



HU000025471T2

(19) **HU****MAGYARORSZÁG**
Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala(11) Lajstromszám: **E 025 471**(13) **T2****EURÓPAI SZABADALOM**
SZÖVEGÉNEK FORDÍTÁSA(21) Magyar ügyszám: **E 09 731606**(22) A bejelentés napja: **2009. 04. 16.**

(96) Az európai bejelentés bejelentési száma:

EP 20090731606

(97) Az európai bejelentés közzétételi adatai:

EP 2276732 A1 **2009. 10. 22.**

(97) Az európai szabadalom megadásának meghirdetési adatai:

EP 2276732 B1 **2015. 05. 20.**(51) Int. Cl.: **C07D 209/08** (2006.01)**A61K 314/04** (2006.01)**A61P 3/06** (2006.01)**C07D 209/12** (2006.01)**C07D 209/36** (2006.01)**C07D 401/04** (2006.01)**C07D 405/04** (2006.01)**C07D 413/04** (2006.01)**C07D 413/14** (2006.01)**C07D 409/04** (2006.01)**C07D 403/04** (2006.01)**C07D 209/42** (2006.01)**C07D 209/22** (2006.01)**A61P 5/24** (2006.01)**A61P 13/00** (2006.01)

(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:

PCT/EP 09/054521

(87) A nemzetközi közzétételi szám:

WO 09127686

(30) Elsőbbségi adatok:

0806944 **2008. 04. 16.** **GB****0823367** **2008. 12. 22.** **GB**

(72) Feltaláló(k):

RHÖNNSTAD, Patrik, S-141 57 Huddinge (SE)**KALLIN, Elisabet, S-141 57 Huddinge (SE)****APELQVIST, Theresa, S-141 57 Huddinge (SE)****WENNERSTAL, Mattias, S-141 57 Huddinge (SE)****CHENG, Aiping, S-141 57 Huddinge (SE)**

(73) Jogosult(ak):

KARO BIO AB, 141 57 Huddinge (SE)

(74) Képviselő:

ifj. Szentpéteri Ádám, SBGK Szabadalmi**Ügyvivői Iroda, Budapest**

(54)

Új ösztrogén receptor ligandumok

Az európai szabadalom ellen, megadásának az Európai Szabadalmi Közlönyben való meghirdetésétől számított kilenc hónapon belül, felszólalást lehet benyújtani az Európai Szabadalmi Hivatalnál. (Európai Szabadalmi Egyezmény 99. cikk(1))

A fordítást a szabadalmas az 1995. évi XXXIII. törvény 84/H. §-a szerint nyújtotta be. A fordítás tartalmi helyességét a Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala nem vizsgálta.

Új ösztrogén receptor ligandumok

A találmány területe

[0001] A találmány vegyületekre vonatkozik, melyek ösztrogén receptor ligandumok és előnyösen szelektívek az ösztrogén receptor β -izomformára, eljárásokra az ilyen vegyületek előállítására, és az ilyen vegyületek alkalmazására az ösztrogén receptorral összefüggő betegségek, például depressziós rendellenességek, félelemmel összefüggő betegségek, Alzheimer-kór, kognitív zavarok, osteoporosis, emelt vér-triglicerid szintek, atherosclerosis, endometrosis, vizeleti inkontinencia, autoimmun betegség és a tüdő, vastagbél, mell, méh és prosztatara rákos megbetegedéseinek kezelésére.

A találmány háttere

[0002] Az ösztrogén receptor (ER) egy ligandum aktivált emlős transzkripciós faktor, mely a génexpresszió felfelé és lefelé történő szabályozásában. Az ösztrogén receptor természetes hormonja a β -17-ösztradiol (E2) és közelálló metabolitjai. Az ösztradiolnak az ösztrogén receptorhoz történő kötődése a receptor dimerizálódásához eredményezi, és ugyanakkor a dimer a DNS-en található ösztrogén-válasz elemekhez (ERE) kötődik. Az ER/DNS komplex további transzkripciós faktorokat aktivál, melyek a DNS-nek az ERE-től downstream irányban mRNS-sé történő transzkripciójáért felelősek, mely végülis a proteinné íródik át. Másképpen, az ER DNS-sel történő kölcsönhatása közvetett lehet más transzkripciós faktorok, különösen fos és jun közvetítésével. Mivel nagy számú gén kifejeződését szabályozza az ösztrogén receptor és mivel az ösztrogén receptor számos sejttípusban fejeződik ki, az ösztrogén receptornak természetes hormonokon vagy szintetikus ER ligandumokon keresztül végbemernő kapcsolódásával történő modulálása jelentős behatásokkal lehet a szervezet pszichológiai és patopszichológiai állapotára.

[0003] Kezdetben úgy vélték, hogy csak egy ösztrogén receptor létezett. Később azonban egy második altípust (ER- β) találtak. Bár mind a "klasszikus" ER- α , mind a nemrég felfedezett ER- β szélesen eloszlik különböző szövetekben, jelentősen eltérő eloszlást mutatnak különböző sejttípusokban és szövetekben. Ezért a szintetikus ligandumok, melyek vagy ER- α , vagy ER- β szelektívek, megőrizhetik az ösztrogén hasznos tulajdonságait, miközben csökkentik a nem-kívánatos mellékhatások veszélyét.

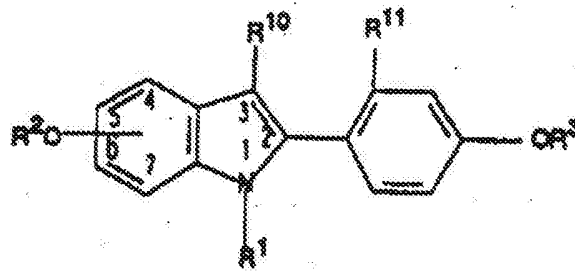
[0004] Az ösztrogének alapvető fontosságúak a nők szexuális fejlődésében. Ezenkívül az ösztrogének fontos szerepet játszanak a csontsűrűség megőrzésében, a vér lipidszintjének szabályozásában, és neuroprotektív hatásuk is van. Ennek megfelelően a postmenopauzális nők csökkentett ösztrogén-termelése számos betegséggel függ össze, ilyenek például az osteoporosis, atherosclerosis, depresszió és kognitív rendellenességek. Ezzel ellentétben bizonyos proliferatív betegségeket, például mell- és méhrákot és endometriosist az ösztrogének stimulálnak, ezért az antiösztrogéneknek (azaz ösztrogén antagonistáknak) komoly haszna van az ilyen jellegű rendellenességek megelőzésében és kezelésében.

[0005] A természetes ösztrogén, 17 β -ösztradiol hatékonyságát különböző depresszív betegség-formák kezelésére is kimutatták és véleményük szerint az ösztrogén antidepresszáns hatása a triptofán hidroxiláz aktivitás és az azt követő szerotonin szintézis szabályozásával lehet közvetített (lásd például Lu N Z, Shlaes T A, Cundlah C, Dziennis S E, Lile R E, Betea C L, "Ovarian steroid action on tryptophan hydroxylase protein és serotonin compared to localization of ovarian steroid receptors in midbrain of guinea pigs." *Endocrine* 11:257-267, 1999). A természetes ösztrogén pleiotrop természete kizárja annak széleskörű, krónikusabb alkalmazását a mell, méh és petefészkek szövetekre gyakorolt proliferatív hatás megnövekedett veszélye miatt. Az ER β ösztrogén receptor azonosítása lehetőséget adott szelektívebb ösztrogén szerek azonosítására, melyek rendelkeznek a kívánt antidepresszáns tulajdonságokkal az ER α által közvetített proliferatív hatásoktól mentesen. Így kimutatták, hogy az ER β -szelektivitással rendelkező terápiás szerek minden valószínűség szerint hatásosak a depresszió kezelésében.

[0006] Szükség van olyan vegyületekre, melyek ugyanolyan pozitív választ biztosítanak, mint az ösztrogén-helyettesítő terápiák, a negatív mellékhatások nélkül. Ugyancsak szükség van olyan ösztrogén-jellegű vegyületekre, melyek szelektív hatást mutatnak a test különböző szöveteiben.

[0007] A WO 2006/019831 irat bizonyos indolszármazékokat ismertet, melyek használhatók a Hepatitis C vírusfertőzés megelőzésében és kezelésében. A WO 2005/018636 irat egyes ösztrogén receptor modulátor hatású indolszármazékokat ismertet, ahol valamennyi indoloxim jellegű.

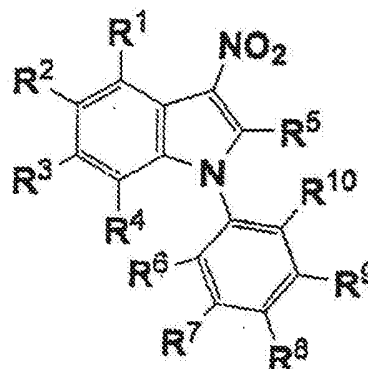
[0008] A WO 96/03375 irat



képletű fenil-indolokat ír le, ahol R^{10} metilcsoport és R^{11} hidrogénatom, vagy R^{10} és R^{11} di-, tri- vagy tetrametilén hidat alkot, mely a hid bármely helyén C-C kettőskötést tartalmazhat. A vegyületek antiösztrogén tulajdonságúak, és alkalmasak különösen az ösztrogénnel összefüggő betegségek kezelésében történő alkalmazásra.

[0009] A DE 2721085 irat eljárást ismertet bőrgyulladások kezelésére, a betegnek egy N-fenil szubsztituenst tartalmazó kondenzált pirrol hatásos mennyiségének topikális adagolásával.

[0010] A JP 2008195642 irat egyes



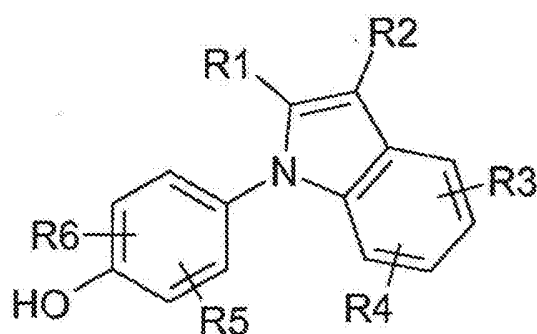
képletű indolszármazékokat vagy sóikat ismertet, ahol R^1 - R^{10} azonos vagy eltérő elektron-visszatartó csoport, elektron-donor csoport vagy hidrogénatom. A vegyületek embrió összejtekben (ES) nem-differenciálódást fenntartó hatással rendelkeznek.

[0011] A találmány szerinti vegyületek ösztrogén receptor ligandumok és mint ilyenek, alkalmasak lehetnek az ösztrogén-működéssel összefüggő legkülönbözőbb állapotok kezelésére vagy megelőzésére; ilyenek például a csonttrikulás, csonttörések, osteoporosis, porc degeneráció, endometriosis, méh fibroid betegség, hőhullámok, emelt LDL koleszterin-szintek, cardiovascularis betegség, kognitív működési zavarok, öregedéssel összefüggő enyhe kognitív zavarok, agyi degeneratív rendellenességek, restenosis, gynecomastia, vascularis simaizomsejt proliferáció, elhízás, inkontinencia, félelem, depresszió, perimenopausalis depresszió, post-partum depresszió, premenstualis szindróma, mániás depresszió, dementia,

rögeszmés kényszeres viselkedés, figyelemhiányos rendellenesség, figyelemhiányos hiperaktivitás, alvási zavarok, ingerlékenység, impulzivitás, harag kezelés, hallási zavarok, sclerosis multiplex, Parkinson-kór, Alzheimer-kór, Huntington-kór, amyotrop lateralis sclerosis, gerincvelő sérülés, stroke, autoimmun betegség, gyulladás, IBD, IBS, szexuális zavar, magas vérnyomás, retina-degeneráció, tüdőrák, végbélrák, mellrák, méhrák, prosztaták és cholangiocarcinoma.

A találmány összefoglalása

[0012] A találmány tárgyát az (I) képletű vegyület vagy gyógyászatiilag elfogadható észtere, amidja, karbamátja, szolvátja vagy sója képezi, ideértve az ilyen észter, amid vagy karbamát valamely sóját, és egy ilyen észter, amid, karbamát vagy só szolvátját,



(I)

ahol R1 halogénatom, ciano, nitro, OR^A , $N(R^B)_2$, $-C(O)-(1-4 \text{ szénatomos})\text{-alkil}$, $-SO_2-(1-4 \text{ szénatomos})\text{-alkil}$, $(1-6 \text{ szénatomos})\text{-alkil}$, $(2-6 \text{ szénatomos})\text{-alkenil}$, $(2-6 \text{ szénatomos})\text{-alkinil}$, halogén- $(1-6 \text{ szénatomos})\text{-alkil}$, dihalogén- $(1-6 \text{ szénatomos})\text{-alkil}$, trihalogén- $(1-6 \text{ szénatomos})\text{-alkil}$, halogén- $(2-6 \text{ szénatomos})\text{-alkenil}$, dihalogén- $(2-6 \text{ szénatomos})\text{-alkenil}$, trihalogén- $(2-6 \text{ szénatomos})\text{-alkenil}$, ciano- $(1-6 \text{ szénatomos})\text{-alkil}$, $(1-4 \text{ szénatomos})\text{-alkoxi-}(1-6 \text{ szénatomos})\text{-alkil}$, $(3-8 \text{ szénatomos})\text{-cikloalkil}$, $(3-8 \text{ szénatomos})\text{-cikloalkil-}(1-6 \text{ szénatomos})\text{-alkil}$, fenil, benzil, és 5-10 tagú heterociklilcsoportok közül választott, ahol a fenil, benzil vagy heterociklil group szubsztituálatlan vagy 1-3 szubsztituenssel szubsztituált lehet, ahol mind-egyik szubsztituens OR^A , halogénatom, ciano, nitro, $-C(O)-(1-4 \text{ szénatomos})\text{-alkil}$, $(1-6 \text{ szénatomos})\text{-alkil}$, $(2-6 \text{ szénatomos})\text{-alkenil}$, $(2-6 \text{ szénatomos})\text{-alkinil}$, halogén- $(1-6 \text{ szénatomos})\text{-alkil}$, dihalogén- $(1-6 \text{ szénatomos})\text{-alkil}$ és trihalogén- $(1-6 \text{ szénatomos})\text{-alkil}$ csoportok közül választott;

R2 halogénatom, ciano, nitro, OR^A , $N(R^B)_2$, $N(OH)_2$, adott esetben 1-3 halogénatommal szubsztituált $-C(O)-(1-4 \text{ szénatomos})\text{-alkil}$, $-SO_2-(1-4 \text{ szénatomos})\text{-alkil}$, $-C(O)NH-OH$, $-C(NH_2)=N-OH$, $-C(CO_2H)=N-OH$, $-C(NH_2)=NH$, $-C(NH(1-4 \text{ szénatomos})\text{-alkil})=NH$, $-C(O-(1-4 \text{ szénatomos})\text{-alkil})=NH$, $-C(NH_2)=N-NH_2$, $-NH-C(NH_2)=NH$, $-NH-C(O)NH_2$, $-N=C(-NHCH_2CH_2-NH-)$, $-S-CN$, $-S-C(NH_2)=NH$, $-S-C(NH_2)=N-OH$, $-CO_2H$, $-CH_2-CO_2H$, $-CH(OH)CO_2H$, -

C(O)CO₂H, SO₃H, CH₂SO₃H, (1-6 szénatomos)-alkil, halogén-(1-6 szénatomos)-alkil, dihalogén-(1-6 szénatomos)-alkil, trihalogén-(1-6 szénatomos)-alkil, ciano-(1-6 szénatomos)-alkil, (1-4 szénatomos)-alkoxi-(1-6 szénatomos)-alkil, (2-6 szénatomos)-alkenil, (2-6 szénatomos)-alkinil, (3-8 szénatomos)-cikloalkil, (3-8 szénatomos)-cikloalkil-(1-6 szénatomos)-alkil, fenil, benzil és 5-10 tagú heterociklilcsoportok közül választott, ahol a fenil, benzil vagy heterociklil group szubsztituálatlan vagy 1-3 szubsztituenssel szubsztituált lehet, ahol mind-egyik szubsztituens OR^A, halogénatom, ciano, nitro, (1-6 szénatomos)-alkil, (2-6 szénatomos)-alkenil, (2-6 szénatomos)-alkinil, halogén-(1-6 szénatomos)-alkil, dihalogén-(1-6 szénatomos)-alkil és trihalogén-(1-6 szénatomos)-alkilcsoportok közül választott; azzal a feltétellel, hogy ha R¹ és R² közül az egyik halogénatom, a másiknak halogénatomtól eltérőnek kell lennie;

R³, R⁴, R⁵ és R⁶ mindegyike egymástól függetlenül hidrogénatom, OR^A, halogénatom, ciano, nitro, (1-6 szénatomos)-alkil, (2-6 szénatomos)-alkenil, (2-6 szénatomos)-alkinil, halogén-(1-6 szénatomos)-alkil, dihalogén-(1-6 szénatomos)-alkil és trihalogén-(1-6 szénatomos)-alkilcsoport közül választott;

valamennyi R^A egymástól függetlenül selected from the group consisting of hidrogénatom, (1-6 szénatomos)-alkil, (2-6 szénatomos)-alkenil, (2-6 szénatomos)-alkinil, (3-8 szénatomos)-cikloalkil, (3-8 szénatomos)-cikloalkil-(1-6 szénatomos)-alkil, (6-10 szénatomos)-aril és (6-10 szénatomos)-aril-(1-6 szénatomos)-alkilcsoportok közül választott, melyek mindegyike adott esetben 1-3 halogénatommal szubsztituált; és

valamennyi R^B egymástól függetlenül selected from the group consisting of hidrogénatom, (1-6 szénatomos)-alkil, (2-6 szénatomos)-alkenil, (2-6 szénatomos)-alkinil, (3-8 szénatomos)-cikloalkil, (3-8 szénatomos)-cikloalkil-(1-6 szénatomos)-alkil, (6-10 szénatomos)-aril és (6-10 szénatomos)-aril-(1-6 szénatomos)-alkilcsoportok közül választott, melyek mindegyike adott esetben 1-3 halogénatommal szubsztituált;

azzal a feltétellel az (I) képletű vegyület nem

4-[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-2-(3,5-dimetil-izoxazol-4-il)-indol-1-il]-fenol;

1-(4-hidroxi-fenil)-2-(4-metil-imidazol-1-il)-1H-indol-3-karbonitril;

1-(4-hidroxifenil)-2-(1H-pirazol-3-il)-1H-indol-3-karbonitril;

1-(3-klór-4-hidroxi-fenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-3-karbonitril;

1-(4-hidroxi-fenil)-2-prop-1-inil-1H-indol-3-karbonsavamid; vagy

1-(4-hidroxifenil)-2-tiazol-2-il-1H-indol-3-karbonsav.

[0013] Meglepő módon úgy találtuk, hogy a találmány szerinti vegyületek az ösztrogén receptor ligandumai. Ennek megfelelően a vegyületek alkalmasak az ösztrogén receptor aktiválással összefüggő állapotok kezelésében vagy megelőzésében.

A találmány részletes leírása

[0014] A találmány szerinti vegyületek királis (aszimmetrikus) centrumokat tartalmazhatnak, vagy a molekula egészében királis lehet. Az egyes sztereoisomerek (enantiomerek és diasztereoizomerek) és ezek elegyei is a találmány körébe tartoznak.

[0015] A találmány olyan vegyületeket szolgáltat, melyek ösztrogén receptor ligandumok. Az alkalmazott „ösztrogén receptor ligandum” kifejezés valamennyi olyan gyököt magába foglal, mely egy ösztrogén receptorhoz kötődik. A ligandum lehet egy agonista, egy részleges agonista, egy antagonistista vagy egy részleges antagonistista. A ligandum lehet ER β -szelektív, vagy mutathat vegyes ER α és ER β aktivitást. Például, a ligandum hathat egyaránt ER β agonistaként vagy egy részleges ER β agonistaként és mint ER α antagonistaként vagy részleges antagonistaként.

[0016] Ha R1 heterociklil csoport, ez a csoport lehet telített vagy telítetlen, és egy vagy több O, N és/vagy S atomot tartalmazhat. E csoportok előnyösen 5- vagy 6-tagúak. Előnyös heterociklilcsoportok a következők: furil, tienil, pirrolil, pirrolinil, pirrolidinil, oxazolil, izoxazolil, tiazolil, izotiazolil, imidazolil, imidazolinil, imidazolidin, pirazolil, pirazolinil, pirazolidinil, pirdil, morfolinil, és piperidilcsoport, ahol az izoxazolil csoport a különösen előnyös heterociklil csoport. A heterociklil csoport előnyös szubsztituense például 1 vagy 2 szubsztituens, ahol mindegyik szubsztituens OR^A, halogénatom, ciano, -C(O)-(1-4 szénatomos)-alkil, (1-4 szénatomos)-alkil, (2-4 szénatomos)-alkenil, (2-4 szénatomos)-alkinil, halogén-(1-4 szénatomos)-alkil, dihalogén-(1-4 szénatomos)-alkil és trihalogén-(1-4 szénatomos)-alkilcsoportok közül választott. Különösen előnyös szubsztituensek a halogénatom, ciano, (1-4 szénatomos)-alkil (különösen metil), -C(O)-(1-4 szénatomos)-alkil, és OR^A csoportok, ahol R^A előnyösen hidrogénatom vagy egy (1-4 szénatomos)-alkilcsoport. Még előnyösebb szubsztituensek a halogénatomok, ciano és (1-4 szénatomos)-alkil (különösen metil vagy etil) csoportok.

[0017] Az R1 fenil vagy benzilcsoportok előnyös szubsztituensei ugyanazok, mint az R1 heterociklusos csoportok szubsztituenseinél ismertettük.

[0018] Ha R2 jelentése heterociklilcsoport, ez a csoport például valamely, a fentiekben az R1 csoportnál megnevezett előnyös csoport lehet.

[0019] Az R2 fenil vagy benzilcsoportok előnyös szubsztituensei ugyanazok, mint az R1 heterociklusos csoportok szubsztituenseinél ismertettük.

[0020] Hacsak másképp nem említjük, R^A előnyösen egymástól függetlenül hidrogénatom, (1-4 szénatomos)-alkil, (2-4 szénatomos)-alkenil, (2-4 szénatomos)-alkinil, (3-6 szénatomos)-cikloalkil, fenil és benzilcsoportok közül választott. Előnyösen valamennyi R^A egymástól függetlenül hidrogénatom vagy (1-4 szénatomos)-alkilcsoport, különösen metilcsoport.

[0021] Hacsak másképp nem említjük, valamennyi R^B előnyösen egymástól függetlenül hidrogénatom és (1-4 szénatomos)-alkilcsoport közül választott.

[0022] Előnyösen R^1 OR^A , $N(R^B)_2$, $-C(O)-(1-4 \text{ szénatomos})\text{-alkil}$, $(1-6 \text{ szénatomos})\text{-alkil}$, $(2-6 \text{ szénatomos})\text{-alkenil}$, $(2-6 \text{ szénatomos})\text{-alkinil}$, halogén- $(1-4 \text{ szénatomos})\text{-alkil}$, dihalogén- $(1-4 \text{ szénatomos})\text{-alkil}$, trihalogén- $(1-4 \text{ szénatomos})\text{-alkil}$, halogén- $(2-4 \text{ szénatomos})\text{-alkenil}$, dihalogén- $(2-4 \text{ szénatomos})\text{-alkenil}$, trihalogén- $(2-4 \text{ szénatomos})\text{-alkenil}$, fenil és 5-6 tagú heterociklilcsoport közül választott, ahol a fenil vagy heterociklilcsoport vagy szubsztituálatlan, vagy a fentiek szerint szubsztituált. Előnyösebben, R^1 OR^A , $N(R^B)_2$, $-C(O)-(1-4 \text{ szénatomos})\text{-alkil}$, $(1-4 \text{ szénatomos})\text{-alkil}$, $(2-4 \text{ szénatomos})\text{-alkenil}$, $(2-4 \text{ szénatomos})\text{-alkinil}$, fenil és 5-6 tagú heterociklilcsoportok közül választott, ahol a fenil vagy heterociklilcsoport vagy szubsztituálatlan, vagy a fentiek szerint szubsztituált.

[0023] R^2 például a fentiekben az előnyös R^1 csoportként említett csoportok valamelyike lehet. A találmány egy kiviteli módja szerint R^2 halogénatom, ciano, nitro, OR^A , $N(R^B)_2$, $N(OH)_2$, adott esetben 1-3 halogénatommal szubsztituált $-C(O)-(1-4 \text{ szénatomos})\text{-alkil}$, $-SO_2-(1-4 \text{ szénatomos})\text{-alkil}$, $-C(O)NH-OH$, $-C(NH_2)=N-OH$, $-C(CO_2H)=N-OH$, $-C(O-1-4 \text{ szénatomos alkil})=NH$, $-C(NH_2)=N-NH_2$, $-NH-C(NH_2)=NH$, $-NH-C(O)NH_2$, $-N=C(-NH-CH_2CH_2-NH-)$, $-S-CN$, $-S-C(NH_2)=NH$, $-SC(NH_2)=N-OH$, $-CO_2H$, $-CH_2-CO_2H$, $-CH(OH)CO_2H$, $-C(O)CO_2H$, SO_3H , CH_2SO_3H , $(1-6 \text{ szénatomos})\text{-alkil}$, halogén- $(1-6 \text{ szénatomos})\text{-alkil}$, dihalogén- $(1-6 \text{ szénatomos})\text{-alkil}$, trihalogén- $(1-6 \text{ szénatomos})\text{-alkil}$, ciano- $(1-6 \text{ szénatomos})\text{-alkil}$, $(1-4 \text{ szénatomos})\text{-alkoxi-}(1-6 \text{ szénatomos})\text{-alkil}$, $(2-6 \text{ szénatomos})\text{-alkenil}$, $(2-6 \text{ szénatomos})\text{-alkinil}$, $(3-8 \text{ szénatomos})\text{-cikloalkil}$, $-(3-8 \text{ szénatomos})\text{-cikloalkil-}(1-6 \text{ szénatomos})\text{-alkil}$, fenil, benzil és 5-10 tagú heterociklilcsoportok közül választott, ahol a fenil, benzil vagy heterociklilcsoport vagy szubsztituálatlan, vagy 1-3, OR^A , halogénatom, ciano, nitro, $(1-6 \text{ szénatomos})\text{-alkil}$, $(2-6 \text{ szénatomos})\text{-alkenil}$, $(2-6 \text{ szénatomos})\text{-alkinil}$, halogén- $(1-6 \text{ szénatomos})\text{-alkil}$, dihalogén- $(1-6 \text{ szénatomos})\text{-alkil}$ és trihalogén- $(1-6 \text{ szénatomos})\text{-alkilcsoportok}$ közül választott szubsztituenst tartalmaz.

[0024] A találmány egy másik kiviteli módja szerint R^2 halogénatom, nitro, OR^A , $N(R^B)_2$, adott esetben 1-3 halogénatommal szubsztituált $-C(O)-(1-4 \text{ szénatomos})\text{-alkil}$, $-SO_2-(1-4 \text{ szénatomos})\text{-alkil}$, $-C(O)NH-OH$, $-C(NH_2)=N-OH$, $-C(NH_2)=NH$, $-NH-C(NH_2)=NH$, $-NH-C(O)NH_2$, $-N=C(-NH-CH_2CH_2-NH-)$, $-S-C(NH_2)=NH$, $-CO_2H$, $-CH_2-CO_2H$, SO_3H , CH_2SO_3H , $(1-6 \text{ szénatomos})\text{-alkil}$, halogén- $(1-6 \text{ szénatomos})\text{-alkil}$, dihalogén- $(1-6 \text{ szénatomos})\text{-alkil}$, trihalogén- $(1-6 \text{ szénatomos})\text{-alkil}$, ciano- $(1-6 \text{ szénatomos})\text{-alkil}$, $(1-4 \text{ szénatomos})\text{-alkoxi-}(1-6 \text{ szénatomos})\text{-alkil}$, $(2-6 \text{ szénatomos})\text{-alkenil}$, $(2-6 \text{ szénatomos})\text{-alkinil}$, $(3-8 \text{ szénatomos})\text{-cikloalkil}$, $(3-8 \text{ szénatomos})\text{-cikloalkil-}(1-6 \text{ szénatomos})\text{-alkil}$, fenil, benzil és 5-10 tagú heterociklilcsoportok közül választott, ahol a fenil, benzil vagy heterociklil csoportok vagy szubsztituálatlanok vagy 1-3, OR^A , halogénatom, ciano, nitro, $(1-6 \text{ szénatomos})\text{-alkil}$, $(2-6 \text{ szénatomos})\text{-alkenil}$, $(2-6 \text{ szénatomos})\text{-alkinil}$, halogén- $(1-6 \text{ szénatomos})\text{-alkil}$, dihalogén- $(1-6 \text{ szénatomos})\text{-alkil}$ és trihalogén- $(1-6 \text{ szénatomos})\text{-alkilcsoportok}$ közül választott szubsztituenst tartalmaznak.

[0025] A találmány egy előnyös kiviteli módja szerint, R² halogénatom, nitro, OR^A, N(R^B)₂, adott esetben 1-3 halogénatommal szubsztituált -C(O)-(1-4 szénatomos)-alkil, -SO₂-(1-4 szénatomos)-alkil, -C(O)NH-OH, -C(NH₂)=N-OH, -NH-C(NH₂)=NH, -NH-C(O)NH₂, -N=C(-NH-CH₂CH₂-NH-), -S-C(NH₂)=NH, -CO₂H, -CH₂-CO₂H, (1-6 szénatomos)-alkil, halogén-(1-6 szénatomos)-alkil, dihalogén-(1-6 szénatomos)-alkil, trihalogén-(1-6 szénatomos)-alkil, ciano-(1-6 szénatomos)-alkil, (1-4 szénatomos)-alkoxi-(1-6 szénatomos)-alkil, (2-6 szénatomos)-alkenil, (2-6 szénatomos)-alkinil, (3-8 szénatomos)-cikloalkil, (3-8 szénatomos)-cikloalkil-(1-6 szénatomos)-alkil, fenil, benzil és 5-10 tagú heterociklilcsoportok közül választott, ahol a fenil, benzil vagy heterociklilcsoport vagy szubsztituátlan vagy 1-3, OR^A, halogénatom, ciano, nitro, (1-6 szénatomos)-alkil, C₂-alkenil, (2-6 szénatomos)-alkinil, halogén-(1-6 szénatomos)-alkil, dihalogén-(1-6 szénatomos)-alkil és trihalogén-(1-6 szénatomos)-alkilcsoportok közül választott szubsztituenst tartalmaz. Előnyösebben, R² -C(O)-(1-4 szénatomos)-alkil (különösen -C(O)CH₃), -C(NH₂)=N-OH, -CO₂H, -CH₂-CO₂H, (1-4 szénatomos)-alkil, (2-4 szénatomos)-alkenil, (2-4 szénatomos)-alkinil, és 5-6 tagú heterociklilcsoportok közül választott, ahol a heterociklil csoport szubsztituátlan vagy a fentiek szerint szubsztituált lehet. Legelőnyösebben, R² -C(O)CH₃), -C(NH₂)=N-OH, -CO₂H, és -CH₂-CO₂H csoportok közül választott, melyek közül -C(NH₂)=N-OH különösen előnyös R² csoport.

[0026] Előnyösen R³, R⁴, R⁵ és R⁶ mindegyike hidrogénatom, OR^A, halogénatom, ciano, -(1-4 szénatomos)-alkil, például metil, halogén-(1-4 szénatomos)-alkil, például klór- vagy fluor-metil, dihalogén-(1-4 szénatomos)-alkil, például diklór- difluormetil, és trihalogén-(1-4 szénatomos)-alkil, például triklór- vagy trifluormetilcsoportok közül választott. Előnyösen R³, R⁴, R⁵ és R⁶ mindegyike hidrogénatom, OH, halogénatom, ciano, metil, vagy trifluormetilcsoportok közül választott. Legelőnyösebben R³ és R⁴ közül legalább az egyik hidrogénatom. Legelőnyösebben R⁵ és R⁶ egymástól függetlenül hidrogénatom és/vagy halogénatom, különösen fluoratom. Ennek megfelelően, a találmány szerinti vegyületek egy előnyös csoportjában R¹ OR^A, N(R^B)₂, -C(O)-(1-4 szénatomos)-alkil, (1-6 szénatomos)-alkil, (2-6 szénatomos)-alkenil, (2-6 szénatomos)-alkinil, halogén-(1-4 szénatomos)-alkil, dihalogén-(1-4 szénatomos)-alkil, trihalogén-(1-4 szénatomos)-alkil, halogén(2-4 szénatomos)-alkenil, dihalogén(2-4 szénatomos)-alkenil, trihalogén(2-4 szénatomos)-alkenil, fenil, és 5-6 tagú heterociklilcsoport, ahol a fenil vagy heterociklil csoport szubsztituátlan vagy a fentiek szerint szubsztituált lehet; előnyösebben, R¹ OR^A, N(R^B)₂, -C(O)-(1-4 szénatomos)-alkil, (1-4 szénatomos)-alkil, (2-4 szénatomos)-alkenil, (2-4 szénatomos)-alkinil, fenil, és 5-6 tagú heterociklilcsoportok közül választott, ahol a fenil vagy heterociklil csoport szubsztituátlan vagy a fentiek szerint szubsztituált lehet.

[0027] R² -C(O)-(1-4 szénatomos)-alkil (különösen -C(O)CH₃), -C(NH₂)=N-OH, -CO₂H,

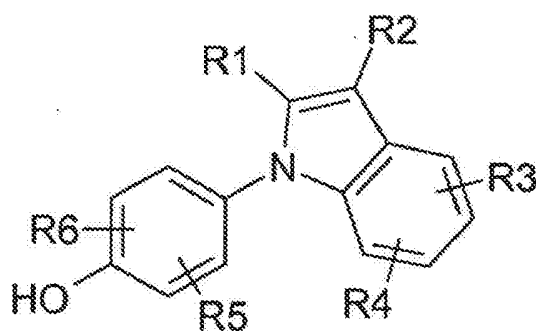
-CH₂-CO₂H, (1-4 szénatomos)-alkil, (2-4 szénatomos)-alkenil, (2-4 szénatomos)-alkinil, és 5-6 tagú heterociklicsoport közül választott, ahol a heterociklil csoport szubsztituálatlan vagy a fentiekben megadottak szerint szubsztituált lehet;

R³, R⁴, R⁵ és R⁶ mindegyike hidrogénatom, OR^A, halogénatom, ciano, (1-4 szénatomos)-alkil, halogén-(1-4 szénatomos)-alkil, dihalogén-(1-4 szénatomos)-alkil, és trihalogén-(1-4 szénatomos)-alkilcsoport közül választott, különösen hidrogénatom, OH, halogénatom, ciano, metil, vagy trifluormetilcsoport; és különösen R⁵ és R⁶ hidrogénatom és/vagy halogénatom, különösen fluoratom;

valamennyi R^A előnyösen egymástól függetlenül hidrogénatom, (1-4 szénatomos)-alkil, (2-4 szénatomos)-alkenil, (2-4 szénatomos)-alkinil, (3-6 szénatomos)-cikloalkil, fenil és benzilcsoport, különösen hidrogénatom és (1-4 szénatomos)-alkilcsoport közül választott, különösen metilcsoport; és

valamennyi R^B egymástól függetlenül hidrogénatom és (1-4 szénatomos)-alkilcsoport közül választott.

A találmány egy másik megvalósítási módját olyan (I) képletű vegyület



(I)

vagy gyógyászatiilag elfogadható észtere, amidja, karbamátja, szolvátja vagy sója képezi, ideértve az ilyen észter, amid vagy karbamát valamely sóját, és egy ilyen észter, amid, karbamát vagy só szolvátját,

ahol R¹ halogénatom, ciano, nitro, OR^A, N(R^B)₂, -C(R^B)-(1-4 szénatomos)-alkil, -SO₂-(1-4 szénatomos)-alkil, (1-6 szénatomos)-alkil, (2-6 szénatomos)-alkenil, (2-6 szénatomos)-alkinil, halogén-(1-6 szénatomos)-alkil, dihalogén-(1-6 szénatomos)-alkil, trihalogén-(1-6 szénatomos)-alkil, halogén-(2-6 szénatomos)-alkenil, dihalogén-(2-6 szénatomos)-alkenil, trihalogén-(2-6 szénatomos)-alkenil, ciano-(1-6 szénatomos)-alkil, (1-4 szénatomos)-alkoxi-(1-6 szénatomos)-alkil, (3-8 szénatomos)-cikloalkil, (3-8 szénatomos)-cikloalkil-(1-6 szénatomos)-alkil, fenil, benzil, és 5-10 tagú heterociklicsoport közül választott, ahol a fenil, benzil vagy heterociklil csoport szubsztituálatlan vagy 1-3 szubsztituenssel szubsztituált lehet, ahol mindegyik szubsztituens OR^A, halogénatom, ciano, nitro, -C(O)-(1-4 szénatomos)-alkil, (1-6 szénatomos)-alkil, (2-6 szénatomos)-alkenil, (2-6 szénatomos)-alkinil, halogén-(1-6

szénatomos)-alkil, dihalogén-(1-6 szénatomos)-alkil és trihalogén-(1-6 szénatomos)-alkilcsoportok közül választott;

R² halogénatom, ciano, nitro, OR^A, N(R^B)₂, adott esetben 1-3 halogénatommal szubsztituált -C(O)-(1-4 szénatomos)-alkil, -SO₂-(1-4 szénatomos)-alkil, -C(O)NH-OH, -C(NH₂)=N-OH, -C(NH₂)=NH, -NH-C(NH₂)=NH, -NH-C(O)NH₂, -N=C(-NH-CH₂CH₂-NH-), -S-C(NH₂)=NH, -CO₂H, -CH₂-CO₂H, SO₃H, CH₂SO₃H, (1-6 szénatomos)-alkil, halogén-(1-6 szénatomos)-alkil, dihalogén-(1-6 szénatomos)-alkil, trihalogén-(1-6 szénatomos)-alkil, ciano-(1-6 szénatomos)-alkil, (1-4 szénatomos)-alkoxi-(1-6 szénatomos)-alkil, (2-6 szénatomos)-alkenil, (2-6 szénatomos)-alkinil, (3-8 szénatomos)-cikloalkil, (3-8 szénatomos)-cikloalkil-(1-6 szénatomos)-alkil, fenil, benzil és 5-10 tagú heterociklilcsoport közül választott, ahol a fenil, benzil vagy heterociklilcsoport szubsztituálatlan vagy 1-3 szubsztituenssel szubsztituált lehet, ahol mindegyik szubsztituens OR^A, halogénatom, ciano, nitro, (1-6 szénatomos)-alkil, (2-6 szénatomos)-alkenil, (2-6 szénatomos)-alkinil, halogén-(1-6 szénatomos)-alkil, dihalogén-(1-6 szénatomos)-alkil és trihalogén-(1-6 szénatomos)-alkilcsoport közül választott; azzal a feltétellel, hogy ha R¹ és R² közül az egyik halogénatom, a másik halogénatomtól eltérő kell legyen;

R³, R⁴, R⁵ és R⁶ mindegyike egymástól függetlenül hidrogénatom, OR^A, halogénatom, ciano, nitro, (1-6 szénatomos)-alkil, (2-6 szénatomos)-alkenil, (2-6 szénatomos)-alkinil, halogén-(1-6 szénatomos)-alkil, dihalogén-(1-6 szénatomos)-alkil és trihalogén-(1-6 szénatomos)-alkilcsoport közül választott;

valamennyi R^A egymástól függetlenül hidrogénatom, (1-6 szénatomos)-alkil, (2-6 szénatomos)-alkenil, (2-6 szénatomos)-alkinil, -(3-8 szénatomos)-cikloalkil, (3-8 szénatomos)-cikloalkil-(1-6 szénatomos)-alkil, (6-10 szénatomos)-aril és (6-10 szénatomos)-aril-(1-6 szénatomos)-alkilcsoportok közül választott, melyek mindegyike adott esetben 1-3 halogénatommal szubsztituált; és

valamennyi R^B egymástól függetlenül hidrogénatom, (1-6 szénatomos)-alkil, (2-6 szénatomos)-alkenil, (2-6 szénatomos)-alkinil, (3-8 szénatomos)-cikloalkil, (3-8 szénatomos)-cikloalkil-(1-6 szénatomos)-alkil, (6-10 szénatomos)-aril és (6-10 szénatomos)-aril-(1-6 szénatomos)-alkilcsoport közül választott, melyek mindegyike adott esetben 1-3 halogénatommal szubsztituált;

azzal a feltétellel, hogy az (I) képletű vegyület nem 4-[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-2-(3,5-dimetil-izoxazol-4-il)-indol-1-il]-fenol.

[0028] Az (I) képletű vegyületek magába foglalják, azonban nem kizárólagos jelleggel, a példákban specifikusan megnevezett vegyületeket. A példákban a vegyületek elnevezésénél a IUPAC ACD Labs 8.0/name program 8.05 verzióját és/vagy az ISIS DRAW Autonom 2000 és/vagy ChemBioDRAW Ultra 11.0 verziót használtuk.

[0029] Az (I) képletű vegyületekben szereplő szubsztituensek szerint a vegyületek észtereket, amidokat, karbamátokat és/vagy sókat képezhetnek. Az (I) képletű vegyületek gyógyászatban alkalmazható sói és szolvájlai azok, ahol az ellenion vagy asszociált oldószer gyógyászatilag elfogadható. Azonban a gyógyászatilag nem elfogadható ellenionokkal vagy asszociált oldószerekkel alkotott sók és szolvátok is a találmány körébe tartoznak, például intermedierként történő alkalmazásra, az (I) képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik, szolvátjaik és fiziológiásan funkcionális származékaik előállítása során. „Fiziológiásan funkcionális származék” alatt az (I) képletű vegyület olyan kémiai származékát értjük, mely ugyanazzal a fiziológiai funkcióval rendelkezik, mint a szabad (I) képletű vegyület, például a szervezetben ilyené alakítható át.

[0030] A találmány szerinti alkalmas sók a szerves vagy szervetlen savakkal vagy bázisokkal alkotott sók. Különösen, a savakkal alkotott sók az ásványi savakkal, erős szerves savakkal, például szubsztituálatlan vagy például halogénatommal szubsztituált 1-4 szénatomos alkánkarbonsavakkal, például telített vagy telítetlen dikarbonsavakkal, például hidroxikarbonsavakkal, például aminosavakkal, vagy szerves szulfonsavakkal, például szubsztituálatlan vagy például halogénatommal szubsztituált 1-4 szénatomos alkil- vagy arilszulfonsavakkal képzett sók. Gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sók például az alábbi savakkal képzettek: sósav, hidrogénbromid, kénsav, citromsav, borkősav, ecetsav, foszforsav, tejsav, piroszőlősav, ecetsav, trifluorecetsav, borostyánkősav, perklórsav, fumársav, maleinsav, glikolsav, tejsav, szalicilsav, oxaloecetsav, metánszulfonsav, etánszulfonsav, p-toluolszulfonsav, hangyasav, benzoésav, malonsav, naftalin-2-szulfonsav, benzolszulfonsav, izetionsav, aszkorbinsav, almasav, ftálsav, aszparaginsav, és glutaminsav, lizin és arginin. Más savak, például az oxálsav, bár önmagában nem gyógyászatilag elfogadhatóak, alkalmasak lehetnek intermedierként a találmány szerinti vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik előállításában.

[0031] Gyógyászatilag elfogadható bázisokkal alkotott sók például az ammóniumsók, alkálifémsók, például kálium és nátriumsók, alkáliföldfémsók, például a kalcium- és magnéziumsók, és a szerves bázisokkal, például diciklohexilaminnal, N-metil-D-glukominnal, morfolinnal, tiomorfolinnal, piperidinnel, pirrolidinnel, egy mono-, di- vagy tri-(rövidszénláncú)-alkilaminnal, például etil-, terc-butil-, dietil-, diizopropil-, trietil-, tributil- vagy dimetilpropilaminnal, vagy egy mono-, di- vagy trihidroxirövidszénláncú-alkilaminnal, például mono-, di- vagy trietanolaminnal alkotott sók. Ugyancsak képződhetnek a megfelelő belső sók is.

[0032] A megfelelő csoportokat tartalmazó (I) képletű vegyületekben ezek egy észterré, amiddá vagy karbamiddá alakíthatók. Így jellemző, savcsoportból képzett észter és amidcsoportok köztük a $-COOR^B$, $-CONR^B_2$, $-SO_2. OR^B$, vagy $-SO_2. NR^B_2$ csoportok,

míg az (I) képletű vegyületekben található $-OH$ vagy $-NHR^B$ csoportokból származó jellemző észter és amid és karbamátcsoporthoz többek között a $-O.CO.R^B$, $-NR^B.CO.R^B$, $-NR^B.CO_2R^B$, $-O.SO_2R^B$, és $-NR^B.SO_2R^B$ csoportok, ahol R^B jelentése a fentiekben megadott.

[0033] A szerves kémiában járatos szakemberek számára nyilvánvaló, hogy számos szerves vegyület oldószerekkel, melyekben reagáltatják vagy melyekből kicsapják vagy kikristályosítják, komplexeket képeznek. Ezeket a komplexeket szolvátnak nevezik. Így például a vízzel alkotott komplexet "hidrát"-nak nevezik.

[0034] Egy vegyületet, melyet a kezelt személynek adagolnak, és valamely fentiekben ismertetett (I) képletű vegyületté alakul, vagy aktív metabolitját vagy maradékát elővegyületnek ("prodrug") nevezik. Az elővegyület például a testben, például a vérben történő hidrolízissel aktív formájává alakulhat, melynek gyógyászati hatása van. Gyógyászatiilag hatékony elővegyületeket ismertet T. Higuchi és V. Stella, *Prodrugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14 of the A. C. S. Symposium Series (1976); "Design of Prodrugs" ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985; és Edward B. Roche, ed., *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association és Pergamon Press, 1987.

[0035] Az alábbi meghatározások a leírásban a következő jelentéssel bírnak, hacsak azokat különleges esetekben másképp nem definiáljuk.

[0036] Az "alkil" kifejezés egyenes és elágazó láncú telített szénhidrogéncsoportokat jelent. Az alkilcsoportok példái a metil, etil, n-propil, izo-propil, n-butil, t-butil, i-butil, szek-butil, pentil és hexilcsoportok. A nem elágazó alkilcsoportok közül előnyösek a metil, etil, n-propil, izo-propil, n-butilcsoportok. Az elágazó alkilcsoportok közül a t-butil, i-butil, 1-etilpropil és 1-etilbutil csoportok említhetők.

[0037] Az "alkoxi" kifejezés O-alkil csoportot jelent, ahol "alkil" a fenti jelentésű. Az alkoxicsoporthoz példái a metoxi és etoxi csoportok. További példák a propoxi és butoxicsoporthoz.

[0038] Az "alkenil" kifejezés egyenes és elágazó láncú telítetlen szénhidrogéncsoportokat egyaránt jelent, melyekben legalább egy szén-szén kettőskötés van. Az alkenilcsoportok példái az etenil, propenil, butenil, pentenil és hexenilcsoportok. Előnyös alkenilcsoportok az etenil, 1-propenil és 2-propenilcsoportok.

[0039] Az "alkinil" kifejezés egyenes és elágazó láncú telítetlen szénhidrogéncsoportokat egyaránt jelent, melyekben legalább egy szén-szén hármaskötés van. Az alkinilcsoportok példái az etinil, propinil, butinil, pentinil és hexinilcsoportok. Előnyös alkinilcsoportok az etinil, 1-propinil és 2-propinilcsoportok.

[0040] A "cikloalkil" kifejezés telített gyűrűs rendszert jelent. Egy cikloalkilcsoport monociklusos vagy biciklusos lehet. A biciklusos csoport például kondenzált vagy áthidalt lehet. Monociklusos cikloalkilcsoport többek között a ciklopropil, ciklobutil és

ciklopentilcsoport. További példa a monociklusos cikloalkilcsoportokra a ciklohexil, cikloheptil és cikloooktilcsoport. Biciklusos cikloalkilcsoport például a biciklo [2. 2. 1]hept-2-ilcsoport. Előnyösen a cikloalkilcsoport monociklusos.

[0041] Az "aril" kifejezés monociklusos vagy biciklusos aromás karbociklusos csoportot jelöl. Arilcsoport például a fenil és naftilcsoport. A naftilcsoport az 1- vagy 2-helyzetben kapcsolódhat. Egy biciklusos aromás csoportban a gyűrűk egyike például részlegesen telített lehet. Ilyen csoportok például az indanil és tetrahidronaftilcsoportok. Az „5-10 szénatomos aril” kifejezés azt jelenti, hogy egy monociklusos vagy biciklusos aromás csoportban 5-10 szénatom van. Különösen előnyös 5-10 szénatomos arilcsoport a fenilcsoport.

[0042] A "halogénatom" kifejezés fluor, klór, jód és brómatomot jelent. Különösen előnyösek a fluor, klór és brómatomok.

[0043] A "halogénalkil" kifejezés egy halogén-szubsztituenst tartalmazó alkilcsoportot jelent, ahol az "alkil" és "halogénatom" kifejezések a fenti jelentésűek. Hasonlóképpen, a "dihalogénalkil" kifejezés olyan alkilcsoportot jelent, mely két halogén szubsztituenst, és a "trihalogénalkil" kifejezés olyan alkilcsoportot jelent, mely három halogénatom szubsztituenst tartalmaz.

A halogénalkilcsoportok példái a fluormetil, klórmetil, brómmetil, fluormetil, fluorpropil és fluorbutil csoportok; dihalogénalkilcsoportok például a difluormetil és difluoretil csoportok; trihalogénalkilcsoportok például a trifluormetil és trifluoretilcsoportok.

[0044] A "heterociklil" kifejezés aromás vagy nem-aromás karbociklusos csoportot jelent, ahol 1-3 szénatom helyett egy vagy több, egymástól függetlenül nitrogén, oxigén és kénatomok közül választott heteroatom áll. Egy heterociklilcsoport például monociklusos vagy biciklusos lehet. Egy biciklusos heterociklilcsoportban mindegyik gyűrűben, vagy csak a gyűrűk egyikében, egy vagy több heteroatom állhat. A heteroatom előnyösen O vagy N. A megfelelő nitrogénatomot tartalmazó heterociklilcsoportok az N-oxidokat is magukban foglalják.

[0045] Monociklusos nem-aromás heterociklilcsoportok (másképpen monociklusos heterocikloalkil gyűrűk) például az aziridinil, azetidininil, pirrolidinil, imidazolidininil, pirazolidininil, piperidinil, piperazinil, tetrahidrofuranil, tetrahidropiranil, morfolinil, tiomorfolinil és azepanilcsoportok.

[0046] Biciklusos heterociklilcsoportok, melyekben a gyűrűk egyike nem-aromás, például a dihidrobenzofuranil, indanil, indolinil, izoindolinil, tetrahidroizokinolinil, tetrahidrokinolinil és benzoazepanilcsoportok.

[0047] Monociklusos aromás heterociklilcsoportok (másképpen monociklusos heteroaril csoportok) például a furanil, tienil, pirrolil, oxazolil, tiazolil, imidazolil, oxadiazolil, tiadiazolil, piridil, triazolil, triazinil, piridazil, izotiazolil, izoxazolil, pirazinil, pirazolil és pirimidinilcsoportok.

[0048] Biciklusos aromás heterociklilcsoportok (másképpen biciklusos heteroarilcsoportok) például a kinoxalinil, kinazolinil, piridopirazinil, benzoxazolil, benzotiofenil, benzimidazolil, naftiridinil, kinolinil, benzofuranil, indolil, benzotiazolil, oxazolil[4,5-b]piridil, piridopirimidinil, izokinolinil és benzodroxazolcsoportok.

[0049] Előnyös heterociklilcsoportok a piperidinil, tetrahydrofuranil, tetrahidropiranil, piridil, pirimidinil és indolilcsoportok. Ugyancsak előnyös heterociklilcsoportok a tienil, tiazolil, furanil, pirazolil, pírrolil, izoxazolil és imidazolilcsoportok.

[0050] A "cikloalkilalkil" kifejezés az alkilcsoporton keresztül kapcsolódó cikloalkil-alkil-csoportot jelent, ahol "cikloalkil" és "alkil" a fentiekben definiált.

[0051] Mint említettük, a találmány szerinti vegyületek ösztrogén receptor ligandum hatásúak. A találmány szerinti vegyületek az ösztrogén receptor modulátorokra hatnak, és agonisták, részlegesen agonisák, antagonisták vagy részlegesen antagonisták azokra. A találmány szerinti különösen előnyös vegyületek az ER β agonistái vagy részleges agonistái. A találmány szerinti előnyös vegyületek az ösztrogén receptor-béta (ER β) szelektív agonistái.

[0052] Ezért a találmány szerinti vegyületek az ösztrogén receptor aktivitással összefüggő betegségek vagy rendellenességek kezelésében alkalmazhatók. A találmány szerinti vegyületek, főleg azok, melyek az ösztrogén receptor agonistái vagy részleges agonistái, olyan betegségek vagy rendellenességek kezelésében alkalmazhatók, melyekben az ösztrogén receptor szelektív agonistái vagy részleges agonistái mutathatók ki. A találmány szerinti vegyületek, főleg azok, melyek az ösztrogén receptor antagonistái vagy részleges antagonistái, olyan betegségek vagy rendellenességek kezelésében alkalmazhatók, melyekben az ösztrogén receptor szelektív antagonistái vagy részleges antagonistái mutathatók ki. Klinikai állapotok, melyeknél az agonista vagy részleges agonista indikálható, nem szűkítő jelleggel például a következők: csonttritkulás, csonttörések, osteoporosis, porc degeneráció, endometriosis, méh fibroid betegség, hóhullámok, emelt LDL koleszterin-szintek, cardiovascularis betegség, kognitív működési zavarok, agyi degeneratív rendellenességek, restenosis, gynecomastia, vascularis simaizomsejt proliferáció, elhízás, inkontinencia, félelem, depresszió, autoimmun betegség, gyulladás, IBD, IBS, szexuális zavar, magas vérnyomás, retina-degeneráció, tüdőrák, végbélrák, mellrák, méhrák, prosztatatarák és cholangiocarcinoma.

[0053] A találmány szerinti vegyületek különösen a következők kezelésében vagy megelőzésében nyernek alkalmazást: csonttritkulás, csonttörések, osteoporosis, porc degeneráció, endometriosis, méh fibroid betegség, hóhullámok, emelt LDL koleszterin-szintek, cardiovascularis betegség, kognitív működési zavarok, öregedéssel összefüggő enyhe kognitív zavarok, agyi degeneratív rendellenességek, restenosis, gynecomastia, vascularis simaizomsejt proliferáció, elhízás, inkontinencia, félelem, depresszió, perimenopausalis de-

presszió, post-partum depresszió, premenstualis szindróma, mániás depresszió, dementia, rögeszmés kényszeres viselkedés, figyelemhiányos rendellenesség, figyelemhiányos hiperaktivitás, alvási zavarok, ingerlékenység, impulzivitás, harag kezelés, hallási zavarok, sclerosis multiplex, Parkinson-kór, Alzheimer-kór, Huntington-kór, amyotrof lateralis sclerosis, gerincvelő sérülés, stroke, autoimmun betegség, gyulladás, IBD, IBS, szexuális zavar, magas vényomás, retina-degeneráció, tüdőrák, végbélrák, mellrák, méhrák, prosztaták és a cholangiocarcinomaként nevezett epevezeték rák.

[0054] A találmány egy kiviteli alakja szerint a vegyületeket különösen depresszió, perimenopausalis depresszió, post-partum depresszió, premenstruális szindróma és mániás depresszió kezelésében vagy megelőzésében alkalmazzuk.

[0055] A hőhullámok (hot flashes) kezelése vagy megelőzése férfiaknál előnyös olyan kezelt személyek esetén, akik prosztaták elleni ablációs kezelésben részesültek.

[0056] A "depresszió" kifejezés jelentése magában foglalja, nem korlátozó jelleggel, a fő depresszív rendellenességet, dysthymias tünetet, bipoláris rendellenességet, cyclothymias rendellenességet, általános gyógyászati állapotból származó hangulati állapotot, anyagok által indukált hangulati zavart, szezonális hangulatzavart (SAD), post-partum depressziót és premenstruális dysthymias zavart.

[0057] Ugyancsak ismertetünk eljárást az ösztrogén receptor emlősből közvetített állapotának kezelésére vagy megelőzésére, melynek során az emlősből egy találmány szerinti vegyület terápiásan hatásos mennyiségét adagoljuk. A találmány szerinti, ösztrogén receptor által közvetített klinikai állapotok előnyösen a fentiekben megadottak.

[0058] Ugyancsak ismertetjük a találmány szerinti vegyületek alkalmazását az ösztrogén receptor emlősből közvetített állapotának kezelésére vagy megelőzésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására. Az ösztrogén receptor által közvetített klinikai állapotok előnyösen a fentiekben megadottak.

[0059] A terápiás hatás eléréséhez szükséges hatóanyagmennyiségek természetesen az adott vegyülettől, az adagolás módjától, a kezelt alanytól, így típusától, fajától, korától, tömegétől, nemétől és az alany orvosi állapotától, valamint a vese és máj állapotától, és a kezelendő rendellenesség vagy betegség fajtájától, illetve súlyosságától függően változóak. Egy általános képzettségű orvos, állatorvos vagy klinikai szakember könnyen képes meghatározni és felírni az állapot megelőzésére, leküzdésére vagy megállítására szükséges hatásos mennyiséget.

[0060] A találmány szerinti, a jelzett hatások kezelésére alkalmazandó orális dózisok körülbelül 0.01 mg/kg testtömeg/nap (mg/kg/nap) és körülbelül 100 mg/kg/nap, előnyösen 0.01 mg/kg testtömeg/nap (mg/kg/nap) és 10 mg/kg/nap érték között, legelőnyösebben 0.1 - 5.0 mg/kg/nap között vannak, felnőtt humán alanyok esetén. Orális adagolásra a készítményeket előnyösen tabletták vagy más elválasztott egység formájában állítjuk elő, melyek 0.01, 0.05,

0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, és 500 mg hatóanyagot tartalmaznak, a kezelendő alany tüneti kezeléséhez alkalmazkodó adagoláshoz. Egy gyógyszer jellemzően körülbelül 0,01 mg és 500 mg közötti mennyiségű hatóanyagot, előnyösen 1 mg és 100 mg közötti mennyiségű hatóanyagot tartalmaz. Intravénásan a legelőnyösebb dózisok körülbelül 0,1 és körülbelül 10 mg/kg/perc között vannak, állandó sebességű infúzió esetén. Előnyösen a találmány szerinti vegyületek egyszeri napi dózisban adagolhatók, vagy a teljes napi dózis több részletben, naponta kétszer, háromszor vagy négyszer adagolható. Ezenkívül az előnyös találmány szerinti vegyületek intranazálisan is adagolhatók, megfelelő intranazális hordozókkal, vagy transzdermális úton történő helyi alkalmazással, vagy transzdermális úton, szakemberek számára ismert ismert transzdermális tapasz formájában. Transzdermális adagoló rendszerrel történő adagolás esetén az adagolt dózis természetesen folyamatos lesz, nem pedig a dózistartomány megszakításával.

[0061] Bár a hatóanyag egymagában adagolható, előnyös, ha az gyógyászati készítmény vagy összetétel alakban áll. Ennek megfelelően, a találmány egy találmány szerinti vegyület és egy gyógyszerészetileg elfogadható hígítóanyagot, kötőanyagot vagy hordozóanyagot (együttesen „hordozó”) tartalmaz. A találmány szerinti gyógyászati készítmények az alábbiakban felsorolt gyógyászati forma formájában állhatnak. A találmány szerinti készítmények orális, parenterális (szubkután, intradermális, intramuszkuláris, intravénás [bolus vagy infúzió] és intraartikuláris), inhalációs (finomrészecskés por vagy köd, mely különböző típusú nyomás alatt álló aeroszol-készülékekkel hozhatók létre), nebulizációs vagy inszufflációs, rektális, intraperitoneális és topikális (például dermális, szublinguális és intraokuláris) adagolásra alkalmas formában állhatnak, bár a legalkalmasabb mód például az alany állapotától és betegségétől függ.

[0062] A gyógyszerformák hagyományosan egységdózisként állíthatók elő, a gyógyszerészetben jól ismert bármely eljárással. Mindegyik módszerben a hatóanyagot hordozóanyaggal elegyítjük, mely egy vagy több segédanyagból áll. Általában a készítményeket por vagy granulátum formájú hatóanyagnak folyékony hordozókkal vagy finoman elosztatott szilárd hordozókkal, vagy mindkettővel történő elegyítésével és azután szükség esetén a terméknek a kívánt alakra történő formálásával állítjuk elő.

[0063] A találmány szerinti, orális adagolásra alkalmas készítmények különálló egységek, például a hatóanyag előre meghatározott mennyiségét tartalmazó tabletták, kapszulák, pirulák vagy tabletták formájában; por vagy granulátum formában; vizes folyadékban vagy nem-vizes folyadékban levő oldat vagy szuszpenzió formában, például elixír, tinktúra, szuszpenzió vagy szirup alakban; vagy olaj-a-vízben folyékony emulzióként vagy víz-az-olajban folyékony emulzióként állíthatók elő. A hatóanyag bolus, electuarium vagy paszta alakra is formálható.

[0064] Egy tablettá préseléssel vagy öntéssel állítható elő, adott esetben egy vagy több segédalkotórész alkalmazásával. A préselt tablettákat megfelelő berendezésben állíthatjuk elő, a szabadon folyó, például por vagy granulátum alakú hatóanyag és adott esetben hozzáadott kötőanyag, sikosítóanyag, inert hígító, kenő, felületaktív vagy diszpergálószer alkalmazásával. Az öntött tablettákat megfelelő berendezésben, egy inert hígítószerrel nedvesített hatóanyag öntésével állíthatjuk elő. A tabletták adott esetben bevontak vagy barázdáltak lehetnek, és a bennük levő hatóanyag lassú vagy szabályozott leadására lehetnek kialakítva. A találmány szerinti vegyületek például azonnali vagy nyújtott leadásra alkalmas formában adagolhatók. Az azonnali leadás vagy nyújtott leadás elérhető a találmány szerinti hatóanyagokat tartalmazó megfelelő gyógyászati készítmények alkalmazásával, vagy különösen nyújtott hatóanyagleadás esetén megfelelő eszközök, például szubkután implantátumok vagy ozmotikus pumpák alkalmazásával. A találmány szerinti vegyületek liposzomálisan is adagolhatók.

[0065] Orális adagolásra alkalmas készítmények például a szuszpenziók, melyek például a térfogat növelésére mikrokristályos cellulózt, szuszpendálószerként alginátot vagy nátriumalginátot, viszkozitásfokozóként metilcellulózt, és a szakmában ismert édesítő és ízesítőszereket tartalmaznak; és az azonnali hatóanyagleadású tabletták, melyek például mikrokristályos cellulózt, dikalciumfoszfátot, keményítőt, magnéziumsztearátot, kalciumszulfátot, szorbitolt, glükózt és/vagy laktózt és/vagy más, a szakmában ismert kötőanyagokat, szétválasztó anyagokat, hígítószereket és sikosítóanyagokat tartalmaznak. Alkalmas kötőanyag többek között a keményítő, zselatin, természetes cukrok, például lükoz vagy béta-laktóz, kukorica ízesítők, természetes és szintetikus gumik, például acacia, fragant vagy nátriumalginát, karboximetilcellulóz, polietilén-glikol, viaszok és hasonló. Szétválasztó anyagok, a teljesség igénye nélkül, a keményítő, metilcellulóz, bentonit, xantán gumi és hasonló. Az (I) képletű vegyületek a szájüregben keresztül szublingvális és/vagy bukkális adagolással vihetők be. Ilyen célra például öntött tabletták, préselt tabletták vagy fagyasztva szárított tabletták alkalmazhatók. A készítmények példái a találmány szerinti vegyületekből gyorsan oldódó oldószerekkel, például mannitollal, laktózzal, szacharózzal és/vagy ciklodextrinekkal formált alakok. Az ilyen készítmények közé tartoznak a nagy molekulatömegű kötőanyagokkal, például cellulózokkal (avicel) vagy polietilén-glikolokkal (PEG) készült készítmények. Az ilyen formák a nyálkahártyához történő tapadást elősegítő kötőanyagokat, például hidroxipropil-cellulózt (HPC), hidroxipropil-metilcellulózt (HPMC), nátrium-karboximetilcellulózt (SCMC), maleinsavanhidrid kopolimert (például Gantrez), és hatóanyagleadást szabályozó szereket, például poliakril kopolimert (például Karbopol 934) is tartalmazhatnak. Kenőanyagok, csúsztatószerke, ízesítőanyagok, színezőanyagok és stabilizátorok is adhatók a gyártás és alkalmazás elősegítésére. Az ilyen dózisformákban alkalmazott kenőanyag például a nátriumolát, nátriumsztearát,

magnéziumsztearát, nátriumbenzoát, nátriumklorid és hasonlóak. Folyékony formában történő orális adagoláshoz az orális gyógyszerkomponensek bármely orális, nem-toxikus, gyógyszerészetiileg elfogadható inert hordozóval, például etanollal, glicerinnel, vízzel és hasonlókkal kombinálhatók.

[0066] A találmány szerinti vegyületek liposzóma adagolási rendszerekkel is adagolhatók, például kis unilamelláris vezikulumokként, nagy vezikulumokként és multilamelláris vezikulumokként. A liposzómák különböző foszfolipidekkel, 1,2-dipalmitoil-foszfátidilkolinnal, foszfátidil-etanolaminnal (cefalin) vagy foszfátidilkolinnal (lecitin) képezhetők.

[0067] A parenterális adagolásra alkalmas készítmények többek között a vizes és nem-vizes steril injekcióoldatok, melyek antioxidánsokat, puffereket, bakteriosztatikumokat és oldható anyagokat tartalmazhatnak, melyek a készítmények az alany vérével való izotóniáját biztosítják, és vizes és nem-vizes steril szuszpenziók, melyek szuszpendálószerkeket és sűrítőszerkeket tartalmazhatnak. A készítmények egységdózisú vagy multi-dózisú tartályokként készíthetők, például leforrasztott ampullákként és fiolákként, és fagyasztva szárított (liofilizált) állapotban, melyekhez csak egy steril folyékony hordozó, például sóoldat vagy injekciós víz hozzáadása szükséges, közvetlenül az adagolást megelőzően. Alkalmi injekcióoldatok és szuszpenziók az előzőekben ismertetett steril porokból, granulátumokból és tablettákból állíthatók elő. Parenterális adagolásra alkalmas készítmények többek között az injekcióoldatok vagy szuszpenziók, melyek például megfelelő, nem-toxikus, parenterálisan elfogadható higító vagy oldószerkeket, például mannitolt, 1,3-butándiolt, vizet, Ringer-oldatot, izotóniás nátriumklorid oldatot, vagy más megfelelő diszpergáló vagy nedvesítő és szuszpendálószerkeket, így például szintetikus mono- vagy diglicerideket, és zsírsavakat, így olajsavat vagy Cremaphort.

[0068] Nazális, aeroszolos vagy inhalálással adagolható készítmények például a sóval készített oldatok, melyek például benzilalkoholt vagy más konzerválószerrel, a biológiai hozzáférhetőséget javító abszorpciót elősegítő anyagokat, és/vagy más, a szakmában ismert szolubilizáló vagy diszpergáló szereket.

[0069] Rektális adagolásra alkalmas készítmények a kúpok, melyek szokásos hordozóanyagokat, például kakaóvaját, szintetikus észtereket vagy polietilénlikolt tartalmaznak. Ezek a hordozóanyagok jellemzően szilárdak normál hőmérsékleten, de folyósodnak és feloldódnak a rektális üregben, és kibocsájtják a gyógyszert.

[0070] A szájüregbe történő topikális adagolásra alkalmas készítmények, például bukkális vagy szublingvális készítmények többek között a szögletes tabletták, melyek a hatóanyagot egy ízesítő alapban, például szacharózban és acaciában vagy tragantban tartalmazzák, és a pasztillák, melyek a hatóanyagot egy például zselatin és glicerín vagy szacharóz és acacia alapban tartalmazzák. A topikális adagolásra alkalmas készítmények topikális hordozót, például Plastibase-t (polietilénnel gélesített ásványi olaj) tartalmaznak.

[0071] Az előnyös egységdózis készítmények a hatóanyag egy hatékony dózisért, vagy annak egy megfelelő részét tartalmazzák.

[0072] Nyilvánvaló, hogy a fentiekben említett alkotórészekon kívül a találmány szerinti vegyületek más, a szakmában ismert más szereket is tartalmazhatnak, például az orális adagoláshoz alkalmazott készítmények ízesítőanyagokat is tartalmazhatnak.

[0073] Bár a találmány szerinti vegyületek a gyógyszerekben egyedüli hatóanyagként alkalmazhatók, lehetséges azokat egy vagy több további hatóanyaggal kombinációban alkalmazni. Ilyen további hatóanyag lehet valamely másik, találmány szerinti vegyület, vagy lehetnek eltérő terápiás szerekek is, például antidepresszánsok, anxiolitikus, antipszichotikus szerekek, az osteoporosis megelőzésére vagy kezelésére alkalmas szer, rák megelőzésében vagy kezelésében alkalmas szer, vagy bármely más gyógyászati elfogadható hatóanyag. Például a jelen találmány szerinti vegyületek hatékonyan adagolhatók más szerekek, például egy antidepresszáns, anxiolitikus szer, antipszichotikus szer, egy szerves biszfoszfonsav vagy katepszin K inhibitor hatékony mennyiségével együtt. Antidepresszánsok többek között a noradrenalin reuptake inhibitorok (NRI), szelektív szerotonin reuptake inhibitorok, monoaminoxidáz inhibitorok, triciklusos antidepresszánsok (TCA), dopamin reuptake inhibitorok (DRI), opioidok, szelektív szerotonin reuptake fokozók, tetraciklusos antidepresszánsok, reverzibilis monoaminoxidáz inhibitorok, melatonin agonisták, szerotonin és noradrenalin reuptake inhibitorok (SNRI), kortikotropin releasing faktor antagonisták, α -adrenoreceptor antagonisták, 5HT 1α receptor agonisták és antagonisták, lítium és atipikus antipszichotikumok. SSRI osztályba tartozó antidepresszáns többek között a Fluoxetine és Sertraline; SNRI osztályba tartozó antidepresszáns többek között a Venlafaxine, Citalopram, Paroxetine, Escitalopram, Fluvoxamin; SNRI osztályba tartozó antidepresszáns többek között a Duloxetine; a DRI és NRI osztályba tartozó antidepresszáns többek között a Bupropion; TCA osztályba tartozó antidepresszáns többek között az Amitriptiline és Dothiepin (Dosulepin). Atipikus antidepresszáns többek között a Clozapine, Olanzapine, Risperidone, Quetiapine, Ziprasidone és Dopamin részleges agonisták. Anxiolitikumok többek között a benzodiazepinek és nem-benzodiazepinek. Benzodiazepinek többek között a lorazepam, alprazolam és diazepam. Nem-benzodiazepinek többek között a Buspirone (Buspar®), barbiturátok és meprobamat. E további antidepresszánsok közül egy vagy több kombinációban alkalmazható.

[0074] Rákellenes szer többek között a tamoxifen vagy egy mellrák kezelésében alkalmazott aromatáz inhibitor.

[0075] Abban az esetben, ha egy bizonyos kezelés esetén höhullámok lépnek fel, a találmány szerinti vegyületek az ilyen kezelésre alkalmazott szerrel kombinációs terápiában alkalmazhatók. Ilyen kombinációs terápia lehet többek között: egy találmány szerinti vegyület mellrák kezelésére alkalmazott tamoxifennel, egy találmány szerinti vegyület mellrák kezelé-

sére alkalmazott aromatáz inhibitorral, vagy egy találmány szerinti vegyület osteoporosis kezelésére alkalmazott raloxifennel kombinálva.

[0076] A fent említett szerves biszfoszfonátok többek között az adendronát, clodronát, etidronát, ibandronát, incadronát, minodronát, neridronát, risedronát, piridronát, pamidronát, tiludronát, zoldronát, gyógyászatilag elfogadható sóik vagy észtereik, és azok keverékei. Előnyös biszfoszfonátok példái az alendronát és gyógyászatilag elfogadható sói és azok keverékei. Legelőnyösebb az alendronát mononátrium trihidrát.

[0077] A biszfoszfonát pontos dózisa függ az adagolási protokolltól, a választott orális potenciáljától, az emlős vagy humán alany korától, méreteitől, nemétől és állapotától, a kezelendő rendellenesség természetétől és súlyosságától és további releváns gyógyászati és fizikális faktoroktól. Így egy pontos gyógyászatilag hatékony mennyiség nem határozható meg előre; azt mindenkor a kezelő személy vagy klinikai személyzet határozhatja meg. Egy megfelelő mennyiség állatmodelleken végzett kísérletekkel és emberen végzett klinikai vizsgálatokkal határozható meg. Általában a biszfoszfonát megfelelő mennyiségét úgy határozzuk meg, hogy csontreszorpciót gátló hatást kapjunk, azaz a biszfoszfonát csontreszorpciót gátló mennyiségét adagoljuk. Humán alanyokon a biszfoszfonát dózisa jellemzően körülbelül 1.5 és körülbelül 6000 mg/kg testtömeg, és előnyösen körülbelül 10 és körülbelül 2000 mg/kg testtömeg közötti.

[0078] Az alendronátot, gyógyászatilag elfogadható sóját vagy gyógyászatilag elfogadható származékát tartalmazó orális készítmények esetén egy egységdózis jellemzően körülbelül 8.75 mg és körülbelül 140 mg közötti mennyiségű alendronát vegyületet tartalmaz, az alendronsav aktív tömeg bázisra, azaz a megfelelő savra számítva.

[0079] A találmány szerinti vegyületek más, ösztrogén-közvetített állapotok kezelésére alkalmas szerekkel kombinációban alkalmazhatók. Az ilyen kombinációk egyes komponensei a terápia során külön, eltérő időpontokban, vagy egyidejűleg, külön-külön vagy egy kombinációs formában adagolhatók. A találmány során ezért az egyidejű és váltakozó kezelés egyaránt értendő, és az „adagolás” kifejezés is ily módon értelmezendő. A találmány szerinti vegyületek más, az ösztrogén-közvetített állapotok kezelésére alkalmas szerekkel történő kombinációjának köre lényegében bármely, az ösztrogén-közvetített állapotok kezelésére alkalmas szerrel történő kombinációjára kiterjed.

[0080] A fenti további terápiás szerek, a találmány szerinti vegyületekkel történő kombináció esetén például a Physicians' Desk Reference (PDR) által megadott mennyiségben alkalmazhatók, vagy szakember számára egyébként egyszerűen meghatározhatók.

[0081] Ahol a találmány szerinti vegyületeket egy vagy több más terápiás szerrel kombinálva, egyszerre vagy egymást követően alkalmazzuk, a következő kombinációs arányok és dózisértékek az előnyösek: Egy antidepresszánssal, anxiolitikus, antipszichotikus szerrel, szerves biszfoszfonáttal vagy egy katepszin K inhibitorral történő kombináció esetén az (I) képletű

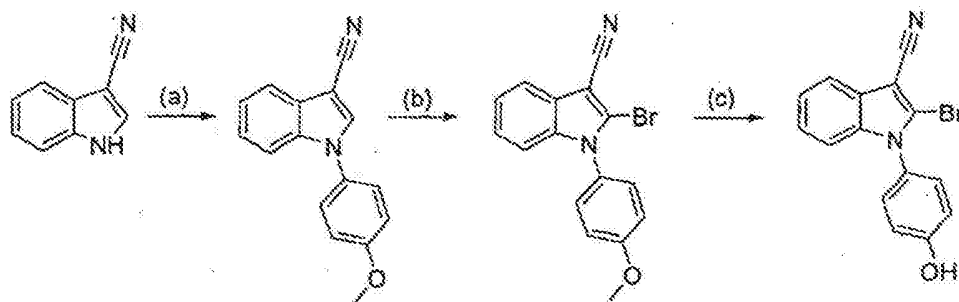
vegyületeket a további szerhez viszonyítva körülbelül 10:1 és körülbelül 1:10 közötti tömegarányban alkalmazzuk.

[0082] A fentiekben ismertetett találmány szerinti vegyületek ugyancsak alkalmazhatók, adott esetben jelölt formában, diagnosztikumként, az ösztrogén receptor működési zavarainak diagnosztizálására. Így például egy ilyen vegyület radioaktívan lehet jelölve.

[0083] A fentiekben ismertetett találmány szerinti vegyületek, adott esetben jelölt formában ugyancsak alkalmazhatók referenciavegyületként más ösztrogén receptor agonisták, részleges agonisták, antagonisták vagy részleges antagonisták felkutatásában. Ezért ismertetünk egy eljárást az ösztrogén receptor ligandumainak kutatására, melynek során a találmány szerinti vegyületet vagy egy jelölt formájú találmány szerinti vegyületet használunk referenciaanyagként. Például egy ilyen eljárás során kompetitív kötődési kísérletet végzünk, ahol a találmány szerinti vegyületnek az ösztrogén receptorhoz történő kötődését a másik, ösztrogén receptor kötődési jellemzővel rendelkező vegyület csökkenti, melynek például erősebb ösztrogén receptor kötési képessége van, mint a találmány szerinti vegyületnek.

[0084] A találmány szerinti vegyületek szakemberek számára ismert, számos szintézisúton állíthatók elő, melyeket az alábbiakban ismertetünk, anélkül, hogy azok körét korlátoznánk. Az indolok előállítására számos módszer ismeretes, például a következők: *Indols Part One*, W. J. Houlihan (ed.), 1972; *Indols*, Sundberg, R. J., 1996; *Heterocyclic Chemistry*, Joule, J. A.; Mills, K. 2000; *Chem. Rev.*, 2005, 105, 2873-2920; *Org. Lett.* 2006, 8, 5919-5922; és *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2007, 17, 902-906. Számos szintézisutat ismertetünk az alábbiakban. Amennyiben célszerű, bármely előállított találmány szerinti vegyület ismert módszerekkel másik találmány szerinti vegyületté alakítható.

1. általános módszer



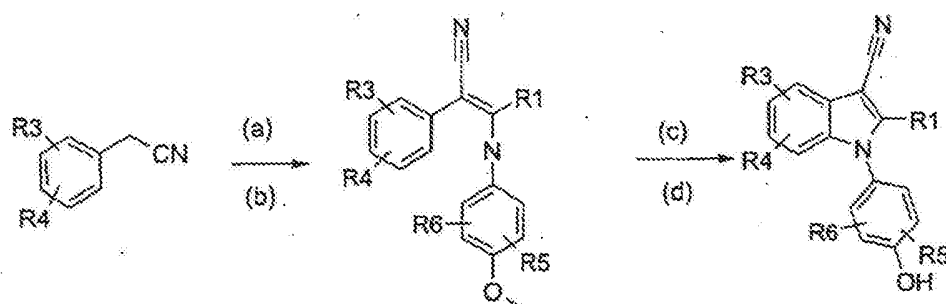
(a) Aniljodid, káliumfoszfát, N,N'-dimetil-etiléndiamin, CuI, toluol;

(b) t-BuLi, 1,2-dibromtetraklórétán, THF; (c) BBr₃, DCM

[0085] A fenti reakcióvázlaton feltüntetett 1. általános módszert a következő példákban alkalmazzuk:

- 46-159. és 211. példák - A 46-159. és 211. példák szerinti vegyületek teljes kísérleti előállítását és annak egyes lépéseit az 1-5., 16. és 38-40. példákban ismertetjük.
- 160-162. és 196-210. példák - a 160-162. és 196-210. példák szerinti vegyületek teljes kísérleti előállítását és annak egyes lépéseit az 1-4., 8., 16. és 38-40. példákban ismertetjük.
- 169 és 173-195 példák - a 169. és 173-195. példák szerinti vegyületek teljes kísérleti előállítását és annak egyes lépéseit az 1-4., 8., 10-13., 14-16., 20., 25., 38-40. és 45. példákban ismertetjük.
- 233-270. példák - a 233-270. példák szerinti vegyületek teljes kísérleti előállítását és annak egyes lépéseit az 1-4., 10-11., 14-16., 38-40. és 45. példákban ismertetjük.

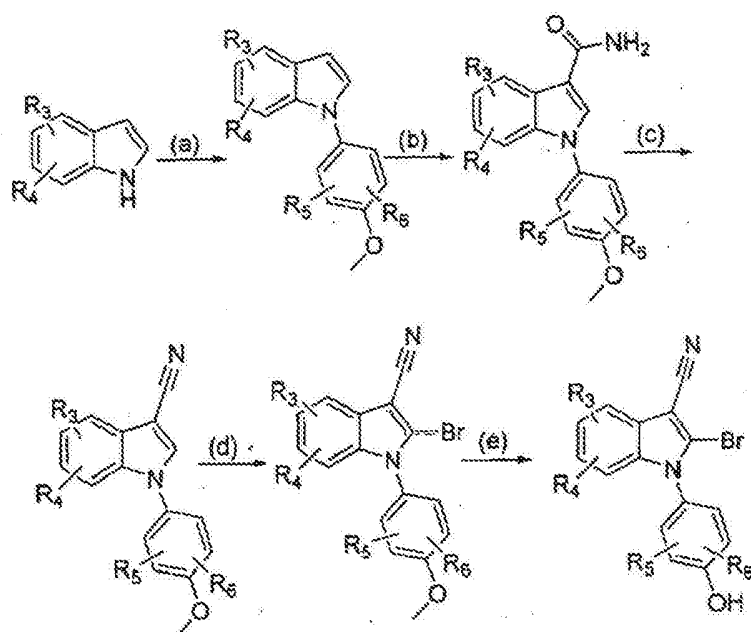
2. általános módszer



(a) NaH, R₁-alkilészter, THF; (b) anilin, AcOH; (c) PIFA, CH₂Cl₂,
(d) BBr₃, CH₂Cl₂.

[0086] A fenti reakcióvázlaton feltüntetett 2. általános módszert a 6. példa szerinti szintézisben használtuk.

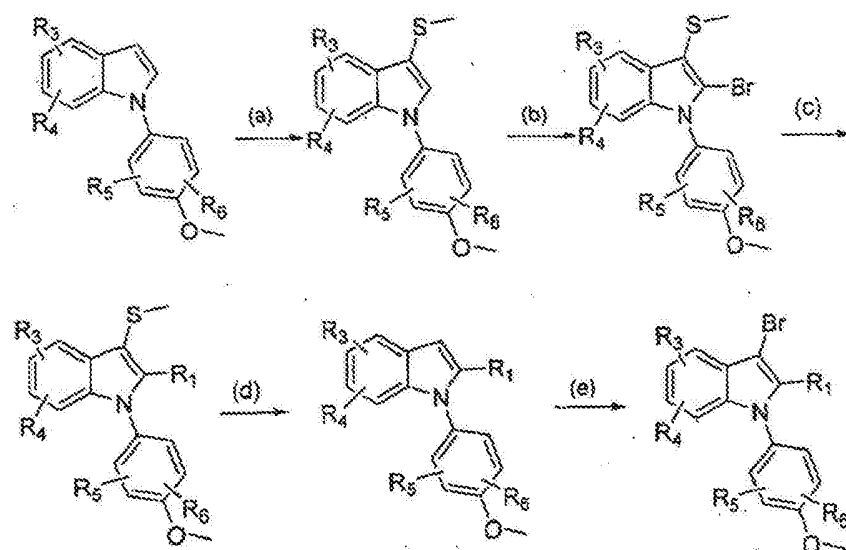
3. általános módszer



- (a) ariljodid, káliumfoszfát, N,N'-dimetiletiléndiamin, CuI, toluol;
 (b) klórszulfonil iz^oCianát, 1,2-diklóretán, THF; (c) foszforoxiklorid;
 (d) t-BuLi, 1,2-dibrómtetraklóretán, THF; (e) BF_3SMe_2 , DCM

[0087] A fenti reakcióvázlaton feltüntetett 3. általános módszert a 212-232. és 271 példák szerinti szintézisben használtuk. A 212-232. példák szerinti vegyületek teljes kísérleti előállítását és annak egyes lépéseit a 2-4., 8., 16., 24. és 38-40. példákban ismertetjük.

4. általános módszer



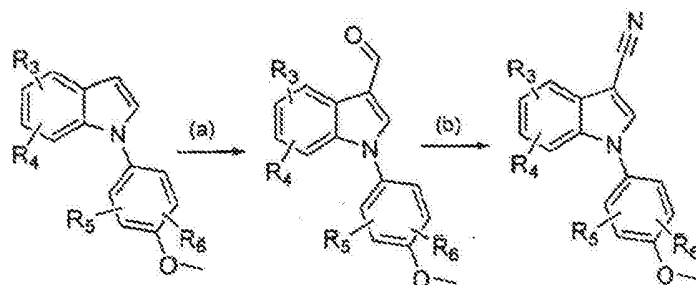
- (a) 2-(metililis)zoiindolín-1,3-dion, MgBr, DMA; (b) NBS, DMF;

(c) R1boronsav, Pd(PPh₃)₄, NaI, NaCO₃, DME, H₂O

(d) 2-mercaptobenzoésav, TFA; (e) NBS, DMF

[0088] A fenti reakcióvázlaton feltüntetett 4. általános módszert a 163-168. és 170-172. példák szerinti szintézisben használtuk. A 163-168. és 170-172. példák szerinti vegyületek teljes kísérleti előállítását és annak egyes lépéseit a 2-4., 9. és 20-21.példákban ismertetjük.

5. általános módszer



[0089] A fenti reakcióvázlaton feltüntetett 5. általános módszer ugyancsak lehetségesen alkalmazható a találmány szerinti vegyületek előállítására. Egy megfelelő 3-ciano-N-arilindol előállítható N-arilindolból az (a) lépés szerinti formilezéssel, például Vilsmeier-Haack reakcióval, majd ezt követően az aldehidnek hidroxilamin hidrokloriddal végzett reakciójával, és ezt követően a (b) lépés szerinti, ecetsavanhidridet alkalmazó eliminációs reakcióval.

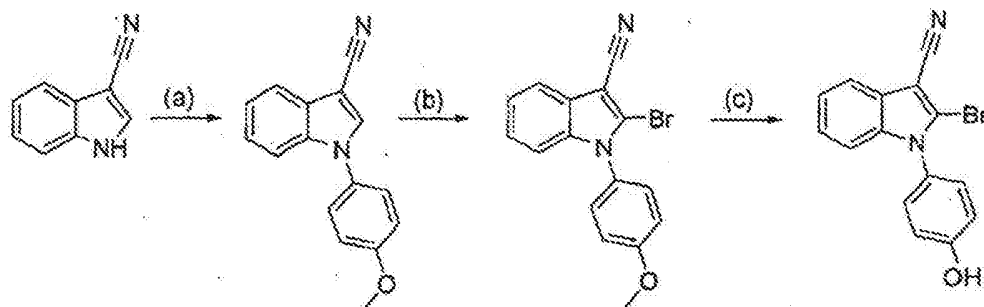
[0090] Az alábbi példák a találmány bemutatására szolgálnak.

1. példa

2-bróm-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-karbonitril (E1)

[0091]

1. reakcióvázlat



(a) 4-jódoanizol, káliumfoszfát, N,N'-dimetiletiléndiamin, CuI, toluol;

(b) t-BuLi, 1,2-dibrómtetraklóretán, THF; (c) BBr₃, DCM

(a) lépés: 1 egyenértéknyi 3-cianoindolt, 2 egyenértéknyi 4-jódoanizolt, 2.1 egyenértéknyi káliumfoszfátot, 4.5 egyenértéknyi N,N'-dimetiletiléndiamint és 0.2 egyenértéknyi réz(I) jodidot

kemencében szárított fiolában összekeverünk és toluolt adunk hozzá. Az elegyen N_2 atmoszférában $110^\circ C$ hőmérsékleten egy éjszakán át kevertetjük. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, szűrjük, és vákuumban bepároljuk. A nyers terméket szilikagélen, *n*-heptán alkalmazásával tisztítjuk; mobil fázisként EtOAc (4:1) elegyet alkalmazva.

(b) lépés: 1-(4-Metoxi-fenil)-1H-indol-3-karbonitrilt száraz THF-ben oldunk, és $-78^\circ C$ -ra hűtjük, 1.1 egyenértéknyi *t*-BuLi-t csepetetünk hozzá és az elegyet egy órán át keverjük. 1.3 egyenértéknyi 1,2-dibromtetraklórétán száraz THF-es oldatát adjuk hozzá, és az elegyet 4 órán át keverjük, miközben a hőmérsékletet lassan szobahőmérsékletre hagyjuk emelkedni, majd vízzel leállítjuk a reakciót. A reakcióelegyet DCM-el hígítjuk, a fázisokat elválasztjuk, és a szerves fázis vákuumban bepároljuk. A nyers terméket szilikagélen tisztítjuk, mobil fázisként *n*-heptán-DCM (1:1) rendszert alkalmazva.

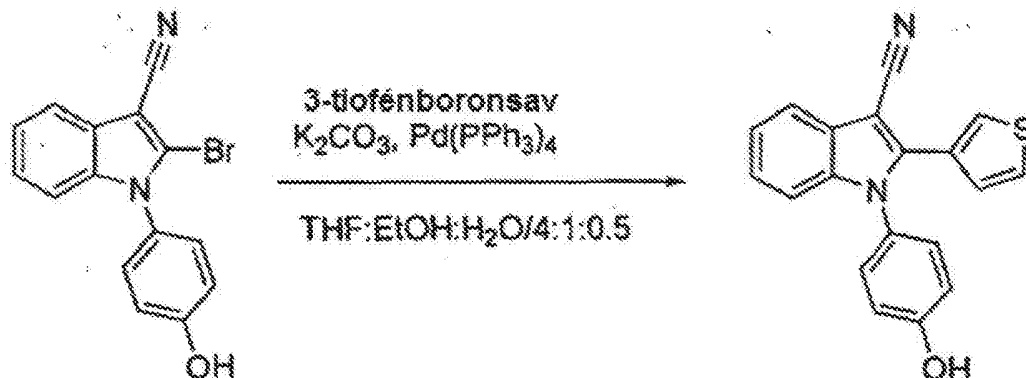
(c) lépés: 2-bróm-1-(4-metoxi-fenil)-1H-indol-3-karbonitrilt oldunk száraz DCM-ben és $0^\circ C$ hőmérsékletre hűtjük. 5 egyenértéknyi BBr_3 -ot (1.0 M hexános oldat) adunk hozzá, és az elegyet egy éjszakán át kevertetjük. Még mindig $0^\circ C$ -on, a reakciót MeOH hozzáadásával leállítjuk. A keveréket vízzel hígítjuk és a fázisokat elválasztjuk. A szerves fázist bekonzentráljuk és a nyers terméket szilikagélen tisztítjuk, mobil fázisként *n*-heptán:EtOAc (4:1) elegyet alkalmazva. ES/MS m/z : 313, 315 ($M+H$), 311, 313 ($M-H$); ^1H NMR (aceton- d_6 , 500MHz): 7.69 (m, 1H), 7.38-7.30 (m, 4H) és 7.16-7.10 (m, 3H).

2. példa

1-(4-hidroxi-fenil)-2-tiofen-3-yl-1H-indol-3-karbonitril (E2)

[0092]

2. reakcióvázlat



[0093] 2-bróm-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-karbonitrilhez (1. példa) 2 egyenértéknyi 3-tiofénboronsavat, 2.1 egyenértéknyi káliumkarbonátot és 10 mol % tetrakis(trifenilfoszfin)

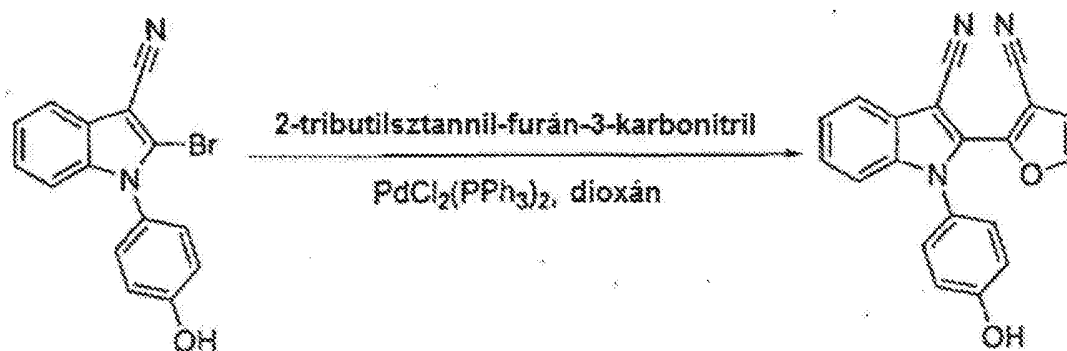
palládiumot adunk., THF: EtOH: H₂O (4:1:0.5) elegyet adunk hozzá, és az ampullát nitrogénnel öblítjük, leforrasztjuk és 100 °C hőmérsékleten 48 órán át keverjük. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, vízzel hígítjuk, EtOAc-al extraháljuk és szilikagélén szűrjük. A szerves fázist szárazra pároljuk és a nyers terméket fordított fázisú preparatív HPLC-nelk vetjük alá. A megfelelő frakciókat egyesítjük, és ¹H NMR és LC/MS módszerrel azonosítjuk. A tisztaságot analitikai HPLC-vel határozzuk meg. ES/MS m/z: 317.9 (M+H), 314.8 (M-H); ¹H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 7.73 (m, 1H), 7.62 (dd, 1H, J=1.3, 2.9Hz), 7.54 (dd, 1H, J=2.9, 5.0Hz), 7.37-7.30 (m, 2H), 7.26 (m, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.15 (dd, 1H, J=1.3, 5.0Hz) és 7.03 (m, 2H).

3. példa

2-(3-ciano-furan-2-il)-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-karbonitril (E3)

[0094]

3. reakcióvázlat



2-bróm-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-karbonitrilt (1. példa, 40 mg, 0.13 mmol, 1 egyenértéknyi), 2-tributylstannanil-furan-3-karbonitrilt (63.5 mg, 0.17 mmol, 1.3 egyenértéknyi) és diklórbisz(trifenilfoszfin)palládium(II)-t (9 mg, 0.01 mmol, 0.1 egyenértéknyi) mérünk be egy mikrohullámú ampullába. 1 ml dioxánt adunk hozzá, az ampullát nitrogénnel átöblítjük, majd lezárjuk. A reakcióelegyet 130° C hőmérsékleten, 30 percig sugározzuk be a mikrohullámú berendezésben, majd az oldatot szűrjük. 5 ml telített vizes ammóniumklorid-oldatot adunk hozzá, és az elegyet többször DCM-el extraháljuk. Az egyesített DCM fázisokat fázisszeparációs membránon vezetjük át, majd bepároljuk. A nyers terméket gyors szilikagél flash kromatográfiának vetjük alá, n-heptán: etilacetát (7:3) gradienst alkalmazva, az ön reagens maradékainak eltávolítására. A megfelelő frakciókat egyesítjük és bepároljuk, 1 ml dioxánban oldjuk, és preparatív HPLC-vel tisztítva 33 mg (79% kitermelés) analitikai HPLC szerint 99% tisztaságú terméket kapunk (oszlop: Reprosil Pur 120 ODS-3 (C18), 30x100

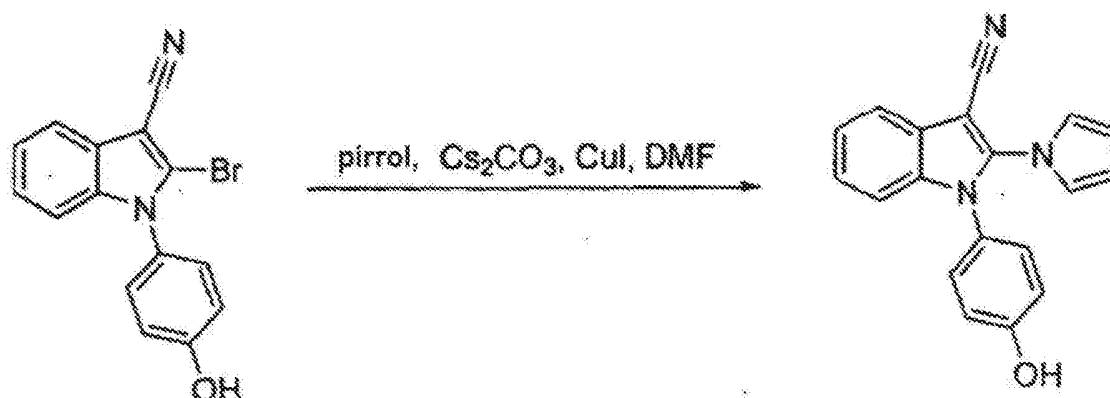
mm, 5mm. A mobil fázis: hangyasav 0.05%, B mobil fázis: ACN. gradiens 20% A-100% B. ES/MS m/z: 326.1 (M+H), 324.1 (M-H); ^1H NMR (aceton- d_6 , 500MHz): 7.89 (d, 1H, $J=2.2\text{Hz}$), 7.85 (m, 1H), 7.48-7.43 (m, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.32 (m, 2H) és 7.04-7.01 (m, 3H).

4. példa

1-(4-hidroxi-fenil)-2-pirrol-1-il-1H-indol-3-karbonitril (E4)

[0095]

4. reakcióvázlat



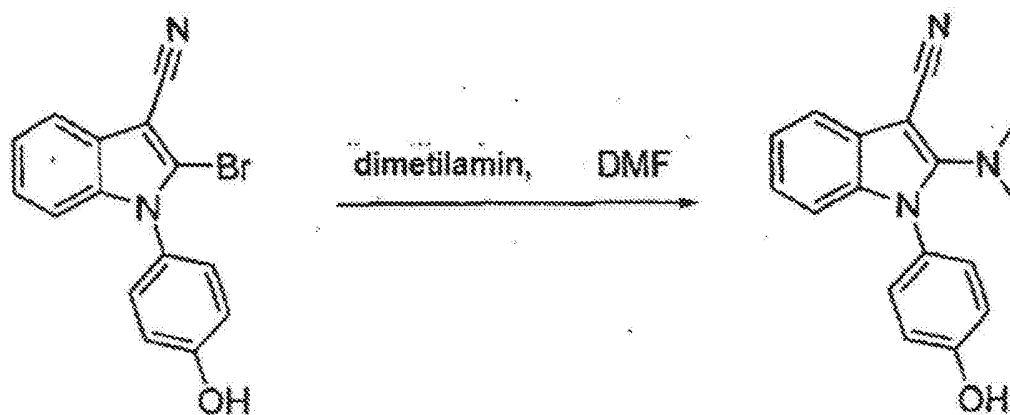
2-bróm-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-karbonitrilt (1. példa), 1,4 egyenértéknyi pirrolt, 2 egyenértéknyi céziumkarbonátot és 20 mol% réz(I) jodidot szárítószekrényben szárított ampullában elegyítünk. az elegyhez DMF-t adunk, és 120°C hőmérsékleten 48 órán át kevertetjük. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, EtOAc-al hígítjuk, és szilikagélén szűrjük. A nyers terméket szárazra pároljuk és fordított fázisú preparatív HPLC-nek vetjük alá. A megfelelő frakciókat egyesítjük és bepároljuk, és ^1H NMR és LC/MS vizsgálatnak vetjük alá. A tisztaságot analitikai HPLC-vel mérjük. ES/MS m/z: 300.2 (M+H), 298.3 (M-H); ^1H NMR (aceton- d_6 , 500MHz): 7.74 (m, 1H), 7.41-7.35 (m, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.23 (m, 1H), 6.98 (m, 2H), 6.95 (t, 2H, $J=2.2\text{Hz}$) és 6.23 (t, 2H, $J=2.2\text{Hz}$).

5. példa

2-dimetilamino-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-karbonitril (E5)

[0096]

5. reakcióvázlat



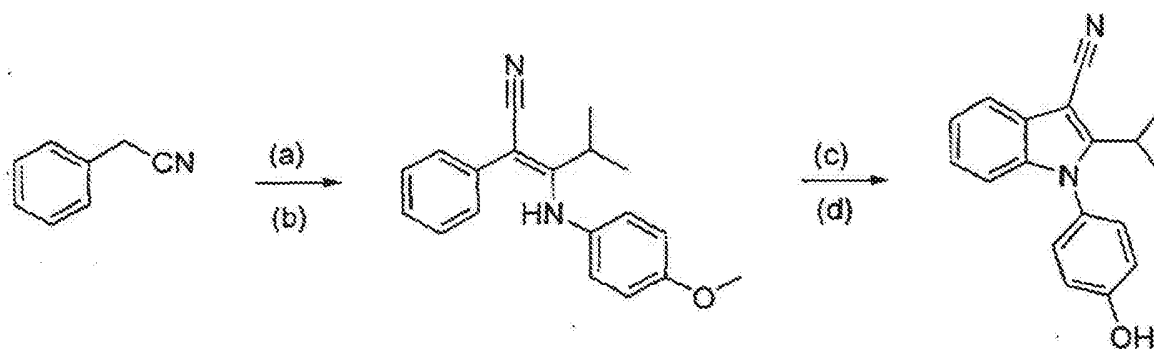
2-bróm-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-karbonitrilt (1. példa) dimetilamin felesleget tartalmazó DMF-el (1:3) elegyítünk, és az elegyet leforrasztott ampullában 80°C hőmérsékleten egy éjszakán át keverjük. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, vízzel és DCM-el hígítjuk, majd a fázisokat elválasztjuk. A szerves fázist szárazra pároljuk és fordított fázisú preparatív HPLC-nek vetjük alá. A megfelelő frakciókat egyesítjük, és ^1H NMR és LC/MS módszerrel azonosítjuk. A tisztaságot analitikai HPLC-vel állapítottuk meg. ES/MS m/z : 278.1 (M+H), 276.1 (M-H); ^1H NMR (acetone- d_6 , 500MHz): 7.42 (m, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.17 (m, 1H), 7.09-7.05 (m, 3H), 6.95 (m, 1H) és 2.93 (s, 6H).

6. példa

1-(4-hidroxi-fenil)-2-izopropil-1H-indol-3-karbonitril (E6)

[0097]

6. reakcióvázlat



(a) NaH, etil izobutirát, THF; (b) 4-metoxianilin, AcOH; (c) PIFA, CH_2Cl_2 ;
(d) BBr_3 , CH_2Cl_2

(a) lépés: benzilcianidot (1500mg, 12.8mmol) 150 ml száraz THF-ben oldunk, és 0°C hőmérsékletre hűtjük. Az oldatot ezen a hőmérsékleten keverjük, miközben NaH-t (60 %-os, ásvá-

nyi olajban, 663 mg) adunk lassan hozzá. Az adagolás befejezését követően az elegyet 0°C hőmérsékleten 30 percig keverjük, majd a jégfürdőt eltávolítjuk, és a keverést szobahőmérsékleten folytatjuk 120 percig. Etil izobutírátot (1785 mg, 15.4 mmol) adunk hozzá egyszerre, és a reakcióelegyet 60°C hőmérsékleten 2 órán át melegítjük. A THF-et vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot jég-víz keverékre öntjük. 6 M sósavat adunk hozzá keverés közben, míg semleges pH-t érünk el. Az elegyet EtAc-al extraháljuk, MgSO₄ felett szárítjuk, és vákuumban bekonzentráljuk. A vegyületet flash kromatográfiával tisztítjuk [szilikagél; n-heptán-EtOAc (9:1)], így 4-metil-3-oxo-2-fenil-pentánnitrilt (460 mg, 19%) kapunk.

(b) lépés: 4-metil-3-oxo-2-fenil-pentánnitrilt (100mg, 0.53mmol) és 4-metoxianilint 1 ml 100 %-os AcOH-ban oldunk. Az elegyet 160°C hőmérsékleten 30 percen át mikrohullámú berendezésben melegítjük. Az oldószert toluollal együtt vákuumban lepároljuk. A maradékot CH₂Cl₂-ben oldjuk, és szilikagél rétegen szűrjük. Az oldószert eltávolítjuk, és a kapott elegyet további tisztítás nélkül közvetlenül felhasználjuk a következő lépésben.

(c) lépés: A (b) lépésben kapott keveréket (65 mg) és PIFA-t (26 mg) CH₂Cl₂-ben (száraz, 1.5ml) oldjuk, és szobahőmérsékleten egy éjszakán át kevertetjük. Az elegyet NaHCO₃ / CH₂Cl₂ elegyben extraháljuk, fázisszeparátor alkalmazásával. Az elegyet preparatív HPLC-vel tisztítva a kívánt 2-izopropil-1-(4-metoxi-fenil)-1H-indol-3-karbonitrilt (3mg) nyerjük.

(d) lépés: 2-izopropil-1-(4-metoxi-fenil)-1H-indol-3-karbonitrilt (3mg, 0.01 mmol) oldunk száraz CH₂Cl₂-ben (0.5 ml) és 0 °C hőmérsékleten kevertetjük. BBr₃-t (1M in CH₂Cl₂, 50µl) adunk hozzá, és az elegyet hűtőszekrényben egy éjszakán át kevertetjük. Néhány csepp MeOH-t adunk hozzá és kevertetjük. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és az elegyet H₂O/ DCM keverékben megosztjuk. A szerves fázist fázisszeparátor alkalmazásával elválasztjuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk és az keveréket előre töltött szilikagél oszlopon kromatografálva (oldószer: EtOAc:n-heptán 3:7) a kívánt 1-(4-hidroxi-fenil)-2-izopropil-1H-indol-3-karbonitrilt (1.1 mg, 39%) kapjuk. ¹H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 7.64 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.11 (m, 2H), 6.98 (m, 1H), 3.07 (m, 1H) és 1.43 (d, 6H, J=7.0Hz).

7. példa.

2-acetil-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-karbonitril (E7)

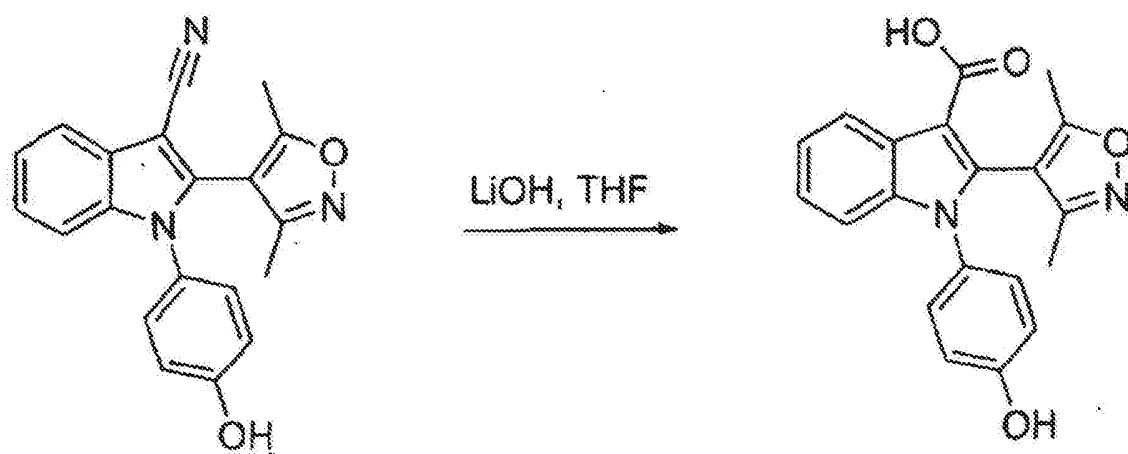
[0098] A cím szerinti vegyületet 2-(1-etoxi-vinil)-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-karbonitril hidrolízisével szintetizáljuk. ES/MS m/z: 277.1 (M+H), 275.1 (M-H); ¹H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 7.84 (d, 1H, J=7.5Hz), 7.49-7.42 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.18 (m, 1H, J=8.0Hz), 7.06 (m, 1H) és 2.46 (s, 3H).

8.. példa

2-(3,5-dimetil-izoxazol-4-il)-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-karbonsav (E8)

[0099]

7. reakcióvázlat



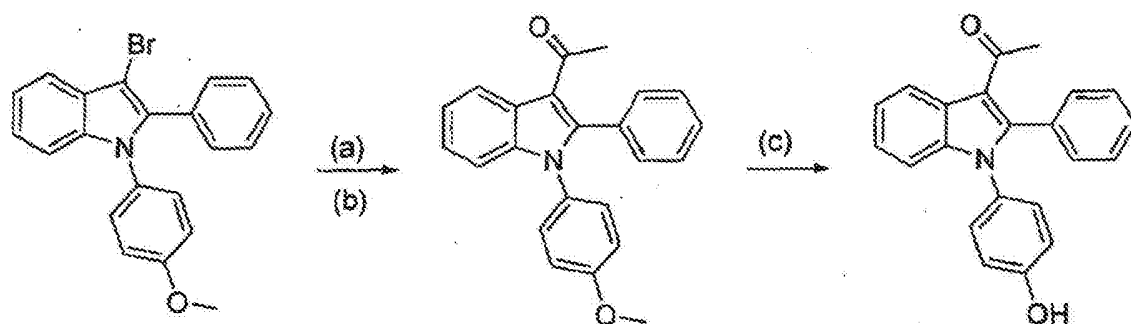
2-(3,5-dimetil-izoxazol-4-il)-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-karbonitrilt (51. példa) oldunk 1:2 arányú THF- LiOH elegyben (vízes, 2 M) és mikrohullámú berendezésben egy órán át 160 °C hőmérsékleten melegítjük. Az elegyet H₂O és DCM elegyével hígítjuk, pH 1 értékre savasítjuk 1 M sósavval, és a fázisokat elválasztjuk. A szerves fázis vákuumban bepároljuk és Chromatotronne-val tisztítjuk, mobil fázisként 5%-os DCM-es MeOH-t alkalmazva. ES/MS m/z: 349.4 (M+H), 347.2 (M-H); ¹H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 8.31 (m, 1H), 7.32-7.23 (m, 3H), 7.20 (m, 1H), 7.12 (br s, 1H), 6.97 (m, 2H), 2.16 (s, 3H) és 2.05 (s, 3H).

9. példa

1-[1-(4-hidroxi-fenil)-2-fenil-1H-indol-3-il]-etanon (E9)

[0100]

8. reakcióvázlat



(a) etilén-glikol monoviniléter, Pd(OAc)₂, dppp, KOAc, tBuNH₂Br, toluol/H₂O 1:1;

(b) 3M HCl; (c) BBr₃, DCM

[0101] (a) és (b) lépések: 1 egyenértéknyi. 3-bróm-1-(4-metoxi-fenil)-2-fenil-1H-indol (előállítva 1-(4-metoxifenil)-1H-indolból, a 21. (a), (b) és (c) lépései, majd a 22. példa (a) és (b) lépései szerint), 5 egyenértéknyi etilén-glikol-monovinilétert, 5 mol% $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ -t, 10 mol% dppp-t, 1.3 egyenértéknyi. káliumacetátot, 5 mol% tetrabutilammonium bromidot toluol/víz elegyben mikrohullámú ampullában keverünk össze nitrogéngáz alatt. A reakciót mikrohullámú reaktorban 150°C hőmérsékleten 20 percig végezzük. 2 ml 3M HCl-t adunk hozzá, és az elegyet szobahőmérsékleten 30 percig keverjük. Vizet és DCM-t adunk hozzá, és a fázisokat elválasztjuk. Az oldószerek lepárlása után a maradékot flash kromatográfiával tisztítjuk, heptán/EtOAc 9:1 elegyet alkalmazva.

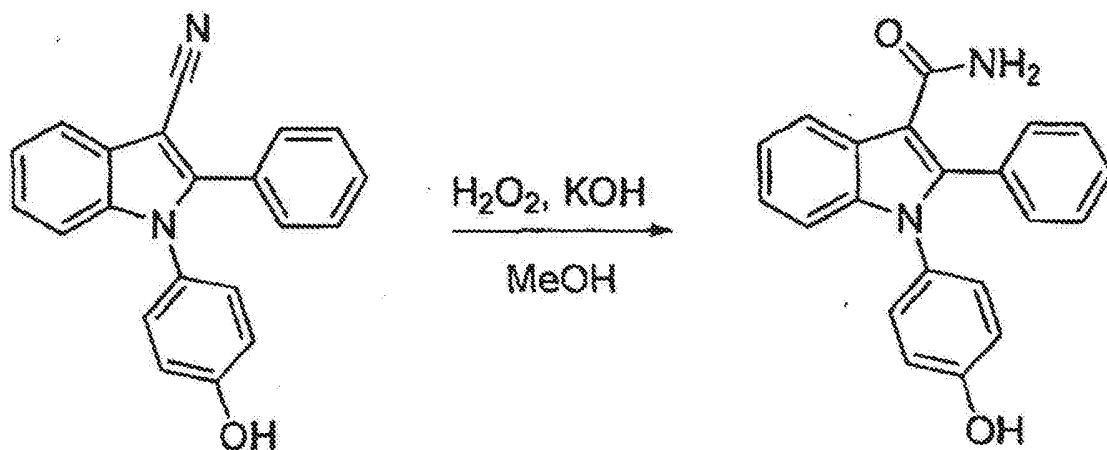
[0102] (c) lépés: A kiindulási anyagot száraz DCM-ben nitrogéngáz alatt oldjuk, és 0°C hőmérsékletre hűtjük. BBr_3 -t adunk hozzá és szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni 2 óra alatt. A reakciót vízzel leállítjuk és a maradékot preparatív HPLC-vel tisztítjuk. ES/MS m/z: 328.16 (M+H), 326.2 (M-H); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500MHz): 8.35 (m, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.40-7.37 (m, 3H), 7.28 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.10 (m, 2H), 7.00 (m, 1H), 6.73 (m, 2H) és 1.88 (s, 3H).

10. példa

1-(4-hidroxi-fenil)-2-fenil-1H-indol-3-karbonsavamid (E10)

[0103]

9. reakcióvázlat



1-(4-hidroxi-fenil)-2-fenil-1H-indol-3-karbonitrilt (46. példa, 10 mg, 0.03 mmol) oldunk 1 ml of MeOH-ban. H_2O_2 -t (1 ml, 35 tömeg% H_2O -ban) és 2M KOH-t (0.5 ml) adunk hozzá, és a reakcióelegyet egy éjszakán át refluxáljuk. Az elegyet 1M HCl-el savasítjuk és EtOAc-t adunk hozzá. A fázisokat elválasztjuk, és a szerves oldószereket lepároljuk. A nyers terméket fordított fázisú preparatív HPLC-vel tisztítjuk a cím szerinti amid előállítására. ES/MS m/z: 329.1

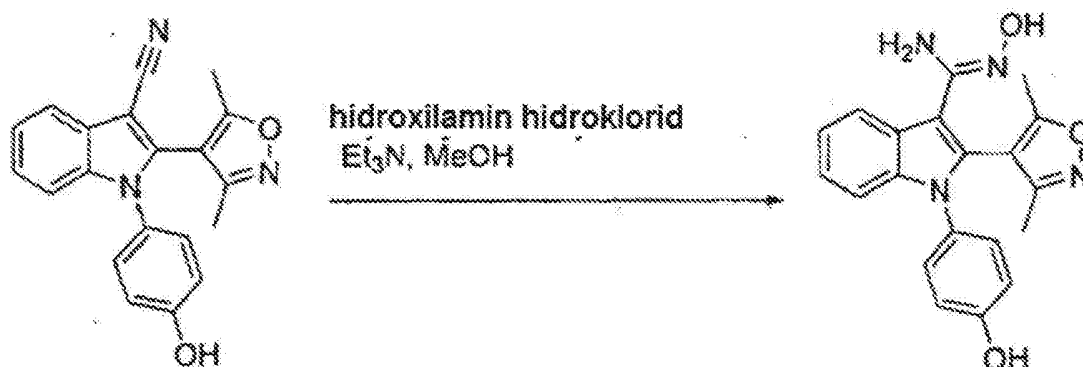
(M+H), 327.13 (M-H); ^1H NMR (acetone- d_6 , 500MHz): 8.34 (m, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.40-7.37 (m, 3H), 7.24-7.18 (m, 2H), 7.12 (m, 2H), 7.07 (m, 1H) és 6.85 (m, 2H).

11. példa

(Z)-2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-karboximidamid (E11)

[0104]

10. reakcióvázlat



[0105] Nitrogénatmoszférában 2-(3,5-dimetil-izoxazol-4-il)-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-karbonitril (51. példa), 12 egyenértéknyi hidroxilamin hidroklorid és 12 egyenértéknyi trietilamin EtOH-ban képzett elegyét 100 °C hőmérsékleten melegítjük 24 órán át. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, metanollal hígítjuk, a csapadékot kiszűrjük és fordított fázisú preparatív HPLC-nek vetjük alá. A megfelelő frakciókat egyesítjük és

^1H NMR és LC/MS módszerrel azonosítjuk. A tisztaságot analitikai HPLC-vel ellenőrizzük. ES/MS m/z: 363.5 (M+H), 361.6 (M-H); ^1H NMR (acetone- d_6 , 500MHz): 8.14-8.13 (s, OH), 8.08-8.04 (m, 1H), 7.23-7.14 (m, 3H), 7.15-7.06 (m, 2H), 6.96-6.91 (m, 2H), 5.18-5.07 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.00 (s, 3H).

12. és 13. példák

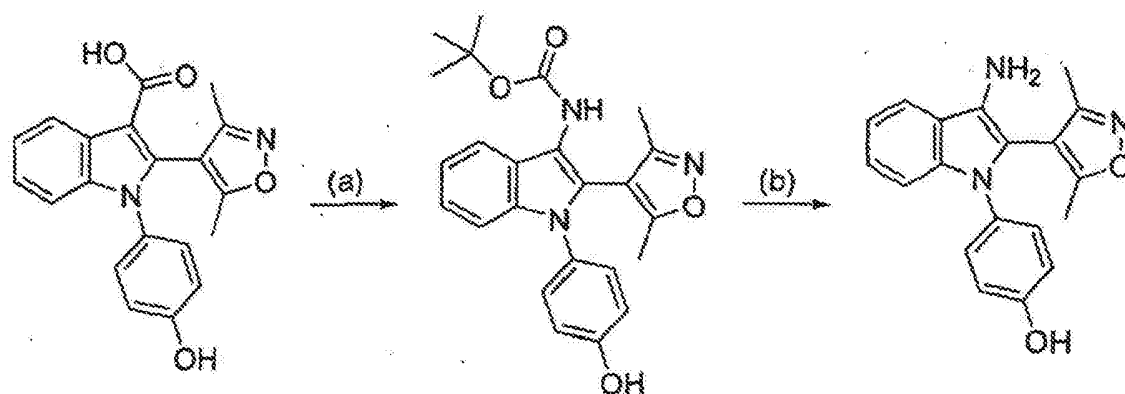
[2-(3,5-dimetil-izoxazol-4-il)-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-il]-karbaminsav terc-butilészter

(E12)

4-(3-amino-2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-indol-1-il)fenol (E13)

[0106]

11. reakcióvázlat



(a) Difenilfoszforil azid, Et₃N, tBuOH; (b) TFA, DCM

[0107] (a) lépés: 2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-karbonsav (8. példa), difenilfoszforil azid (1.1 egyenértéknyi) és trietilamin (1.1 egyenértéknyi) terc-BuOH-ban készített elegyét mikrohullámú reaktorban 90°C hőmérsékleten 1 órán át melegítjük. Lehűtés után az elegyet fordított fázisú preparatív HPLC-nek vetjük alá. A megfelelő frakciókat egysítjük és bepároljuk, így módon [2-(3,5-dimetil-izoxazol-4-il)-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-il]-karbaminsav terc-butilésztert (E12) kapunk. ES/MS m/z: 420.21 (M+H), 418.22 (M-H); ¹H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 7.61 (m, 1H), 7.26-7.13 (m, 5H), 6.93 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.89 (s, 3H) és 1.44 (s, 9H).

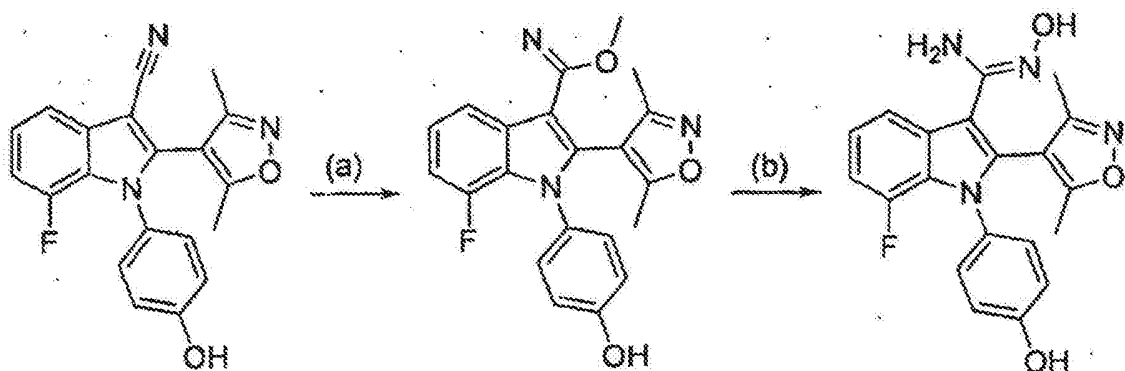
[0108] (b) lépés: Szobahőmérsékleten, terc-butil 2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-ilkarbamátot DCM-ben oldunk, és katalitikus mennyiségű TFA-val kezeljük a reakció befejeződéséig. Az elegyet vákuumban bekonzentráljuk és MeOH-val együtt bepároljuk. A 4-(3-amino-2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-indol-1-il)fenolt (E13) LC/MS-el azonosítjuk, és tisztaságát analitikai HPLC-vel vizsgáljuk. ES/MS m/z: 320.2 (M+H) és 318.2 (M-H).

14. példa

(Z)-2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-7-fluor-N'-hidroxí-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-karboximidamid (E14)

[0109]

12. reakcióvázlat



(a) HCl (gáz), dioxán, MeOH; (b) hidroxilamin-hidroklorid, NaHCO_3 , EtOH

(a) lépés: HCl gázt buborékkoltatunk a cool solution of 2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-7-fluor-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-karbonitril (230. példa, 19 mg, 0.05 mmol) dioxánnal és (1.5ml) és MeOH-val (0.5 ml) készített hűtött (0°C) oldatába 10 percen át. A csövet lezárjuk, a hőmérsékletet hagyjuk szobahőmérsékletre emelkedni, és az elegyet egy éjszakán át kevertetjük. Az oldószereket vákuumban lepároljuk.

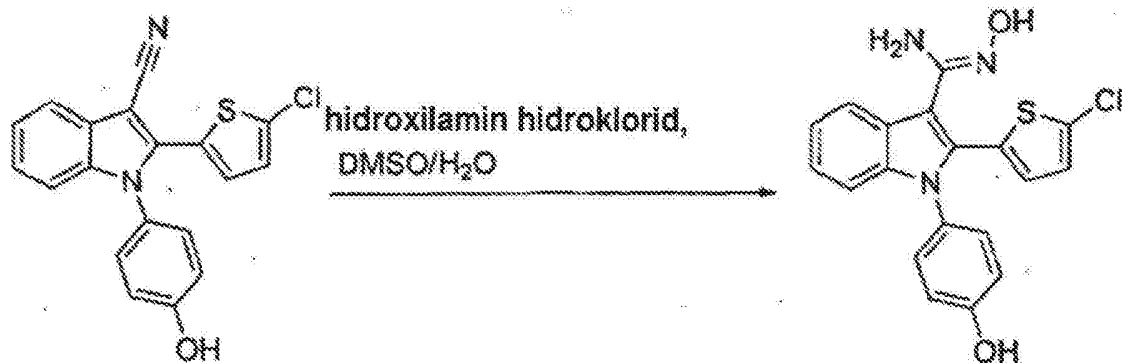
(b) lépés: Hidroxilamin-hidroklorid (19 mg, 0.27 mmol) kevert vizes oldatához NaHCO_3 -t (23 mg, 0.27 mmol) adunk szobahőmérsékleten. A fenti, EtOH-ban (1.5 ml), oldott amidátot hozzáadjuk, és az oldatot 90°C hőmérsékleten lezárt ampullában 1 órán át kevertetjük. Az elegyet preparatív HPLC-vel tisztítjuk, és így a cím szerinti (Z)-2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-7-fluor-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-karboximidamidot kapjuk 10%-os kitermeléssel. ES/MS m/z : 381.1 (M+H), 279.2 (M-H); ^1H NMR (metanol- d_4 , 500MHz): 7.68 (dd, 1H, $J=8.1$, 0.7Hz), 7.13 (m, 1H), 7.08 (m, 2H), 6.93 (m, 1H), 6.77 (m, 2H), 2.16 (s, 3H) és 2.00 (s, 3H).

15. példa

15(Z)-2-(5-klórtiofen-2-il)-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-karboximidamid (E15)

[0110]

13. reakcióvázlat



[0111] 2-(5-klórtiofen-2-il)-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-karbonitril (86. példa)

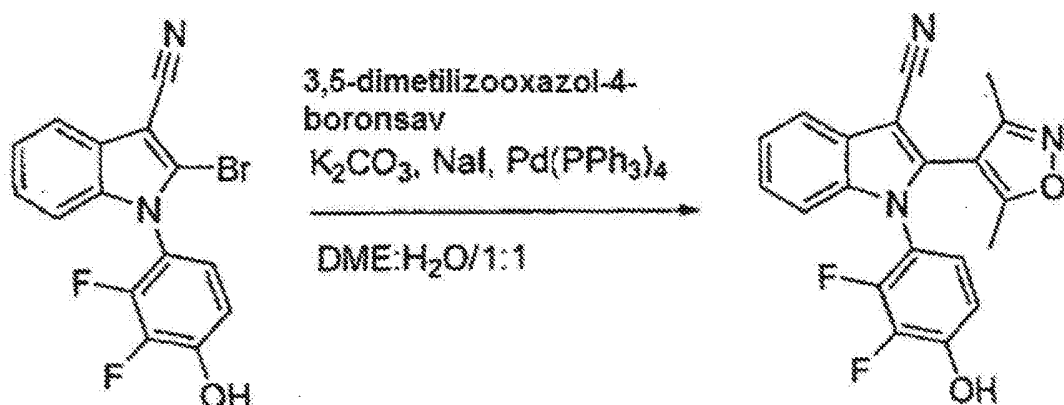
DMSO-ban (0.25 ml) oldunk, és hidroxilamint (0.25 ml, 100 egyenértéknyi) adunk hozzá egy nátriumhidroxiddal semlegesített (pH = 7.01, pH-mérővel meghatározva) 2M hidroxilamin-hidroklorid oldatból. Az elegyet 60 °C hőmérsékleten 18 órán át kevertetjük. A hűtött elegyet sóoldattal hígítjuk és EtOAc-al extraháljuk, majd fordított fázisú preparatív HPLC-nek vetjük alá. A megfelelő frakciókat egyesítjük és bepároljuk, majd ¹H NMR és LC/MS technikával azonosítjuk. A tisztaságot analitikai HPLC-vel vizsgáljuk. ES/MS m/z: 386.3 (M+H), 384.2 (M-H); ¹H NMR (acetone-d₆, 500MHz): 7.89 (m, 1H), 7.21-7.13 (m, 4H), 7.04 (m, 1H), 7.00-6.97 (m, 3H) és 6.91 (d, 1H, J=4.0Hz).

16. példa

1-(2,3-difluor-4-hidroxifenil)-2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-indol-3-karbonitril (E 16)

[0112]

14. reakcióvázlat



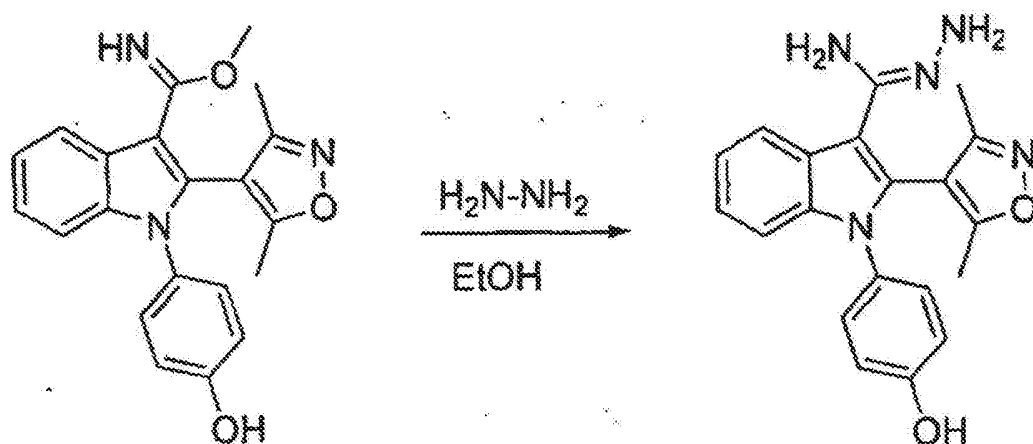
2-bróm-1-(2,3-difluor-4-hidroxifenil)-1H-indol-3-karbonitrilhez (103. példa) 1.5 egyenértéknyi 3,5-dimetilizoxazol-4-boronsavat, 4 egyenértéknyi káliumkarbonátot, 2 egyenértéknyi nátriumjodidot és 10 mol% tetrakis(trifenilfoszfin)palládiumot adunk. DME:H₂O (1:1) elegyet adunk hozzá, és az ampullát nitrogénnel átöblítjük, majd lezárjuk és 10 percen át 150 °C hőmérsékleten melegítjük. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, vízzel hígítjuk és DCM-el extraháljuk. A szerves fázist szárazra pároljuk és szilikagél oszlopon kromatografáljuk, mobil fázisként 1:1 arányú n-heptán:EtOAc elegyet alkalmazva. ES/MS m/z: 366.20 (M+H), 364.20 (M-H); ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz): 7.84 (d, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.19 (d, 1H), 6.93 (széles m, 2H), 2.42 (s, 1.5H), 2.24 (s, 1.5 H), 2.19 (s, 1.5H), 2.01 (s, 1.5H).

17. példa

2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3 karbohidrazonamid (E 17)

[0113]

15. reakcióvázlat



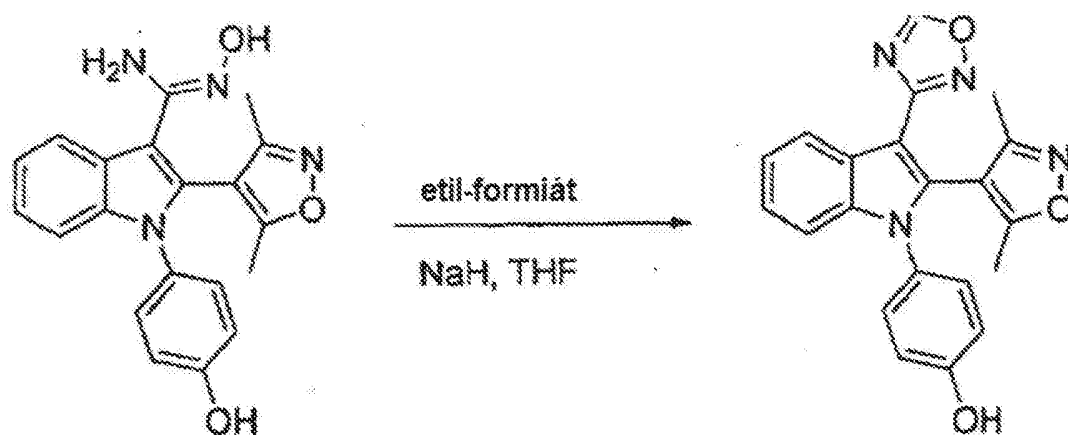
2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-karbimidátot (184. példa) EtOH-ban oldunk és 10 egyenértéknyi hidrazint adunk hozzá. A kapott elegyet 90 °C hőmérsékleten 10 órán át keverjük. A reakcióelegyet EtOAc-al hígítjuk és sóoldattal mossuk. A szerves fázist vákuumban szárazra pároljuk és fordított fázisú preparatív HPLC-vel tisztítjuk. A frakciókat egyesítjük, bepároljuk, és a végterméket ^1H NMR és LC/MS vizsgálattal azonosítjuk. A tisztaságot analitikai HPLC-vel határozzuk meg. ES/MS m/z: 362.21 (M+H), 360.28 (M-H); ^1H NMR (metanol- d_3 , 500MHz): 7.81 (m, 1H), 7.36-7.32 (m, 3H), 7.08 (m, 2H), 6.90 (m, 2H), 2.16 (s, 3H) és 1.96 (s, 3H).

18. példa

4-(2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-3-(1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indol-1-il)fenol (E18)

[0114]

16. reakcióvázlat



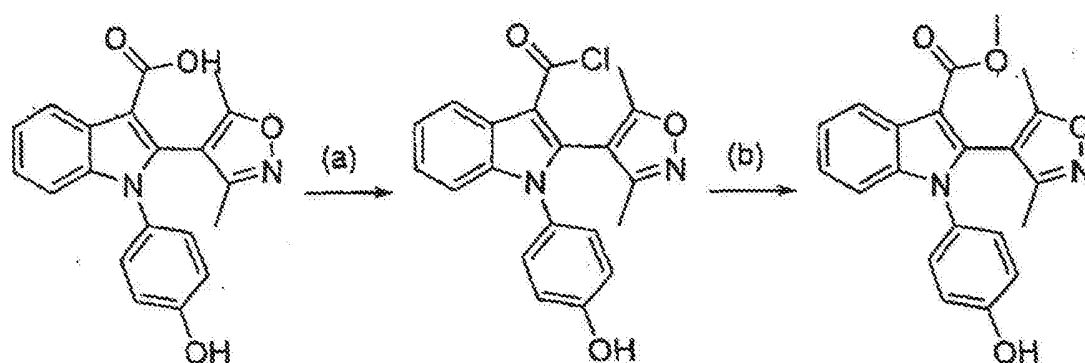
(Z)-2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3 karboximidamidot (11. példa) 4Å porított molekulaszűrőt tartalmazó THF-ben oldunk. Az elegyet 30 percig nitrogén-gáz alatt kevertetjük. NaH-t (60 %-os ásványi olajos diszperzió, 7.0 mg, 2.1 ekv.) adunk hozzá, és az elegyet 60 °C hőmérsékleten 20 percig keverjük. Szobahőmérsékletre történő hűtés után THF-ben oldott etil-formiátot (25.6 mg, 2.5 ekv) csepegtetünk hozzá. A kapott elegyet 1 órán át refluxáljuk, majd szobahőmérsékletre hűtjük. A kapott keveréket szűrjük és bepároljuk. A maradékot szilikagélén szűrjük, majd tisztítjuk, fordított fázisú HPLC-t alkalmazva. Így fehér porként 4-(2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-3-(1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indol-1-il)fenolt nyerünk. ES/MS m/z: 395.17 (M+H), 393.19 (M-H); ¹HNMR (aceton-d₆, 500MHz): 9.21 (s, 1H), 8.40 (m, 1H), 7.37-7.31 (m, 2H), 7.26-7.22 (m, 3H), 6.98 (m, 2H), 2.17 (s, 3H) és 1.98 (s, 3H).

19. példa

Metil 2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-karboxilát (E 19)

[0115]

17. reakcióvázlat



(a) tionilklorid, DMF; (b) hidroxilamin, MeOH

(a) lépés: 2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-karbonsav (8. példa, 6.0 mg, 0.02 mmol) oldunk 0.5 ml tionilkloridban és 2 csepp DMF-et adunk hozzá. Az elegyet 70°C hőmérsékleten 1 órán át melegítjük, majd vákuumban óvatosan bepároljuk.

(b) lépés: 2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-karbonilkloridot 0.5 ml száraz MeOH-ban oldunk, és az elegyet jégfürdőn hűtjük. Friss hidroxilamint készítünk, hidroxilamin hidroklorid (12 mg, 0.17 mmol) 0.3 ml MeOH-val készített oldatának KOH (19 mg, 0.33 mmol) MeOH-val készített oldatához (0.3 ml) történő adásával. Az elegyet tü-szűrőn keresztül a hűtött savklorid oldatba szűrjük. 5 perc elteltével a hűtő fürdőt eltávolítjuk, és a reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni, majd 10 percen át keverjük. Vízet, 1M HCl-t és EtOAc-t adunk hozzá, és a fázisokat elválasztjuk. Az oldószerek lepárlása után a maradékot preparatív HPLC-vel tisztítjuk, és így metil 2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1-(4-

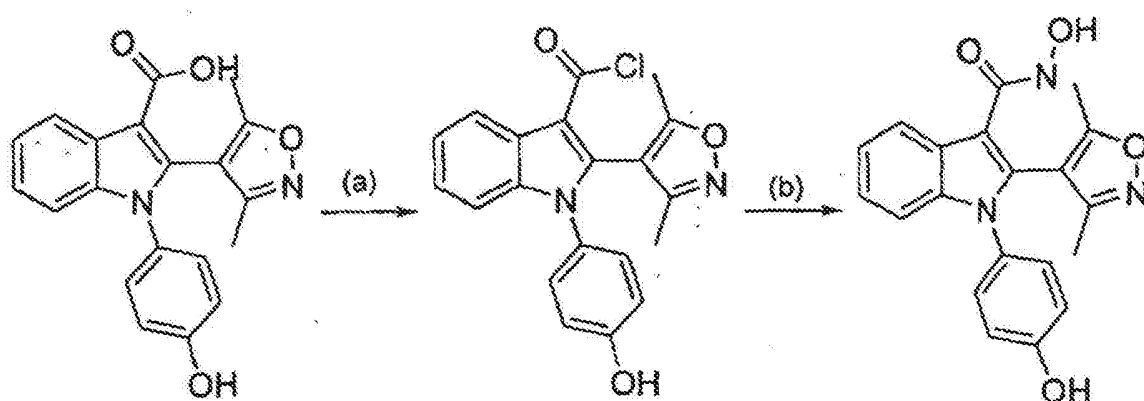
hidroxifenil)-1H-indol-3-karboxilátot kapunk 16%-os kitermeléssel. ES/MS m/z : 363.11 (M+H), 361.13 (M-H); ^1H NMR (metanol- d_4 , 500MHz): 8.21 (m, 1H), 7.32-7.26 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.13 (br s, 1H), 7.01 (br s, 1H), 6.88 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.12 (s, 3H) és 2.03 (s, 3H).

20. példa

2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-N-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-karboxamid (E20)

[0116]

18. reakcióvázlat



(a) Oxalil diklorid, DMF, DCM; (b) hidroxilamin, Et_3N , NMP

(a) lépés: Oxalil dikloridot (75 ml, 0.86 mmol) és egy csepp DMF-t adunk. were added to a cooled (0°C) solution of 2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-karbonsav (8. példa, 30 mg, 0.09 mmol) száraz DCM-el készített, hűtött (0°C) oldatához. A hőmérsékletet szobahőfokra hagyjuk emelkedni és 2 órán át kevertetjük. Az oldószereket lepároljuk.

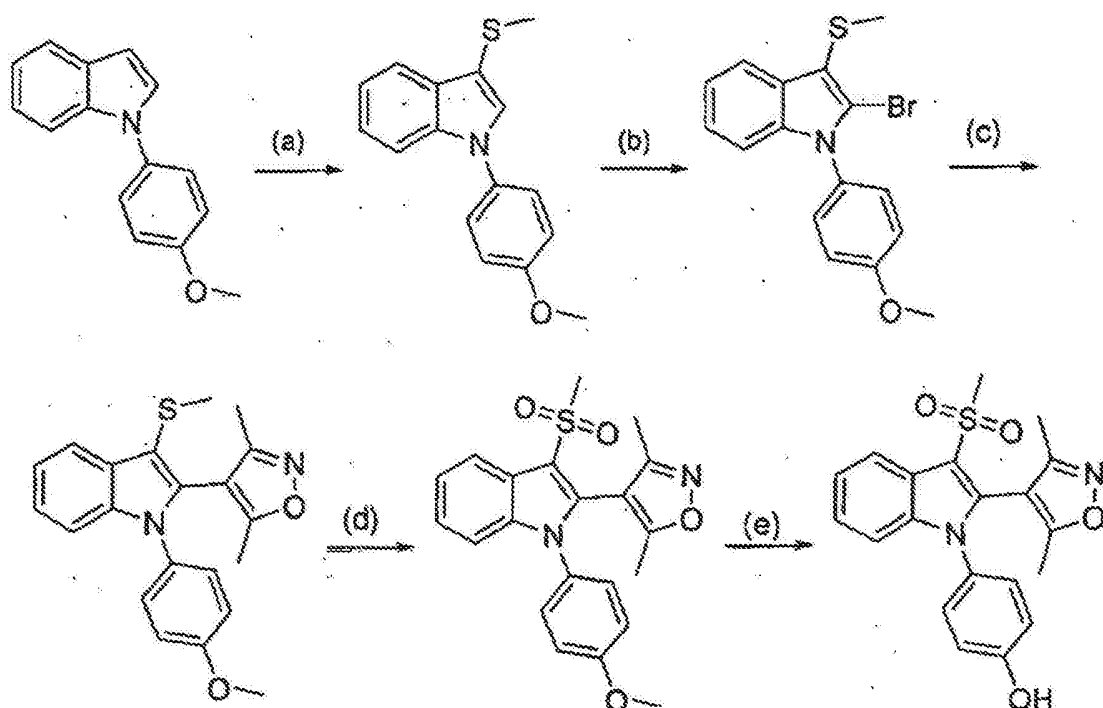
(b) lépés: Hidroxilamin hidroklorid (30 mg, 0.43 mmol) és trietilamin (60 ml, 0.43 mmol) 3 ml NMP-vel készített oldatát az (a) lépésben nyert nyers termékhez adjuk. Az elegyet szobahőmérsékleten 15 percig kevertetjük. Vizet és EtOAc-t adunk hozzá, és a fázisokat elválasztjuk. Az oldószerek lepárlása után a maradékot preparatív HPLC-vel tisztítjuk, és így a címszerű 2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-N-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-karboxamidot kapjuk 32%-os kitermeléssel. ES/MS m/z : 364.15 (M+H), 362.19 (M-H); ^1H NMR (aceton- d_6 , 500MHz): 7.40 (m, 1H), 6.80-6.70 (m, 3H), 6.62 (m, 2H), 6.39 (m, 2H), 1.65 (s, 3H) és 1.49 (s, 3H).

21. példa

4-[2-(3,5-dimetil-izoxazol-4-il)-3-metánszulfonil-indol-1-il]-fenol (E21)

[0117]

19. reakcióvázlat



(a) 2-(metiltio)izoidolin-1,3-dion, MgBr, DMA; (b) NBS, DMF;

(c) 3,5-dimetililoxazól-4-ilboronsav, Pd(PPh₃)₄, NaI, NaCO₃, DME, H₂O

(d) Oxon, H₂O, MeOH; (e) BBr₃, DCM

(a) lépés: 1-(4-metoxifenil)-1H-indolt (indolból előállítva az 1. példa (a) lépésében leírtakhoz hasonló arilezési eljárással [az arilezési eljárást ismerteti továbbá a J. Org. Chem. 2008, 73 (14), 5529-5535], 1.0 g, 4.48 mmol), 2-(metiltio)izoidolin-1,3-diont (0.95 g, 4.93 mmol) és magnéziumbromidot (8 mg, 0.045 mmol) elegyítünk gázmentesített DMA-ban, és nitrogén-atmoszférában 90°C hőmérsékleten 90 percig kevertetjük. 1M NaOH-t és EtOAc-t adunk hozzá. A fázisokat elválasztjuk és a szerves oldószereket lepároljuk. A maradékot flash kromatográfiával tisztítjuk, heptán/EtAc 20:1 elegyet alkalmazva, és így 1-(4-metoxifenil)-3-(metiltio)-1H-indolt nyerünk 80%-os kitermeléssel. ES/MS m/z: 270.11 (M+H).

(b) lépés: NBS-t (529 mg, 2.97 mmol) adunk 1-(4-metoxifenil)-3-(metiltio)-1H-indol (800 mg, 2.97 mmol) 10 ml DMF-el készített hűtött (0°C) oldatához. A hőmérsékletet hagyjuk szobahőfokra melegedni, és szobahőmérsékleten 30 percig kevertetjük. Vízet és DCM-et adunk hozzá, és a fázisokat elválasztjuk. Az oldószerek lepárlása után a maradékot flash kromatográfiával tisztítjuk, heptán/EtAc 20:1 elegyet alkalmazva, és így 2-bróm-1-(4-metoxifenil)-3-(metiltio)-1H-indolt kapunk 66%-os kitermeléssel. ES/MS m/z: 348.04, 350.01 (M+H).

(c) lépés: 4-(1-(4-metoxifenil)-3-(metiltio)-1H-indol-2-il)-3,5-dimetililoxazolt szintetizálunk a (b) lépésben nyert termékből, a 16. példában leírtakhoz hasonló módszerrel.

(d) lépés: Oxont (152 mg, 0.25 mmol) elegyítünk vízzel (1 ml) és 4-(1-(4-metoxifenil)-3-(metiltio)-1H-indol-2-il)-3,5-dimetililoxazollal (30 mg, 0.08 mmol) 2 ml MeOH-val készített hűtött

(0°C) elegyéhez adjuk. A hőmérsékletet hagyjuk szobahőmérsékletre emelkedni, és a szuszpenziót egy éjszakán át szobahőmérsékleten kevertetjük. 1M HCl-t és EtOAc-t adunk hozzá, és a fázisokat elválasztjuk. A szerves fázist bepároljuk.

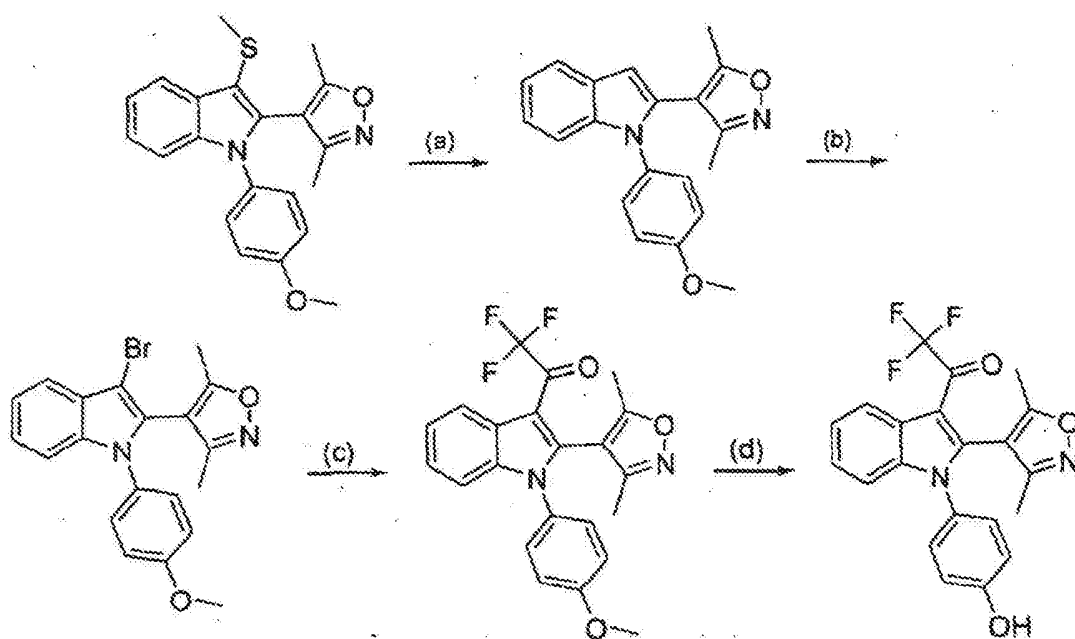
(e) lépés: 4-(1-(4-Metoxifenil)-3-(metilszulfonil)-1H-indol-2-il)-3,5-dimetilizoxazolt 2 ml száraz DCM-ben oldunk, és nitrogéngáz alatt -78°C-ra hűtjük. BBr₃-t (31 ml, 0.33 mmol) adunk hozzá, és a hőmérsékletet 2 órán át hagyjuk szobahőmérsékletre emelkedni. Vizet és EtOAc-t adunk hozzá, és a fázisokat elválasztjuk. Az oldószerek lepárlása után a maradékot preparatív HPLC-vel tisztítjuk, így 4-[2-(3,5-dimetil-izoxazol-4-il)-3-metánszulfonil-indol-1-il]-fenolt kapunk 27%-os kitermeléssel. ES/MS m/z: 383.11 (M+H), 381.13 (M-H); ¹HNMR (acetone-d₆, 500MHz): 8.12 (m, 1H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.25-7.19 (m, 3H), 6.98 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.30 (s, 3H) és 2.09 (s, 3H).

22. példa

1-(2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoetanon (E22)

[0118]

20. reakcióvázlat



(a) 2-merkaptobenzoesav, TFA; (b) NBS, DMF; (c) n-BuLi, 2,2,2-trifluoecetsavanhidrid, THF; (d) BBr₃, DCM

(a) lépés: 4-(1-(4-Metoxifenil)-3-(metiltio)-1H-indol-2-il)-3,5-dimetilizoxazolt (a 21. példa (c) lépése szerinti intermedier, 140 mg, 0.38 mmol) és 2-merkaptobenzoesavat (118 mg, 0.77 mmol) adunk 5 ml trifluoecetsavhoz szobahőmérsékleten. Az elegyet szuszpenzióként nitrogén alatt szobahőmérsékleten kevertetjük egy éjszakán át. 2M NaOH-t és EtAc-t adunk hozzá, és a fázisokat elválasztjuk. Az oldószereket lepároljuk és flash kromatográfiával tisztítjuk, heptán/EtAc 4:1 eluenst alkalmazva. Így 4-(1-(4-metoxifenil)-1H-indol-2-il)-3,5-dimetilizoxazolt nyerünk, 86%-os kitermeléssel. ES/MS m/z: 319.1. (M+H)

(b) lépés: NBS-t (59 mg, 0.33 mmol) adunk 4-(1-(4-metoxifenil)-1H-indol-2-yl)-3,5-dimetilizoxazol (105 mg, 0.33 mmol) 5 ml DMF-el készített hideg (0°C) oldatához. A hőmérsékletet hagyjuk szobahőmérsékletre emelkedni, és az elegyet 30 percen át szobahőmérsékleten kevertetjük. DCM-t és vizet adunk hozzá és a fázisokat elválasztjuk. Az oldószerek lepárlása után a flash kromatográfiával tisztítjuk, heptán/EtAc 9:1 eluent alkalmazva. Így 4-(3-bróm-1-(4-metoxifenil)-1H-indol-2-yl)-3,5-dimetilizoxazolt nyerünk 98%-os kitermeléssel. ES/MS m/z : 365.14 (M+H), 363.30 (M-H).

(c) lépés: n-BuLi-t (10 ml, 0.03 mmol) adunk solution of 4-(3-bróm-1-(4-metoxifenil)-1H-indol-2-yl)-3,5-dimetilizoxazol (10 mg, 0.03 mmol) hűtött (-78°C) oldatához nitrogénatmoszférában. 5 perc elteltével 2,2,2-trifluorecetsavanhidridet (7 ml, 0.05 mmol) adunk hozzá. A hőmérsékletet hagyjuk szobahőfokra melegedni, és az elegyet egy éjszakán át kevertetjük.

1M NaHCO₃-t és DCM-t adunk hozzá, a fázisokat elválasztjuk és az oldószereket lepároljuk.

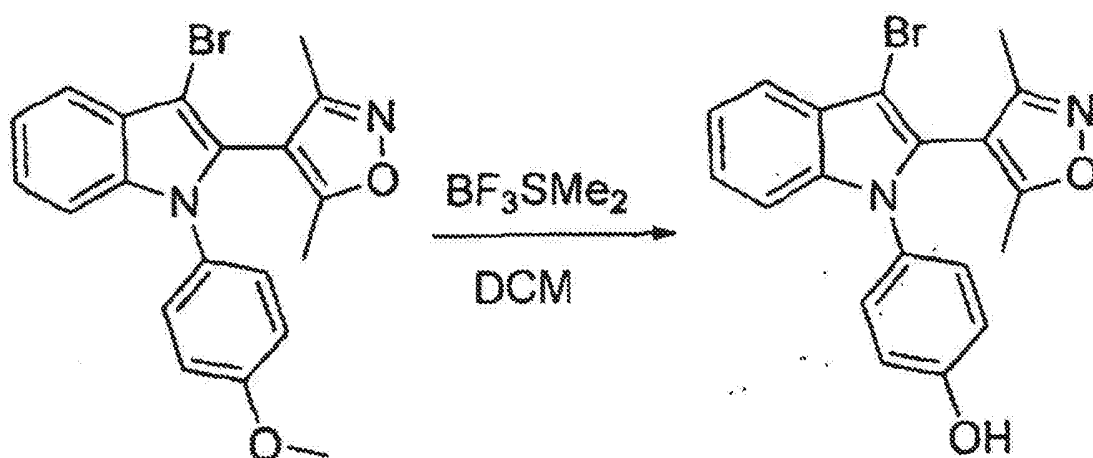
(d) lépés: 1-(2-(3,5-dimetilizoxazol-4-yl)-1-(4-metoxifenil)-1H-indol-3-yl)-2,2,2-trifluoetanont száraz DCM-ben oldunk, és az elegyet jégfürdőn, nitrogénatmoszférában hűtjük. BBr₃-t (17 ml, 0.1 mmol) adunk hozzá, a hőmérsékletet hagyjuk szobahőfokra melegedni, és az elegyet egy éjszakán át kevertetjük. Vizet, DCM-t és kevés dioxánt adunk hozzá, a fázisokat elválasztjuk, és az oldószereket lepároljuk. A maradékot rövid szilikagél-dugón szűrjük, eluensként EIOAc-t alkalmazva. A maradékot preparatív HPLC-vel tisztítva 1-(2-(3,5-dimetilizoxazol-4-yl)-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-yl)-2,2,2-trifluoetanont kapunk 46%-os kitermeléssel. ES/MS m/z : 401.1 (M+H), 399.1 (M-H); ¹HNMR (metanol-d₄, 500MHz): 8.26 (m, 1H), 7.41-7.34 (m, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.11 (m, 2H), 6.89 (m, 2H), 2.19 (s, 3H) és 2.01 (s, 3H).

23. példa

4-[3-bróm-2-(3,5-dimetilizoxazol-4-yl)-1H-indol-1-yl]fenol (E23)

[0119]

21. reakcióvázlat



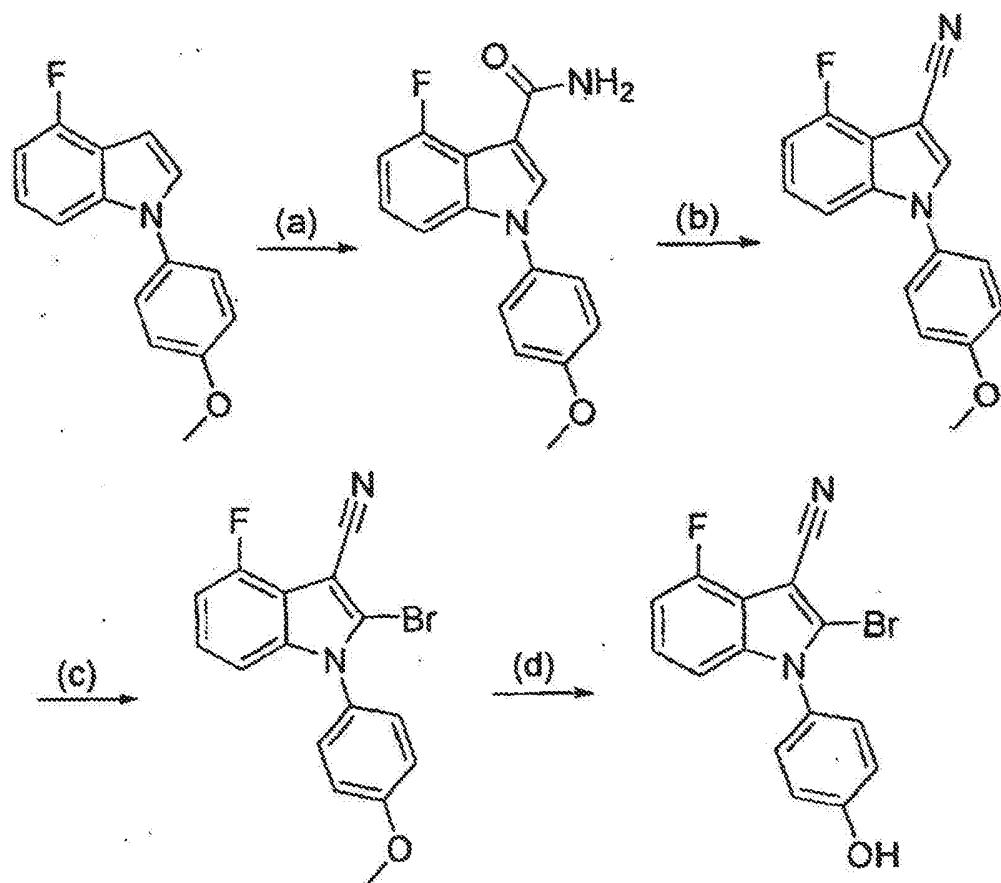
0°C hőmérsékleten, 10 egyenértéknyi of bórtrifluorid-dimetilszulfidot adunk 4-[3-bróm-1-(4-metoxifenil)-1H-indol-2-yl]-3,5-dimetilizoxazol (a 22. példa szerinti szintézis (b) lépésének terméke) DCMel készített oldatához és szobahőmérsékleten egy éjszakán át kevertetjük. Az elegyet EtOAc-al hígítjuk és sóoldattal mossuk, a szerves fázist bekonzentráljuk és fordított fázisú preparatív HPLC-nek vetjük alá. A megfelelő frakciókat egyesítjük és bepároljuk, majd azonosítjuk. ES/MS m/z: 385.1 (M+H), 383.09 (M-H) és ¹HNMR (aceton-d₆, 500MHz): 7.60 (m, 1H), 7.31-7.23 (m, 3H), 7.17 (m, 2H), 6.95 (m, 2H), 2.28 (s, 3H) és 1.99 (s, 3H).

24. példa

2-bróm-4-fluor-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-karbonitril (E24)

[0120]

22. reakcióvázlat



(a) klórszulfonil izocianát, 1,2-diklóretán; (b) foszforoxiklorid;

(c) t-BuLi, 1,2-dibrómtetraklóretán, THF; (d) BF₃SMe₂, DCM.

(a) lépés: 4-fluor-1-(4-metoxifenil)-1H-indol (4-fluor-indolból előállítva az 1. példa (a) lépésében leírtakhoz hasonló arilezési eljárással [az arilezési eljárást ismerteti továbbá a J.

Org.Chem. 2008, 73 (14), 5529-5535] oldunk 1,2-diklóretánban és 1.2 egyenértéknyi

klórszulfonil-izocianátot adunk hozzá, majd az elegyet szobahőmérsékleten 2 órán át kever-

teljük. Az elegyhez vizet adunk, és pH-értékét NaOH (vizes, 1M) hozzáadásával semlegesre állítjuk, és az elegyet EtOAc-al extraháljuk. A szerves fázist sóoldattal mossuk és Na₂SO₄ felett szárítjuk. A nyers terméket szilikagél oszlopon tisztítjuk, eluensként 50% heptános EtOAc elegyet alkalmazva mobil fázisként.

(b) lépés: 4-fluor-1-(4-metoxifenil)-1H-indol-3-karboxamidhoz 50 egyenértéknyi foszforoxikloridot adunk, és a reakciót 60 °C hőmérsékleten 2 órán át végezzük. Az elegyet szobahőmérsékletre hűtjük és toluollal együtt bepároljuk. A maradékot EtOAc-al hígítjuk, és először telített NaHCO₃-al, majd sóoldattal mossuk, és a szerves fázist Na₂SO₄ felett szárítjuk. A nyers terméket szilikagél oszlopon tisztítjuk, mobil fázisként 10 % heptános EtOAc -t alkalmazva.

(c) lépés: Az intermediert az 1. példa (b) lépésében megadottakhoz hasonlóan állítjuk elő a (b) lépésben nyert termékből.

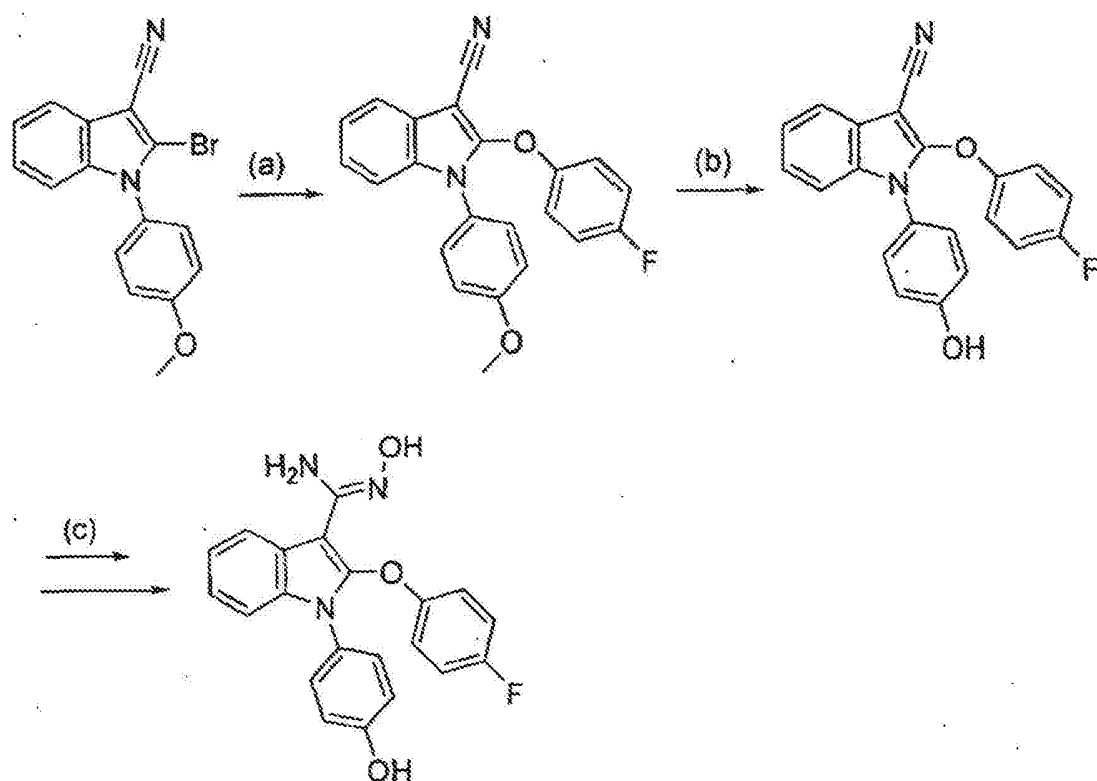
(d) lépés: A cím szerinti 2-bróm-4-fluor-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-karbonitrilt a 23. példában megadottakhoz hasonlóan állítjuk elő a (c) lépésben nyert termékből. ES/MS m/z: 333.04 (M+H), 331.04 (M-H); ¹HNMR (aceton-d₆, 500MHz): 7.44 (dd, 1H, J=8.9, 2.6Hz), 7.39 (m, 2H), 7.18 (dd, 1H, J=8.5, 4.2Hz) és 7.15-7.09 (m, 3H).

25. példa

(Z)-2-(4-fluorfenoxi)-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-karboximidamid (E25)

[0121]

23. reakcióvázlat



(a) 4-fluorofenol, káliumkarbonát, DMF; (b) BF_3SMe_2 , DCM; (c) 1.HCl (gáz), dioxán, MeOH 2. hidroxilamin hidroklorid, NaHCO_3 , EtOH

(a) lépés: 2-bróm-1-(4-metoxifenil)-1H-indol-3-karbonitril (az 1. példa szerinti szintézis (b) lépésének intermedier terméke), 5 egyenértéknyi 4-fluorofenol és 5 egyenértéknyi káliumkarbonát elegyét $200\text{ }^\circ\text{C}$ hőmérsékleten 20 órán át melegítjük mikrohullámú reaktorban inert atmoszférában. A lehűtött elegyet vízzel hígítjuk és EtOAc-al extraháljuk, az egyesített szerves fázisokat Na_2SO_4 felett szárítjuk, és bepároljuk. A nyers terméket szilikagél oszlopon tisztítjuk, mobil fázisként 10 % heptános EtOAc -t alkalmazva.

(b) lépés: A 2-bróm-4-fluor-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-karbonitrilt az (a) lépésben előállított termékből a 23. példában megadott eljárással állítjuk elő.

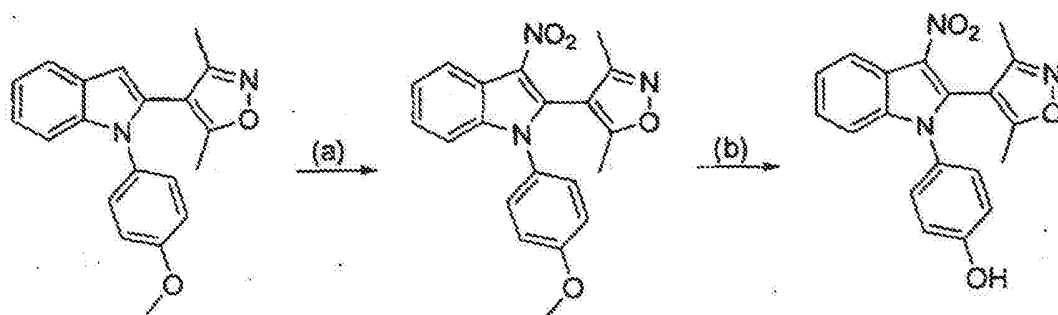
(c) lépés: A cím szerinti (Z)-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-2-fenoxi-1H-indol-3-karboximidamidot a (b) lépésben előállított termékből a 14. példában megadott eljárással állítjuk elő. ES/MS m/z : 360.18 (M+H), 358.22 (M-H); ^1H NMR (aceton- d_6 , 500MHz): 8.24 (m, 1H), 7.25-7.14 (m, 6H), 7.09 (m, 1H), 7.00 (m, 1H) és 6.90-6.85 (m, 4H).

26. példa

4-(2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-3-nitro-1H-indol-1-il)fenol (E26)

[0122]

24. reakcióvázlat



(a) salétromsav, HOAc, DCM; (b) BF_3SMe_2 , DCM

(a) lépés: 4-(1-(4-metoxifenil)-1H-indol-2-il)-3,5-dimetilizoxazol (a 22. példa (a) lépése szerinti intermedier) DCM-el készített oldatához lassan 2 egyenértéknyi salétromsav és 20 ccm ecetsav elegyét adjuk. 1 óráig, szobahőmérsékleten történő keverés után az elegyet vízzel hígítjuk, és a fázisokat szétválasztjuk. A szerves fázist bekonzentráljuk és szilikagél oszlopon tisztítjuk, mobil fázisként 30 % heptános EtOAc -t alkalmazva.

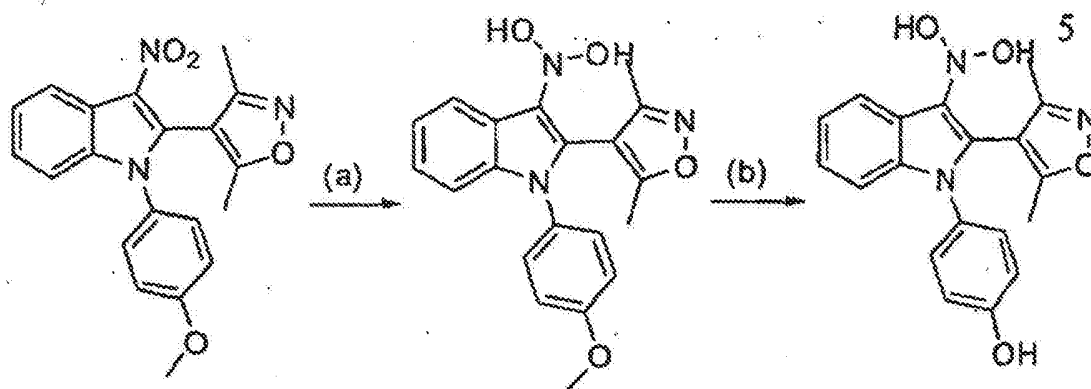
(b) lépés: A cím szerinti 4-(2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-3-nitro-1H-indol-1-il)fenolt az (a) lépésben nyert termékből a 23. példában leírt módszer szerint szintetizáljuk. ES/MS m/z : 350.18 (M+H), 348.22 (M-H); ^1H NMR (aceton- d_6 , 500MHz): 8.34 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.44-7.40 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.01 (m, 2H), 2.22 (s, 3H) és 2.11 (s, 3H).

27. példa

4-(3-(Dihidroxi-amino)-2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-indol-1-il)fenol (E27)

[0123]

25. reakcióvázlat



(a) Pd/C (10%), EtOH; (b) BF_3SMe_2 , DCM

(a) lépés: 4-(1-(4-Metoxifenil)-3-nitro-1H-indol-2-il)-3,5-dimetilizoxazolt (a 26. példa szerinti szintézis (a) lépésének intermedier terméke) EtOH-ban (99 %) oldunk, katalitikus mennyiségű Pd/C (10 %) katalizátort adunk hozzá, és az elegyet 4 psi H_2 atmoszférában egy éjsza-

kán át kevertetjük. Az elegyet Celite rétegen szűrjük, bekonzentráljuk és szilikagél oszlopon, mobil fázisként 45 % heptános EtOAc-t használva tisztítjuk.

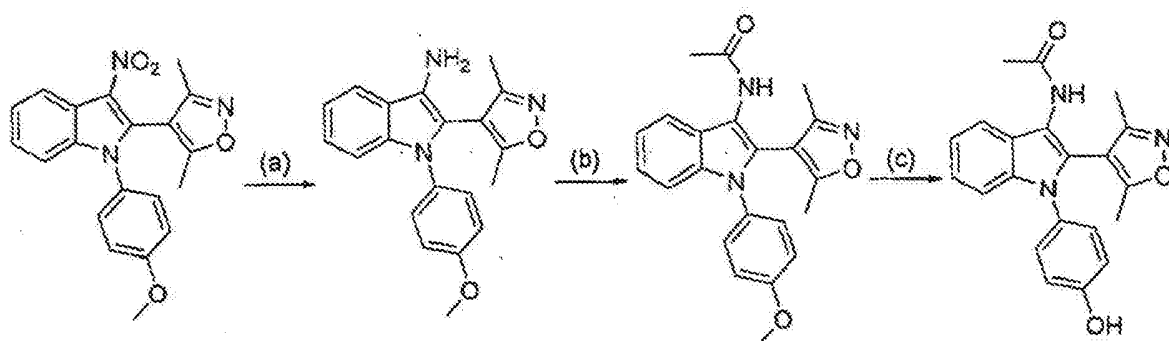
(b) lépés: A cím szerinti 4-(3-(dihidroxiamino)-2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-indol-1-il)fenolt az (a) lépésben nyert termékből szintetizáljuk, a 23. példában leírtakkal azonos módszerrel. ES/MS m/z : 351.13 (M+H), 350.18 (M-H); ^1H NMR (aceton- d_6 , 500MHz): 8.31 (d, 1H, $J=8.2\text{Hz}$), 7.44 (t, 1H, $J=7.4\text{Hz}$), 7.36 (m, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.22 (d, 1H, $J=8.2\text{Hz}$), 7.05 (m, 2H), 1.81 (s, 3H) és 1.80 (s, 3H).

28. példa

N-(2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-il)acetamid (E28)

[0124]

26. reakcióvázlat



(a) NH_4Cl , Zn, DMF/ H_2O ; (b) acetilklorid, NaHCO_3 , Et $_2\text{O}$; (c) BF_3SMe_2 , DCM

(a) lépés: 4-[1-(4-metoxifenil)-3-nitro-1H-indol-2-il]-3,5-dimetilizoxazol (a 26. példa szerinti szintézis (a) lépésének intermedier terméke) DMF / víz (10:1.) eleggyel készített 0 °C-os oldathoz ammóniumkloridot (5 ekv.) és cinket (5 ekv.) adunk. Az elegyet 2 órán át ezen a hőmérsékleten keverjük, majd EtOAc-al hígítjuk, a keletkezett csapadékot kiszűrjük, a szerves fázist sóoldattal mossuk, és Na_2SO_4 felett szárítjuk. Az elegyet bekonzentráljuk és további tisztítás nélkül a következő lépésben felhasználjuk.

(b) lépés: 2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1-(4-metoxifenil)-1H-indol-3-amint dietiléterben oldunk és 0 °C-ra hűtjük, majd NaHCO_3 -t (2 ekv.) és acetilkloridot (2 ekv.) adunk hozzá dietiléteres oldatként, az elegyet 0 °C hőmérsékleten tartjuk és 1 órán át keverjük. Az oldószert eltávolítjuk, és a maradékot EtOAc-ban oldjuk és vízzel, ezt követően sóoldattal mossuk, majd Na_2SO_4 felett szárítjuk. Az elegyet bekonzentráljuk és további tisztítás nélkül felhasználjuk a következő lépésben.

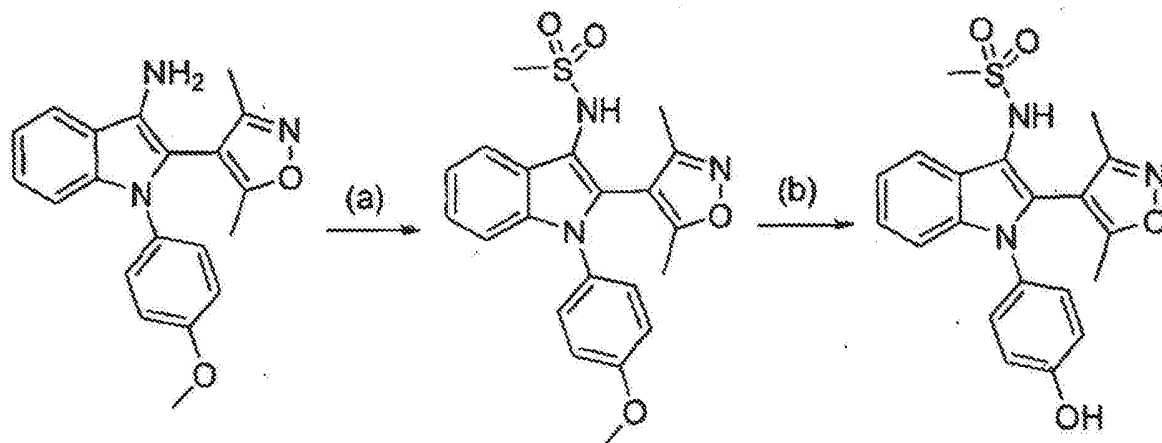
(c) lépés: A cím szerinti N-(2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-il)-acetamidot a (b) lépés termékéből szintetizáljuk, a 23. példában leírt eljárással analóg módon. ES/MS m/z : 361.21 (M+H), 360.17 (M-H); ^1H NMR (aceton- d_6 , 500MHz): 7.58 (m, 1H), 7.21-7.11 (m, 5H), 6.93 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.07 (s, 3H) és 1.88 (s, 3H).

29. példa

N-(2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-il)metánszulfonamid (E29)

[0125]

27. reakcióvázlat

(a) Metánszulfonilklorid, NaHCO_3 , Et_2O ; (b) BF_3SMe_2

(a) lépés: 2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1-(4-metoxifenil)-1H-indol-3-amint (a 28. példa szerinti szintézis (a) lépése szerinti intermediér termék) dietiléterben oldunk és 0°C -ra hűtjük, majd NaHCO_3 -t (2 ekv.) és metánszulfonil kloridot (2 ekv.) adunk hozzá dietiléteres oldatként, az elegyet 0°C hőmérsékleten 1 órán át, majd szobahőmérsékleten egy hétvégén át keverjük. Az oldószerrel ellávolítjuk és a maradékot EtOAc -ban oldjuk, majd vízzel és ezt követően só-oldattal mossuk, és Na_2SO_4 felett szárítjuk. Az elegyet bekonzentráljuk és további tisztítás nélkül felhasználjuk a következő lépésben.

(b) lépés: A cím szerinti N-(2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-il)metánszulfonamidot a 23. példa szerinti szintézis (a) lépése szerinti módszerrel szintetizáljuk.

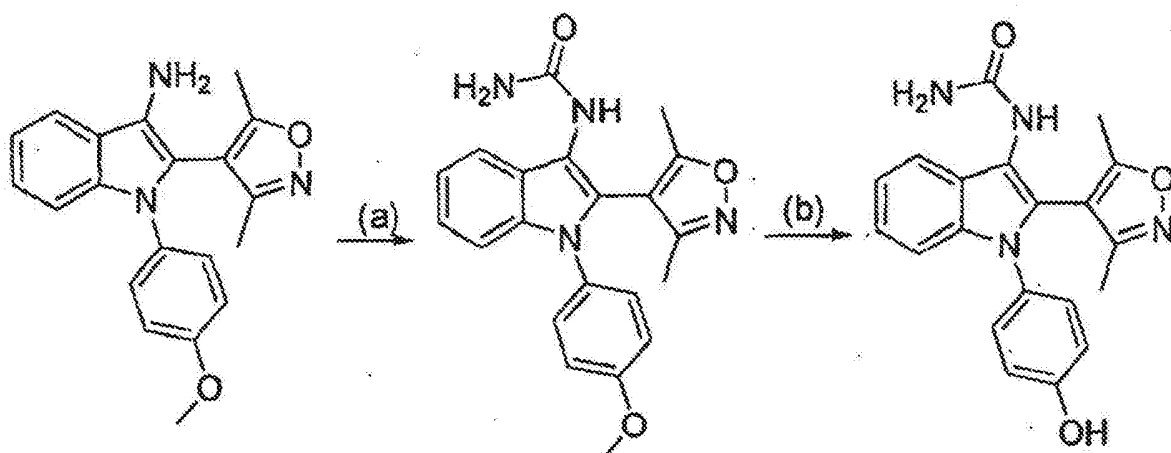
ES/MS m/z : 398.17 (M+H), 396.15 (M-H); ^1H NMR (aceton- d_6 , 500MHz): 7.82 (m, 1H), 7.24-7.20 (m, 3H), 7.17 (m, 2H), 6.95 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.26 (s, 3H) és 1.96 (s, 3H).

30. példa

1-(2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-il)-karbamid (E30)

[0126]

28. reakcióvázlat



(a) izocianato trimetilszilán, DMF; (b) HI

(a) lépés: 2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1-(4-metoxifenil)-1H-indol-3-amin (a 28. példa szerinti szintézis (a) lépése szerinti intermediér termék) és izocianatotrimetilszilán (6 ekv.) DMF gázmentesített (N_2) keverékét mikrohullámú reaktorban 200 °C hőmérsékleten 2 x 20 percig melegítjük. Az elegyet lehűtjük és bekonzentráljuk, majd további tisztítás nélkül felhasználjuk a következő lépésben.

(b) lépés: 1-(2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1-(4-metoxifenil)-1H-indol-3-il)-karbamidot melegítünk hidrogénjodidban (vizes, 57 %) 100 °C hőmérsékleten 3 órán át. A reakcióelegyet lehűtjük és bekonzentráljuk, DCM-el és EtOAc-al együtt bepároljuk. A maradékot fordított fázisú preparatív HPLC-nek vetjük alá. A megfelelő frakciókat egyesítjük és bepároljuk, és ^1H NMR-el azonosítjuk. ES/MS m/z : 363.19 ($M+H$), 362.18 ($M-H$); ^1H NMR (aceton- d_6 , 500MHz): 7.65 (m, 1H), 7.22-7.09 (m, 5H), 6.93 (m, 2H), 2.25 (s, 3H) és 1.94 (s, 3H).

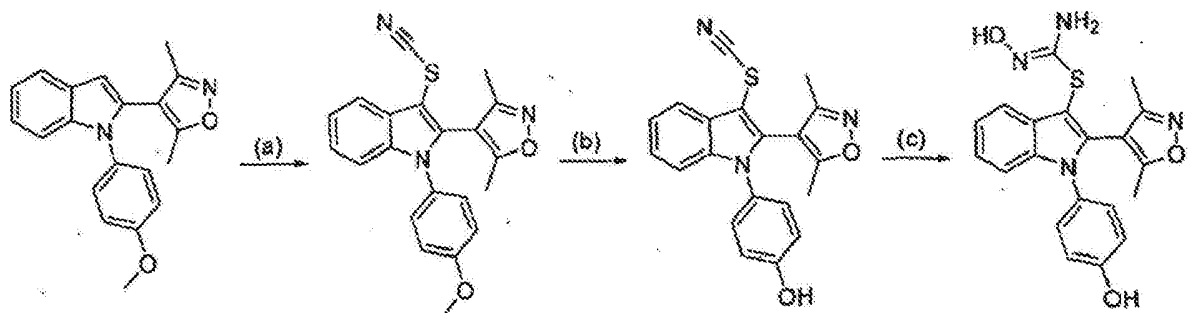
31. és 32. példa

4-(2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-3-tiocianato-1H-indol-1-il)fenol (E31)

2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-il N'-hidroxikarbamimidotioát (E32)

[0127]

29. reakcióvázlat



(a) NH_4SCN , $Mn(OAc)_3$, HOAc; (b) BBr_3 , DCM; (c) hidroxilamin, $NaHCO_3$ (vizes), DMSO

(a) lépés: 4-(1-(4-metoxifenil)-1H-indol-2-yl)-3,5-dimetilizoxazolt (a 22. példa szerinti szintézis (a) lépése szerinti intermedier termék) AcOH-ban oldunk, és 1.2 ekv. ammonium tiocianátot adunk hozzá. Ezután 3 ekv. mangán(III) acetátot adunk hozzá, és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 45 percig keverjük, melynek során TLC-vel követjük a kiindulási anyag teljes feldolgozását. A reakcióelegyet EtOAc-al hígítjuk és sóoldattal mossuk. A fázisokat elválasztjuk és a szerves fázist NaHCO_3 -al (vizes) mossuk. A szerves fázist ezután vákuumban szárazra pároljuk és a nyers terméket további tisztítás nélkül felhasználjuk. ES/MS m/z : 376.14 (M+H).

(b) lépés: Az (a) lépés termékét demetilezésnek vetjük alá, BBr_3 alkalmazásával, a 9. példa (c) lépésében leírtak szerint, és így 4-(2-(3,5-dimetilizoxazol-4-yl)-3-tiocianato-1H-indol-1-yl)fenolt (E31) kapunk. ES/MS m/z : 362.14 (M+H), 360.18 (M-H); ^1H NMR (aceton- d_6 , 500MHz): 7.86 (m, 1H), 7.43-7.37 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.26 (m, 2H), 6.98 (m, 2H), 2.34 (s, 3H) és 2.03 (s, 3H).

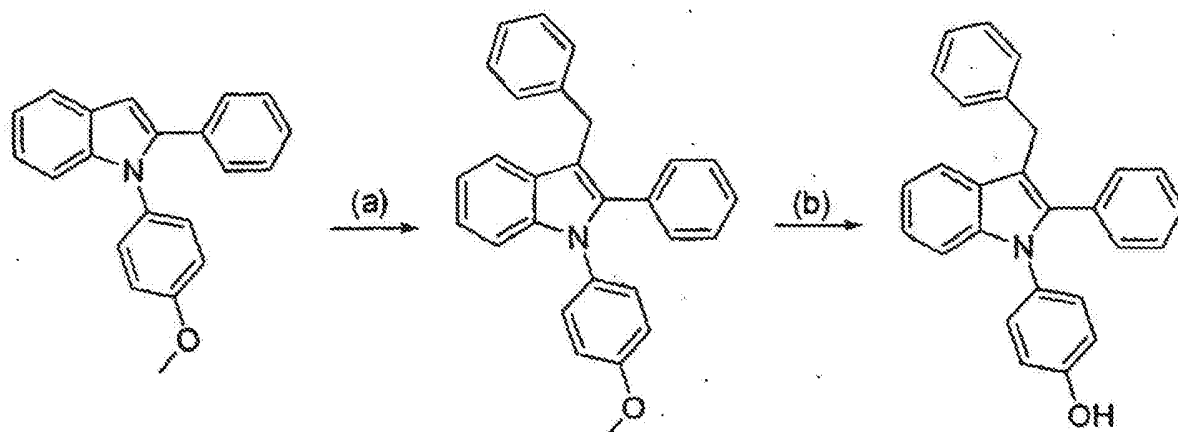
(c) lépés: 4-(2-(3,5-dimetilizoxazol-4-yl)-3-tiocianato-1H-indol-1-yl)fenolt DMSO-ban oldunk és 10 ekv. 2 M hidroxilamin/ NaHCO_3 (vizes) törzsoldatot adunk hozzá. A reakcióelegyet 65°C hőmérsékleten egy éjszakán át keverjük, majd vízzel hígítjuk. 5 perces keverés után csapadék keletkezik. Az elegyet EtOAc-al és dietiléterrel hígítjuk, NH_4Cl -el (vizes) mossuk, és a fázisokat elválasztjuk. A szerves fázist vákuumban szárazra pároljuk, és fordított fázisú preparatív HPLC-vel tisztítjuk, így a cím szerinti 2-(3,5-dimetilizoxazol-4-yl)-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-yl N'-hidroxikarbamidotioátot nyerjük. (E32). ES/MS m/z : 395.17 (M+H), 393.19 (M-H); ^1H NMR (aceton- d_6 , 500MHz): 8.88 (broad s, 1H), 8.73 (broad s, 1H), 7.80 - 7.78 (m, 1H), 7.29 - 7.24 (m, 3H), 7.18 (d, 2H), 6.95 (d, 2H), 5.11 (broad s, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.00 (s, 3H)

33. példa

4-(3-benzil-2-fenil-1H-indol-1-yl)fenol (E33)

[0128]

30. reakcióvázlat



(a) Benzaldehid, TFA, Et₃Si, DCM; (b) BBr₃, DCM

(a) lépés: 19 µl TFA és 80 µl Et₃SiH 0.5 ml száraz DCM-el készített elegyét 5 perc alatt 47 mg 1-(4-metoxifenil)-2-fenil-1H-indol (a J. Org.Chem. 2001, 66 (23), 7729-7737 által leírt arilezési eljárással, 2-fenilindolból szintetizálva) és 19 µl benzaldehid 1 ml száraz DCM-el készített elegyéhez csepegtetjük 0°C hőmérsékleten, nitrogén atmoszférában. Az elegyet egy éjszakán át hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, majd az elegyet 0°C-ra hűtjük és 160 µl Et₃SiH és 38 µl TFA 1 ml CH₂Cl₂-el készített oldatát adjuk hozzá. Az elegyet 40 percig keverjük, majd 2M NaOH-val (~pH 13) meglúgosítjuk, sóoldatot adunk hozzá, diklórmétánnal extraháljuk (3x) és bepároljuk. 0.2 g szilárd hordozóra felvitt TsNHNH₂-t és 3 ml diklórmétánt adunk a nyers termékhez. Az elegyet óvatosan 20 percen át kevertetjük. A polimert kiszűrjük, és a nyers terméket szilikagél rétegen szűrjük. A kapott termék tiszta formában keletkezik, és további tisztítására nincs szükség.

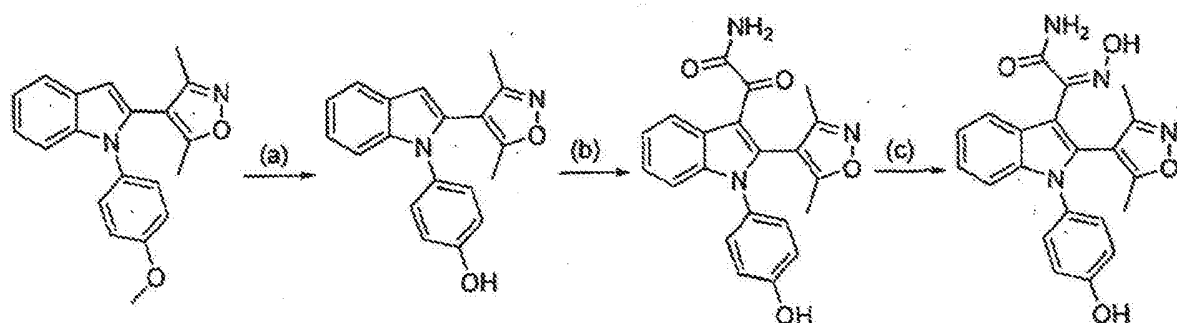
(b) lépés: Az (a) lépés szerinti terméket demetilizzuk, BBr₃ alkalmazásával, a 9. példa (c) lépése szerint, és így 4-(3-benzil-2-fenil-1H-indol-1-il)fenolt kapunk. ES/MS m/z: 376.4 (M+H), 374.2 (M-H); ¹H NMR (acetone-d₆, 500MHz): 7.86 (m, 1H), 7.43-7.37 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.26 (m, 2H), 6.98 (m, 2H), 2.34 (s, 3H) és 2.03 (s, 3H).

34. és 35. példa

2-(2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-il)-2-oxoacetamid(E34) 2-(2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-il)-2-(hidroxiimino)acetamid (E35)

[0129]

31. reakcióvázlat



(a) BBr₃, DCM; (b) oxalilklorid, DCM, NH₃/MeOH, (c) NH₂OH, EtOH

(a) lépés: 4-(2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-indol-1-il)fenolt szintetizálunk 4-(1-(4-metoxifenil)-1H-indol-2-il)-3,5-dimetilizoxazolból (a 22. példa szerinti szintézis (a) lépése szerinti intermedier termék) az 1. példa(c) lépésében leírtak szerint.

(b) lépés: 4-(2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-indol-1-il)fenolt oldunk 1 ml száraz diklórmétánban nitrogéngáz alatt, és 0°C -ra hűtjük. 4 ml oxalilkloridot adunk hozzá, és az elegyet 0°C-on 2 óra 15 percen át, majd szobahőmérsékleten 1 óra 15 percen át keverjük.

Az elegyet vákuumban, melegítés nélkül bekonzentráljuk és 1 ml NH_3/MeOH -t (telített) adunk hozzá. Az elegyet 1 órán át keverjük, majd bekonzentráljuk. A nyers terméket flash kromatográfiával tisztítjuk (EtOAc /heptán; 4:6 to 8:2), és így 2-(2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-il)-2-oxoacetamidot (E34) nyerünk. ES/MS m/z : 376.18 (M+H), 374.17 (M-H); ^1H NMR (aceton- d_6 , 500MHz): 8.33 (m, 1H), 7.37-7.15 (m, 5H), 6.98 (br s, 2H), 2.27 (s, 3H) és 2.00 (s, 3H).

(c) lépés: 50 μl piridint adunk 8.8 mg 2-(2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-il)-2-oxoacetamid és 32.6 mg hidroxilamin hidroklorid 1.5 ml EtOH -val készített oldatában mikrohullámú fiolában. A fiolát leforrasztjuk és nitrogénnel öblítjük. Az elegyet 150°C hőmérsékletre melegítjük 7.5 perc alatt, majd 150°C hőmérsékleten 5 percig Biotage Initiat készülékben vagy mikrohullámú sütőben. Az elegyet vákuumban bekonzentráljuk és preparatív HPLC-vel tisztítjuk (hangyasav puffer/acetonitril). 2-(2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-il)-2-(hidroxilimino)acetamidot (E35) nyerünk a *sin* és *anti* oxim izomerekként. ES/MS m/z : 391.4 (M+H), 389.5 (M-H); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500MHz): 7.37 (m, 1H), 7.20-7.03 (m, 5H), 6.84 (m, 2H), 2.15 (s, 3H) és 1.77 (s, 3H).

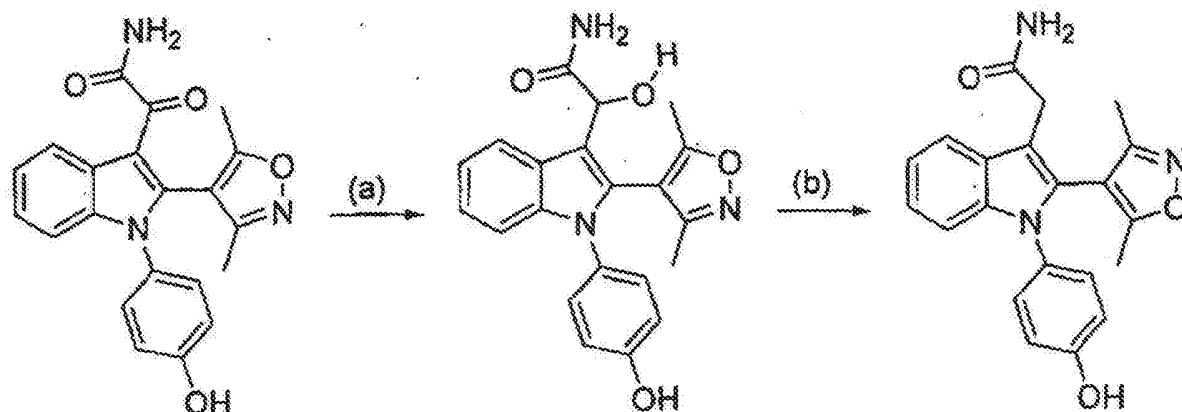
36. és 37. példa

2-(2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-il)-2-hidroxiacetamid (E36)

2-(2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-il)acetamid (E37)

[0130]

32. reakcióvázlat



(a) NaBH_4 , EtOH ; (b) Et_3Si , TFA , DCM

(a) lépés: 9 mg 2-(2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-il)-2-oxoacetamidot (34. példa) keverünk 1 ml EtOH -val, 1.8 mg NaBH_4 -t adunk hozzá, és az elegyet 1,5 órán át keverjük. Ezután az elegyet bepároljuk, vizet adunk hozzá, majd EtOAc -al extraháljuk. A nyers terméket fordított fázisú flash kromatográfiával (acetonitril/víz) tisztítva 2-(2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-il)-2-hidroxiacetamidot nyerünk (E36).

ES/MS m/z : 376.3 (M-H); ^1H NMR (acetone- d_6 , 500MHz): 7.78 (m, 1H), 7.13-6.93 (m, 5H), 6.79 (m, 2H), 2.23, 2.21 (két s, 3H) és 1.93, 1.90 (két s, 3H).

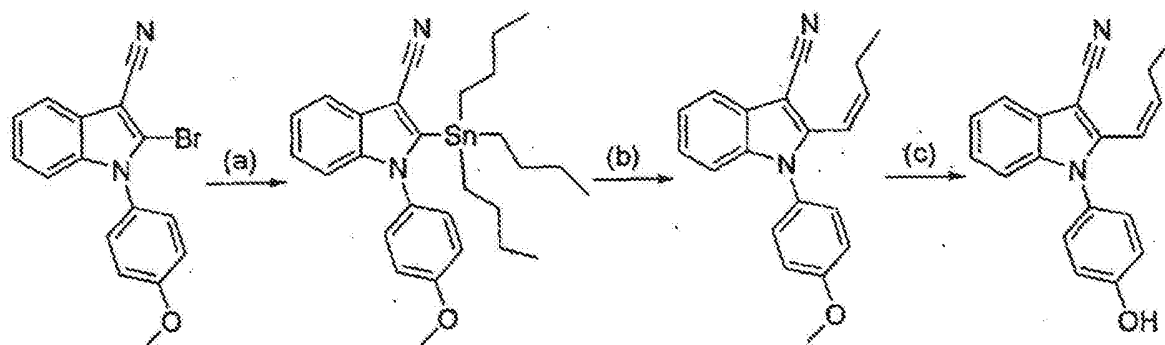
(b) lépés: 1 ml TFA-t és 19 ml Et_3Si -t adunk 2-(2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-il)-2-hidroxiacetamidhoz 0°C hőmérsékleten, és az elegyet 60 percen át keverjük. Az oldószert melegítés nélkül bepároljuk, majd szilikagélén tisztítjuk (EtOAc /heptán; 1:9 - 8:2), így 2-(2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-il)acetamidot (E37) kapunk. ES/MS m/z : 362.3 (M+H); ^1H NMR (metanol- d_3 , 500MHz): 8.98 m, 1H), 8.46-8.35 (m, 5H), 8.16 (m, 2H), 4.78 (d, 2H, $J=1.9\text{Hz}$), 3.54 (s, 3H) és 3.19 (s, 3H).

38. példa

2-((4)-but-1-enil)-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-karbonitril (E38)

[0131]

33. reakcióvázlat



(a) BuLi , tributil-ónklorid, THF; (b) (Z)-1-brómbutén, dipalládium tri-(1E,4E)-1,5-difenilpenta-1,4-dién-3-on, tri-*o*-tolilfoszfin, DMF; (c) BF_3SMe_2 , DCM

(a) lépés: 2-bróm-1-(4-metoxifenil)-1H-indol-3-karbonitril (az 1. példa szerinti szintézis (b) lépésénnek intermedierje) száraz THF-el készített, hűtött oldatához -78 °C hőmérsékleten lassan *n*-BuLi-t (1.6 M in hexán, 1.2 ekv.) adunk, és az elegyet 30 percig keverjük. Tributil-ón-kloridot (1.5 ekv.) adunk hozzá, és az elegyet 1 órán át -78 °C-on tartjuk, majd szobahőmérsékleten egy éjszakán át keverjük. Az elegyet telített NH_4Cl hozzáadásával leállítjuk, majd bekonzentráljuk. A maradékot EtOAc -ban felvesszük, sóoldattal mossuk, Na_2SO_4 felett szárítjuk, és szilikagél oszlopon, mobil fázisként 20 % heptános EtOAc -t alkalmazva tisztítjuk.

(b) lépés: 1-(4-metoxifenil)-2-(tributilstannil)-1H-indol-3-karbonitril, (Z)-1-brómbut-1-én (1.2 ekv.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (3 %) és tri(*o*-tolil)foszfin (17 %) DMF-ben készített elegyét nitrogéngázzal gázmentesítjük, és 80 °C hőmérsékleten egy éjszakán át melegítjük. Az elegyet telített NH_4Cl -el és EtOAc -al hígítjuk és a fázisokat szétválasztjuk. A szerves fázist sóoldattal mossuk, Na_2SO_4 felett szárítjuk, és fordított fázisú preparatív HPLC-nek vetjük alá. A megfelelő frakciókat egyesítjük és bepároljuk, és ^1H NMR-el azonosítjuk.

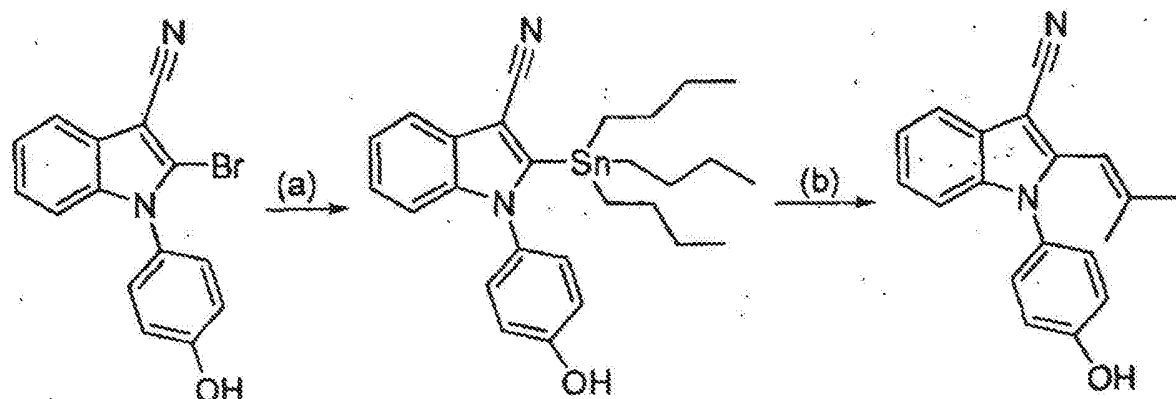
(c) lépés: A cím szerinti 2-((Z)-but-1-enil)-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-karbonitrilt szintetizáljuk a (b) lépés termékéből, a 23. példában leírtakkal analóg módszerrel. ES/MS m/z : 289.11 (M+H), 287.15 (M-H).

39. példa

2-(izobut-1-enil)-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-karbonitril (E61)

[0132]

34. reakcióvázlat



(a) Hexabutil-di-én, palládium di(trifenilfoszfor)-diklorid, dioxán;
(b) 1-bróm-metilprop-1-én, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, NMP/dioxán

(a) lépés: 1 ekv. 2-bróm-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-karbonitrilt (1. példa) 1,4-dioxánban oldunk, és szobahőmérsékleten keverjük. 1.9 ekv. hexabutil-di-ént és 0.04 ekv. palládium di(trifenilfoszfor)-dikloridot adunk hozzá, nitrogénnel gázmentesítjük, és az elegyet 80°C hőmérsékleten 4 órán át melegítjük. Az elegyet szűrjük a katalizátor eltávolítására, bepároljuk, így az oldószert eltávolítva, és a maradékot szilikagél oszlopon, mobil fázisként 75:25 arányú *n*-heptán:etilacetát elegyet használva tisztítjuk. (kitermelés 65%).

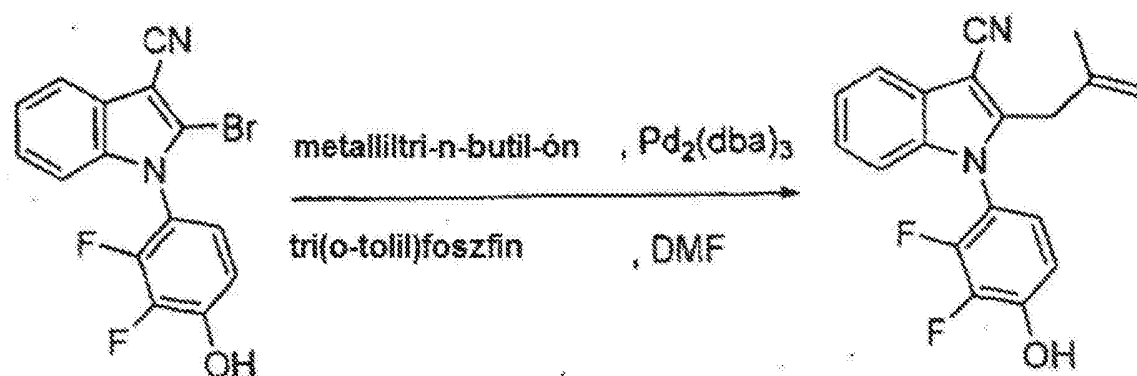
(b) lépés: Az (a) lépésben előállított 1 ekv. sztannil reagenst vegyes oldószerben (1-metil-2-pirroloidinon és 1,4-dioxán, 2:1) oldunk, szobahőmérsékleten keverjük, 2 ekv. 1-bróm-metilprop-1-én és 0.2% (v/v) tetrakis(trifenilfoszfin) palládiumot adunk hozzá, nitrogénnel gázmentesítjük, és az elegyet egy éjszakán át 80°C hőmérsékleten melegítjük. Az elegyet szűrjük a katalizátor eltávolítására, az oldószer nagy részének eltávolítására bepároljuk, és a maradékot preparatív HPLC-vel tisztítjuk. ES/MS m/z : 289.11 (M+H), 287.15 (M-H); ^1H NMR (kloroform- d , 500MHz): 7.76 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.13 (m, 1H), 6.98 (m, 2H), 5.86 (m, 1H), 1.98 (d, 3H, $J=1.3\text{Hz}$) és 1.89 (d, 3H, $J=1.2\text{Hz}$).

40. példa

1-(2,3-difluor-4-hidroxi-fenil)-2-(2-metil-allil)-1H-indol-3-karbonitril (E40)

[0133]

35. reakcióvázlat



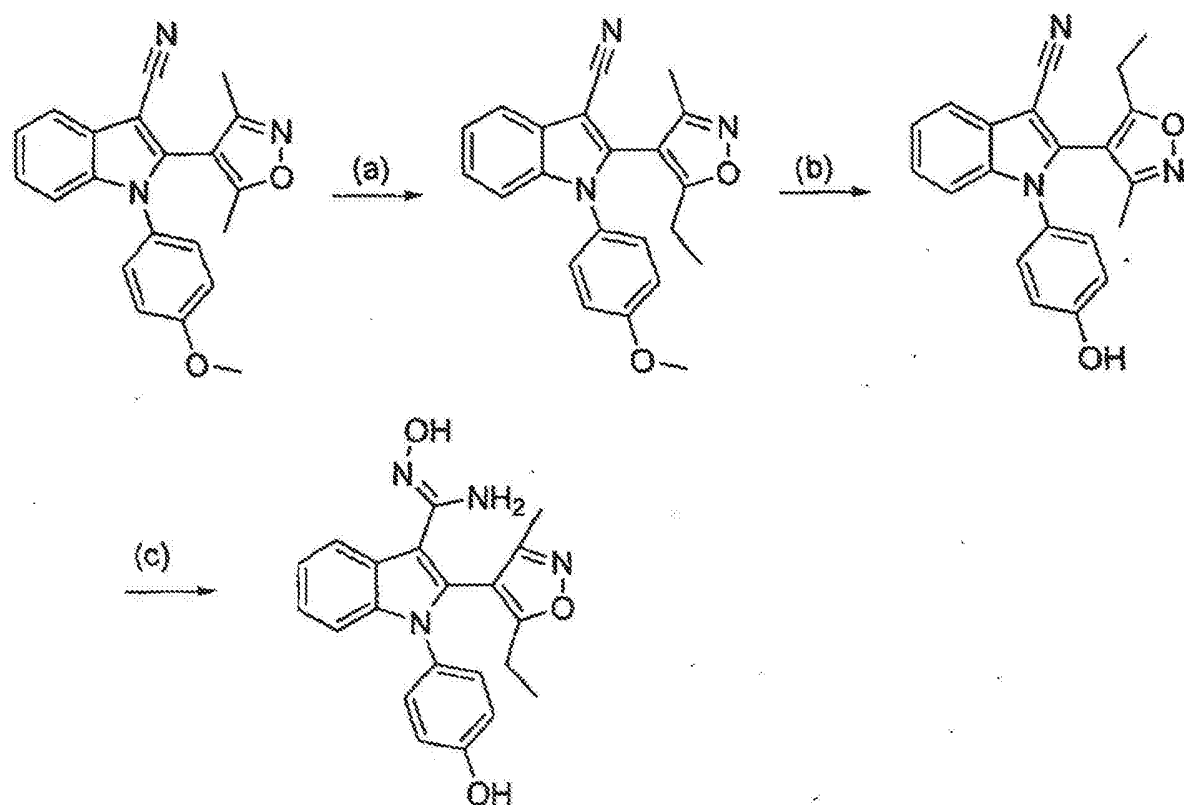
[0134] 2-bróm-1-(2,3-difluor-4-hidroxifenil)-1H-indol-3-karbonitril (103. példa), metalliltri-n-butil-ón (2 ekv.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.05 %) és tri(o-tolil)foszfín (20 %) elegyét DMF-ben oldjuk, nitrogéngázzal gázmentesítjük, egy éjszakán át és 80°C hőmérsékleten melegítjük. A reakciót telített NH_4Cl hozzáadásával leállítjuk, EtOAc-al hígítjuk, és sóoldattal mossuk, majd Na_2SO_4 felett szárítjuk. A maradékot fordított fázisú preparatív HPLC-nek vetjük alá. A megfelelő frakciókat egyesítjük, bepároljuk, és azonosítjuk. ^1H NMR. ES/MS m/z: 289.11 (M+H), 287.15 (M-H); ^1H NMR (kloroform-d, 500MHz): 7.76 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.13 (m, 1H), 6.98 (m, 2H), 5.86 (m, 1H), 1.98 (d, 3H, $J=1.3\text{Hz}$) és 1.89 (d, 3H, $J=1.2\text{Hz}$).

41. példa

(Z)-2-(5-etil-3-metiloxazol-4-il)-N'-hidroxí-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-karboximidamid (E41)

[0135]

36. reakcióvázlat



(a) $n\text{-BuLi}$, MeI , THF ; (b) BBR_3 , DCM ; (c) NH_2OH , Et_3N , MeOH

(a) lépés: 38 ml $n\text{-butillitiumot}$ (1.6M hexános) csepegtetünk 2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1-(4-metoxifenil)-1H-indol-3-karbonitrilhez (az 1. példa (b) lépéséből nyert intermedier termékből szintetizálva, 3,5-dimetilizoxazol-4-boronsavval a 16. példa szerinti eljárással reagáltatva) 1 ml száraz THF-ben argon alatt, -78°C hőmérsékleten. Az elegyet -78°C hőmérsékleten 45 percen át keverjük. 34 ml metiljodidot adunk hozzá, és az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni. 4 óra elteltével az elegyet vákuumban bekonzentráljuk és szilikagélén tisztítjuk (EtOAc /heptán; 1:1).

(b) lépés: Az intermediert 4-(1-(4-metoxifenil)-3-fenil-1H-indol-2-il)-3,5-dimetilizoxazolból állítjuk elő, az 1. példa (c) lépésében ismertetett eljárás szerint.

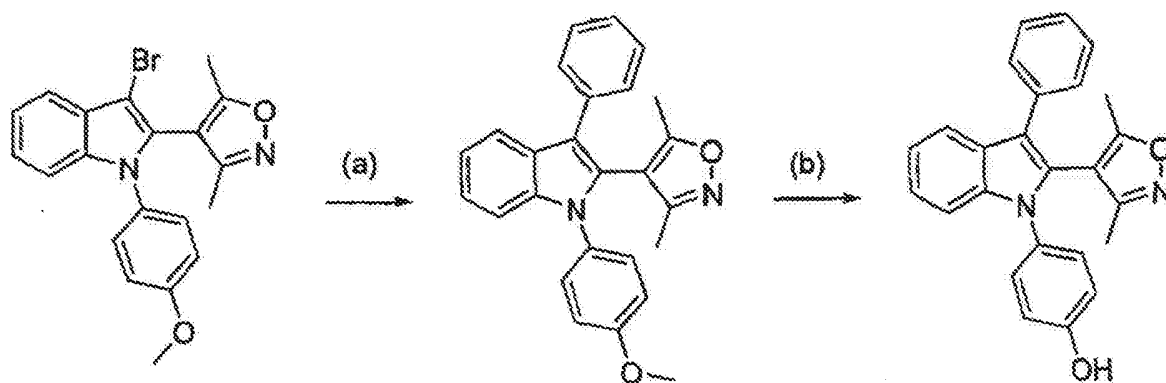
(c) lépés: A cím szerinti vegyületet 2-(5-etil-3-metilizoxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-karbonitrilből nyerjük a 11. példában leírtakhoz analóg módon. ES/MS m/z : 377.3 ($\text{M}+\text{H}$), 375.4 ($\text{M}-\text{H}$); ^1H NMR (acetone- d_6 , 500MHz): 8.06 (m, 1H), 7.22-7.10 (m, 5H), 6.94 (m, 2H), 2.56 (m, 2H), 2.02 (s, 3H) és 1.03 (t, 3H, $J=7.3\text{Hz}$).

42. példa

4-(2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-3-fenil-1H-indol-1-il)fenol (E42)

[0136]

37. reakcióvázlat



(a) fenilboronsav, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, K_2CO_3 , NaI, DME/Dioxán (b) BBr_3 , DCM

[0137]

(a) lépés: DME/dioxán (1:1) elegyet gázmentesítünk háromszor fagyasztó-felengedő szivattyúval, majd argongáz atmoszférába helyezzük. 10 mg 4-(3-bróm-1-(4-metoxifenil)-1H-indol-2-il)-3,5-dimetilizoxazolt (a 22. példa (b) lépéséből származó intermedier), 6.1 mg fenilboronsavat, 2.9 mg $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ -t, 21 mg káliumkarbonátot és 7.6 mg NaI-t mérünk mikrohullámú fiolába, melyet lezárunk és argonnal átöblítünk. Kanüllel 0,7 ml DME/víz oldatot juttatunk a mikrohullámú fiolába. Az elegyet kétszer fagyasztó-felengedő szivattyúval gázmentesítjük, majd argonnal átöblítjük. Az elegyet 150°C hőmérsékleten 15 percen át Biotage Inítiátor mikrohullámú készülékben melegítjük. A nyers terméket szűrjük, majd bepároljuk és rövid szilikagél rétegen szűrjük (EtOAc). Flash kromatográfiával (EtOAc/heptán; 1:9 - 2:8) tisztítva 22.2 mg terméket kapunk, mely a debrómozott kiindulási anyag, és termék, valamint kis mennyiségű reagálatlan kiindulási anyag keveréke LCMS szerint. A termékeket HPLC-vel elválasztjuk, így TLC szerint csak egy foltot kapunk. A nyers terméket közvetlenül felhasználjuk a következő demetilizációs lépésben.

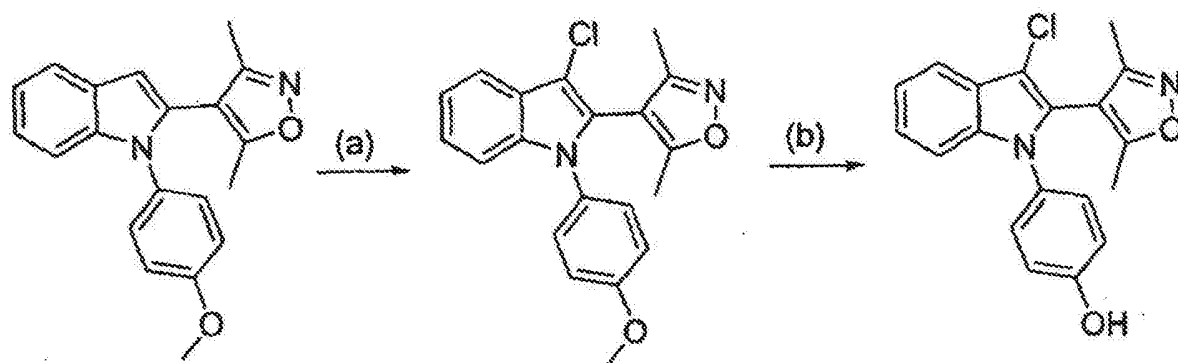
(b) lépés: A cím szerinti vegyületet 4-(1-(4-metoxifenil)-3-fenil-1H-indol-2-il)-3,5-dimetilizoxazolból állítjuk elő, az 1. példa (c) lépésében megadottakkal analóg módszerrel. ES/MS m/z : 381.2 ($\text{M}+\text{H}$); ^1H NMR (aceton- d_6 , 500MHz): 7.78 (m, 1H), 7.43-7.37 (m, 4H), 7.30-7.19, (m, 4H), 7.17 (m, 2H), 6.96 (m, 2H), 1.99 (s, 3H) és 1.77 (s, 3H).

43. példa

4-(3-klór-2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-indol-1-il)fenol (E43)

[0138]

38. reakcióvázlat



(a) SO_2Cl_2 , DCM; (b) $\text{BF}_3\text{Me}_2\text{S}$, DCM

(a) lépés: 4-(1-(4-metoxifenil)-1H-indol-2-il)-3,5-dimetilizoxazol (a 22. példa szerinti szintézis (a) lépése szerinti intermedier termék, 7.5 mg, 0.024mmol) DCM-el készített oldatához 1.5 ekv. SO_2Cl_2 -t adunk, és az elegyet 1,5 órán át keverjük szobahőmérsékleten. Az oldatot bekoncentráva nyers terméket kapunk, melyet közvetlenül felhasználunk a következő lépésben.

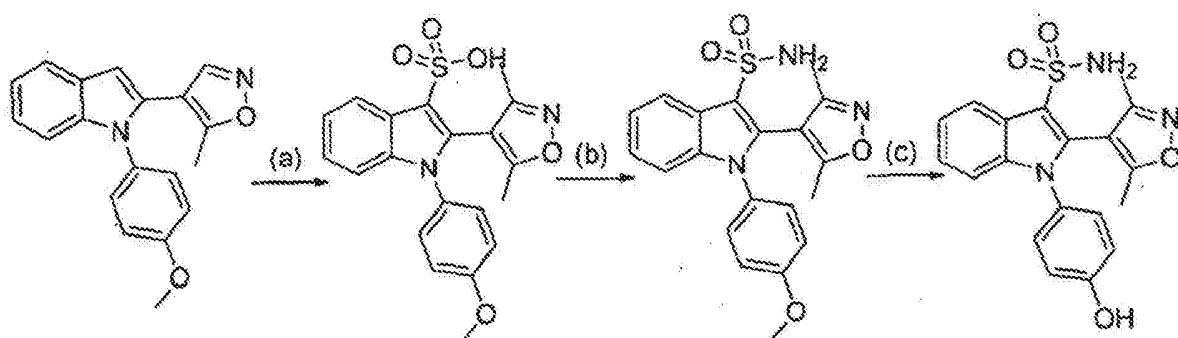
(b) lépés: A cím szerinti vegyületet 4-(1-(4-metoxifenil)-3-fenil-1H-indol-2-il)-3,5-dimetilizoxazolból állítjuk elő a 23. példában leírtakkal analóg módszerrel. ES/MS m/z : 339.1/341.1 ($M+H$), 337.2/339.2 (MH); ^1H NMR (acetone- d_6 , 500MHz): 7.78 (m, 1H), 7.43-7.37 (m, 4H), 7.30-7.19 (m, 4H), 7.17 (m, 2H), 6.96 (m, 2H), 1.99 (s, 3H) és 1.77 (s, 3H).

44 . példa

2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-szulfonamid (E 44)

[0139]

39. reakcióvázlat



(a) HSO_3Cl , DCM; (b) 1. SOCl_2 2. NH_3 , MeOH; (c) $\text{BF}_3\text{Me}_2\text{S}$, DCM

(a) lépés: 4-(1-(4-metoxifenil)-1H-indol-2-il)-3,5-dimetilizoxazol (a 22. példa szerinti szintézis (a) lépése szerinti intermedier, 7.5 mg, 0.024mmol) DCM-el készített oldatához 1.0 ekv.

HSO_3Cl -t adunk 0°C -on és az elegyet szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük. Az oldatot bekoncentráljuk, és így nyers terméket kapunk, melyet felhasználunk a következő lépésben.

(b) lépés: Az (a) lépésből származó nyers termékhez DCM-ben 0.5 ml SOCl_2 -t adunk, és az elegyet 15 percen át 70°C hőmérsékleten kevertetjük. Az oldatot bekonzentráljuk, és 2 ml telített metanolos NH_3 oldatot adunk hozzá, majd az elegyet egy éjszakán át keverjük. Az oldatot bekonzentrálva a nyers terméket kapjuk, melyet közvetlenül felhasználunk a következő lépésben.

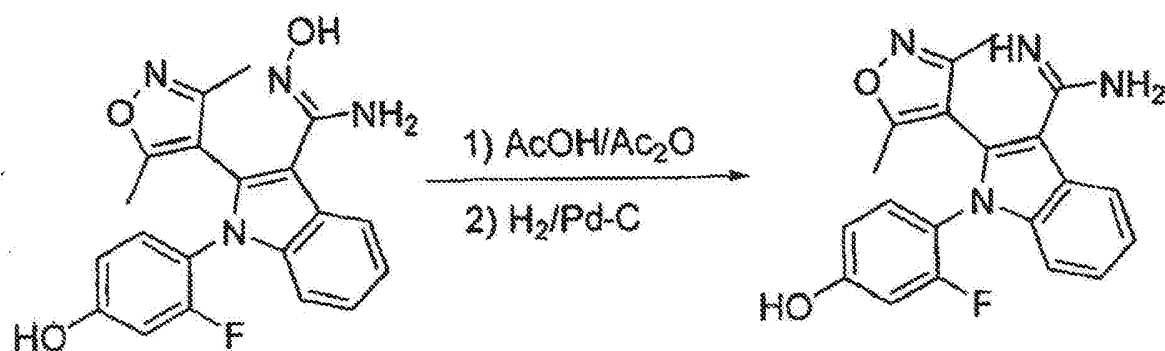
(c) lépés: A cím szerinti vegyületet a (b) lépésben kapott nyers termékből állítjuk elő, a 23. példában leírt eljárást alkalmazva. ES/MS m/z : 384.2 (M+H), 382.2 (M-H); ^1H NMR (acetone- d_6 , 500MHz): 8.13 (m, 1H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.19-7.15 (m, 3H), 6.93 (m, 2H), 2.24 (s, 3H) és 2.05 (s, 3H).

45. példa

2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1-(2-fluor-4-hidroxifenil)-1H-indol-3-karboximidamid (E45)

[0140]

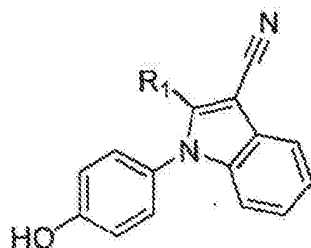
40. reakcióvázlat



0.5 mmol (Z)-2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1-(2-fluor-4-hidroxifenil)-N'-hidroxil-1H-indol-3-karboximidamidot (235. példa) 5 ml ecetsavban oldunk. Ecetsavanhidridet (4 ekv.) adunk lassan hozzá, és az elegyet egy éjszakán át keverjük. Pd-C katalizátort (10%-os, szénre felvitt) adunk hozzá, és az elegyet hidrogénező készülékbe helyezzük (50 psi H_2) egy éjszakán át. Az elegyet celiten szűrjük és bekonzentráljuk. A nyers terméket HPLC-vel tisztítjuk: (Sunfire oszlop, 20 perc savas gradiens: 5-50% MeCN. ES/MS m/z : 365.15 (M+11), 363.18 (M-H); ^1H NMR (MeOD, 500MHz): 7.86 (m, 1H), 7.41-7.31 (m, 2.5H), 7.25-7.13 (m, 1.5H), 6.76 (m, 1H), 6.67, (m, 1H), 2.21, 2.15 (két s, 3H) és 2.08, 2.06 (két s, 3H).

46-95. példák

[0141] Az alábbi vegyületeket az előzőekben ismertetett 1. általános módszerrel állítjuk elő. Ezen általános módszer külön lépéseit a fenti 1-5., 16. és 38-40. példában részletesen ismertetjük.



E 46 1-(4-hidroxi-fenil)-2-fenil-1H-indol-3-karbonitril

R¹ = fenil

ES/MS m/z: 311.1 (poz. M + H), 309.11 (neg. M - H); ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz): 7.74 (m, 1H), 7.31-7.15 (m, 8H), 7.00 (m, 2H) és 6.80 (m, 2H).

E 47 1-(4-hidroxi-fenil)-2-metil-1H-indol-3-karbonitril

R¹ = metil

ES/MS m/z: 249.1 (poz. M + H), 247.3 (neg. M - H); ¹H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 7.63 (m, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.10 (m, 2H), 7.08 (m, 1H) és 2.43 (s, 3H).

E 48 2-(3-ciano-tiofen-2-il)-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-karbonitril

R¹ = 3-ciano-tiofen-2-il

ES/MS m/z: 342.1 (poz. M + H), 340.1 (neg. M - H); ¹H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 7.95 (d, 1H, J=5.4Hz), 7.84 (m, 1H), 7.52 (d, 1H, J=5.4Hz), 7.46-7.42 (m, 2H), 7.32-7.28 (m, 3H) és 7.00 (m, 2H).

E 49 1-(4-hidroxi-fenil)-2-((E)-propenil)-1H-indol-3-karbonitril

R¹ = (E)-propenil

ES/MS m/z: 275.3 (poz. M + H), 273.1 (neg. M - H); ¹H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 7.65 (m, 1H), 7.32-7.23 (m, 4H), 7.10 (m, 2H), 7.06 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.26 (m, 1H) és 1.91 (dd, 3H, J=1.8, 6.9Hz).

E 50 1-(4-hidroxi-fenil)-2-tiofen-2-il-1H-indol-3-karbonitril

R¹ = tiofen-2-il

ES/MS m/z: 317.0 (poz. M + H), 315.1 (neg. M - H); ¹H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 7.73 (m, 1H), 7.65 (dd, 1H, J=1.1, 5.0Hz), 7.54 (dd, 1H, J=1.1, 3.8Hz), 7.37-7.29 (m, 4H), 7.15 (dd, 1H, J=3.8, 5.0Hz), 7.11 (m, 1H) és 7.06 (m, 2H).

E 51 2-(3,5-dimetil-izoxazol-4-il)-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-karbonitril

R¹ = 3,5-dimetil-izoxazol-4-il

ES/MS m/z: 330.2 (poz. M + H), 328.3 (neg. M - H); ¹H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 7.78 (m, 1H), 7.42-7.32 (m, 3H), 7.28 (m, 2H), 7.00 (m, 2H), 2.36 (s, 3H) és 2.02 (s, 3H).

E 52 1-(4-hidroxi-fenil)-2-piridin-4-il-1H-indol-3-karbonitril

R¹ = piridin-4-il

ES/MS m/z: 312.2 (poz. M + H), 310.3 (neg. M - H); ¹H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 8.35 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.20 (m, 2H), 6.98 (m, 2H), 6.82 (m, 1H), 6.79 (m, 2H) és 6.44 (m, 2H).

E 53 1-(4-hidroxi-fenil)-2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-1H-indol-3-karbonitril

R¹ = 1-metil-1H-pirrol-2-il

ES/MS m/z: 314.3 (poz. M + H), 312.1 (neg. M - H); ¹H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 7.75 (m, 1H), 7.38-7.32 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.20 (m, 2H), 6.95 (m, 2H), 6.83 (dd, 1H, J=1.9, 2.5Hz), 6.24 (dd, 1H, J=1.9, 3.8Hz), 6.09 (dd, 1H, J=2.5, 3.8Hz) és 3.51 (s, 3H).

E 54 1-(4-hidroxi-fenil)-2-(3-metil-tiofen-2-il)-1H-indol-3-karbonitril

R¹ = 3-metil-tiofen-2-il

ES/MS m/z: 331.4 (poz. M + H), 329.2 (neg. M - H); ¹H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 7.77 (m, 1H), 7.56 (d, 1H, J=5.1Hz), 7.40-7.34 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.21 (m, 2H), 6.97 (d, 1H, J=5.1Hz), 6.95 (m, 2H) és 2.21 (s, 3H).

E 55 1-(4-hidroxi-fenil)-2-izopropilamino-1H-indol-3-karbonitril

R¹ = izopropilamino

ES/MS m/z: 292.1 (poz. M + H), 290.2 (neg. M - H); ¹H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 7.34 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.09 (m, 1H), 7.06 (m, 2H), 6.95 (m, 1H), 6.70 (m, 1H), 4.33 (m, 1H) és 1.28 (d, 6H, J=6.5Hz).

E 56 2-etilamino-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-karbonitril

R¹ = etilamino

ES/MS m/z: 278.3 (poz. M + H), 276.1 (neg. M - H); ¹H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 7.33 (m, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.09 (m, 1H), 7.06 (m, 2H), 6.95 (m, 1H), 6.70 (m, 1H), 3.65 (q, 2H, J=7.4Hz) és 1.27 (t, 3H, J=7.4Hz).

E 57 2-butilamino-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-karbonitril

R¹ = butilamino

ES/MS m/z: 306.2 (poz. M + H), 304.3 (neg. M - H); ¹H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 7.33 (m, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.10-7.05 (m, 3H), 6.94 (m, 1H), 6.69 (m, 1H), 3.61 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.41 (m, 2H) és 0.92 (t, 3H, J=7.4Hz).

E 58 1-(4-hidroxi-fenil)-2-piperidin-1-il-1H-indol-3-karbonitrilR¹ = piperidin-1-il

ES/MS m/z: 317.9 (poz. M + H), 316.3 (neg. M - H); ¹H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 7.45 (m, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.12-7.07 (m, 3H), 7.01 (m, 1H), 3.27 (m, 4H), 1.54 (m, 2H) és 1.49 (m, 4H).

E 59 1-(4-hidroxi-fenil)-2-pirrolidin-1-il-1H-indol-3-karbonitrilR¹ = pirrolidin-1-il

ES/MS m/z: 304.4 (poz. M + H), 302.2 (neg. M - H); ¹H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 7.33-7.29 (m, 3H), 7.11 (m, 1H), 7.04 (m, 2H), 6.96 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 3.40 (m, 4H) és 1.87 (m, 4H).

E 60 1-(4-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-1H-indol-3-karbonitrilR¹ = morfolin-4-il

ES/MS m/z: 320.3 (poz. M + H), 317.8 (neg. M - H); ¹H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 7.49 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.21 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.10 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 3.59 (m, 4H) és 3.28 (m, 4H).

E 61 2-Dietilamino-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-karbonitrilR¹ = dietilamino

ES/MS m/z: 306.2 (poz. M + H), 304.3 (neg. M - H); ¹H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 7.47 (m, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.19 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.08 (m, 2H), 6.96 (m, 1H), 3.28 (q, 4H, J=6.9Hz) és 1.05 (t, 6H, J=6.9Hz).

E 62 2-etinil-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-karbonitrilR¹ = etinil

ES/MS m/z: 259.1 (poz. M + H), 257.0 (neg. M - H); ¹H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 7.74 (m, 1H), 7.44-7.37 (m, 4H), 7.26 (m, 1H), 7.10 (m, 2H) és 4.45 (s, 1H).

E 63 1-(4-hidroxi-fenil)-2-vinil-1H-indol-3-karbonitrilR¹ = vinil

ES/MS m/z: 261.1 (poz. M + H), 259.0 (neg. M - H); ¹H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 7.70 (m, 1H), 7.34-7.27 (m, 4H), 7.13-7.09 (m, 3H), 6.56 (dd, 1H, J=17.6, 11.6Hz), 6.24 (dd, 1H, J=17.6, 0.6Hz) és 5.69 (dd, 1H, J=11.6, 0.6Hz).

E 64 1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indol-2,3-dikarbonitril

R¹ = ciano

ES/MS m/z: 258.0 (neg. M - H); ¹H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 7.88 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.42 (m, 1H) és 7.15 (m, 2H).

E 65 1-(4-hidroxi-fenil)-2-prop-1-inil-1H-indol-3-karbonitril

R¹ = prop-1-inil

ES/MS m/z: 273.1 (poz. M + H), 271.1 (neg. M - H); ¹H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 7.68 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.36-7.33 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.08 (m, 2H) és 2.09 (s, 3H).

E 66 1-(4-hidroxi-fenil)-2-piridin-2-il-1H-indol-3-karbonitril

R¹ = piridin-2-il

ES/MS m/z: 312.1 (poz. M + H), 310.2 (neg. M - H); ¹H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 8.63 (m, 1H), 7.84-7.78 (m, 2H), 7.49 (m, 1H), 7.41-7.36 (m, 3H), 7.26 (m, 1H), 7.22 (m, 2H) és 6.96 (m, 2H).

E 67 1-(4-hidroxi-fenil)-2-(2-metil-allil)-1H-indol-3-karbonitril

R¹ = 2-metil-allil

ES/MS m/z: 289.1 (poz. M + H), 287.1 (neg. M - H); ¹H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 7.67 (m, 1H), 7.31-7.24 (m, 4H), 7.10-7.05 (m, 3H), 4.76 (s, 1H), 4.41 (s, 1H), 3.55 (s, 2H) és 1.66 (s, 3H).

E 68 1-(4-hidroxi-fenil)-2-((Z)-propenil)-1H-indol-3-karbonitril

R¹ = (Z)-propenil

ES/MS m/z: 275.1 (poz. M + H), 273.1 (neg. M - H); ¹H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 7.71 (m, 1H), 7.33-7.27 (m, 4H), 7.17 (m, 1H), 7.06 (m, 2H), 6.20-6.12 (m, 2H) és 1.94 (d, 3H, J=5.3Hz).

E 69 2-(butil-metil-amino)-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-karbonitril

R¹ = butil-metil-amino

ES/MS m/z: 320.3 (poz. M + H), 318.1 (neg. M - H); ¹H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 7.43 (m, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.17 (m, 1H), 7.09-7.06 (m, 3H), 6.93 (m, 1H), 3.15 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 1.45 (m, 2H), 1.20 (m, 2H) és 0.83 (t, 3H, J=7.4Hz).

E 70 1-(4-hidroxi-fenil)-2-((Z)-1-metil-propenil)-1H-indol-3-karbonitril

R¹ = (Z)-1-metil-propenil

ES/MS m/z: 289.2 (poz. M + H), 287.1 (neg. M - H); ¹H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 7.70 (m, 1H), 7.33-7.27 (m, 4H), 7.22 (m, 1H), 7.05 (m, 2H), 5.90 (m, 1H), 1.78 (m, 3H) és 1.66 (m, 3H).

E 71 1-(4-hidroxi-fenil)-2-imidazol-1-il-1H-indol-3-karbonitril

R¹ = imidazol-1-il

ES/MS m/z: 301.1 (poz. M + H), 299.2 (neg. M - H); ¹H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 7.85 (t, 1H, J=0.9Hz), 7.79 (m, 1H), 7.47-7.40 (m, 2H), 7.34-7.31 (m, 3H), 7.26 (m, 1H), 7.06 (dd, 1H, J=0.9, 1.6Hz) és 6.99 (m, 2H).

E 72 1-(4-hidroxi-fenil)-2-[1,2,4]triazol-1-il-1H-indol-3-karbonitril

R¹ = [1,2,4]triazol-1-il

ES/MS m/z: 302.3 (poz. M + H), 300.4 (neg. M - H); ¹H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 8.73 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.49-7.46 (m, 2H), 7.33-7.28 (m, 3H) és 6.99 (m, 2H).

E 73 2-(3,5-dimetil-pirrazol-1-il)-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-karbonitril

R¹ = 3,5-dimetil-pirrazol-1-il

ES/MS m/z: 329.3 (poz. M + H), 327.4 (neg. M - H); ¹H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 7.81 (m, 1H), 7.46-7.42 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.21 (m, 2H), 6.93 (m, 2H), 5.98 (s, 1H), 2.15 (s, 3H) és 2.12 (s, 3H).

E 74 1-(4-hidroxi-fenil)-2-pirrazol-1-il-1H-indol-3-karbonitril

R¹ = pirrazol-1-il

ES/MS m/z: 301.4 (poz. M + H), 299.5 (neg. M - H); ¹H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 7.89 (d, 1H, J=2.6Hz), 7.79 (m, 1H), 7.72 (d, 1H, J=1.8Hz), 7.45-7.39 (m, 2H), 7.29-7.23 (m, 3H), 6.97 (m, 2H) és 6.47 (dd, 1H, J=1.8, 2.6Hz).

E 75 1-(4-hidroxi-fenil)-2-(5-metil-imidazol-1-il)-1H-indol-3-karbonitril

R¹ = 5-metil-imidazol-1-il

ES/MS m/z: 315.2 (poz. M + H), 313.3 (neg. M - H); ¹H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 7.82 (m, 1H), 7.76 (d, 1H, J=0.9Hz), 7.47-7.43 (m, 2H), 7.33-7.27 (m, 3H), 6.97 (m, 2H), 6.76 (m, 1H) és 2.13 (d, 3H, J=1.1Hz).

E 76 1-(4-hidroxi-fenil)-2-(5-metil-pirrazol-1-il)-1H-indol-3-karbonitril

R¹ = 5-metil-pirrazol-1-il

ES/MS m/z: 315.2 (poz. M + H), 313.3 (neg. M - H); ¹H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 7.83 (m, 1H), 7.55 (d, 1H, J=1.3Hz), 7.47-7.44 (m, 2H), 7.37 (m, 1H), 7.20 (m, 2H), 6.93 (m, 2H), 6.19 (m, 1H) és 2.22 (s, 3H).

E 77 1-(4-hidroxi-fenil)-2-(3-metil-pirrazol-1-il)-1H-indol-3-karbonitril

R¹ = 3-metil-pirrazol-1-il

ES/MS m/z: 315.2 (poz. M + H), 313.3 (poz. M + H); ¹H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 7.76 (m, 1H), 7.69 (d, 1H, J=2.5Hz), 7.42-7.36 (m, 2H), 7.27-7.23 (m, 3H), 6.98 (m, 2H), 6.25 (d, 1H, J=2.5Hz) és 2.21 (s, 3H).

E 78 1-(4-hidroxi-fenil)-2-tiazol-2-il-1H-indol-3-karbonitril

R¹ = tiazol-2-il

ES/MS m/z: 318.1 (poz. M + H), 316.1 (neg. M - H); ¹H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 7.99 (d, 1H, J=3.2Hz), 7.81 (m, 1H), 7.76 (d, 1H, J=3.2Hz), 7.42-7.37 (m, 4H) és 7.15-7.11 (m, 3H).

E 79 1-(4-hidroxi-fenil)-2-(2-metoxi-tiazol-4-il)-1H-indol-3-karbonitril

R¹ = 2-metoxi-tiazol-4-il

ES/MS m/z: 348.1 (poz. M + H), 346.1 (neg. M - H); ¹H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 7.75 (m, 1H), 7.37-7.31 (m, 4H), 7.11 (m, 1H), 7.07 (m, 2H), 6.68 (s, 1H) és 4.04 (s, 3H).

E 80 1-(4-hidroxi-fenil)-2-tiazol-4-il-1H-indol-3-karbonitril

R¹ = tiazol-4-il

ES/MS m/z: 318.1 (poz. M + H), 316.1 (neg. M - H); ¹H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 9.08 (d, 1H, J=1.9Hz), 7.78 (m, 1H), 7.41 (d, 1H, J=1.9Hz), 7.39-7.33 (m, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.17 (m, 1H) és 7.04 (m, 2H).

E 81 1-(4-hidroxi-fenil)-2-(3-metil-but-2-enil)-1H-indol-3-karbonitril

R¹ = 3-metil-but-2-enil

ES/MS m/z: 303.1 (poz. M + H), 301.2 (neg. M - H); ¹H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 7.64 (m, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.29-7.21 (m, 2H), 7.09 (m, 2H), 7.03 (m, 1H), 5.11 (m, 1H), 3.54 (m, 2H), 1.62 (m, 3H) és 1.48 (s, 3H).

E 82 2-((E)-but-1-enil)-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-karbonitril

R¹ = (E)-but-1-enil

ES/MS m/z: 289.1 (poz. M + H), 287.2 (neg. M - H); ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz): 7.73 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.22-7.19 (m, 3H), 7.04 (m, 1H), 7.02 (m, 2H), 6.92 (m, 1H), 6.11 (m, 1H), 2.23 (m, 2H) és 1.04 (t, 3H, J=7.1Hz).

E 83 1-(4-hidroxi-fenil)-2-(5-metil-tiofen-2-il)-1H-indol-3-karbonitril R^1 = 5-metil-tiofen-2-ilES/MS m/z: 331.1 (poz. M + H), 329.2 (neg. M - H); ^1H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 7.70 (m, 1H), 7.35-7.28 (m, 5H), 7.09-7.05 (m, 3H), 6.82 (m, 1H) és 2.45 (s, 3H).**E 84** 2-(5-acetil-tiofen-2-il)-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-karbonitril R^1 = 5-acetil-tiofen-2-ilES/MS m/z: 359.3 (poz. M + H), 357.1 (neg. M - H); ^1H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 7.85 (d, 1H, J=4.1Hz), 7.77 (m, 1H), 7.57 (d, 1H, J=4.1Hz), 7.41-7.34 (m, 4H), 7.15 (m, 1H), 7.08 (m, 2H) és 2.54 (s, 3H).**E 85** 1-(4-hidroxi-fenil)-2-(1-metil-1H-pirrazol-4-il)-1H-indol-3-karbonitril R^1 = 1-metil-1H-pirrazol-4-ilES/MS m/z: 315.2 (poz. M + H), 313.3 (neg. M - H); ^1H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 7.73 (s, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.32-7.28 (m, 3H), 7.26 (m, 1H), 7.09 (m, 2H), 7.07 (m, 1H) és 3.90 (s, 3H).**E 86** 2-(5-klór-tiofen-2-il)-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-karbonitril R^1 = 5-klór-tiofen-2-ilES/MS m/z: 351.2 (poz. M + H), 349.3 (neg. M - H); ^1H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 7.74 (m, 1H), 7.45 (d, 1H, J=4.1Hz), 7.39-7.32 (m, 4H) és 7.13-7.08 (m, 4H).**E 87** 1-(4-hidroxi-fenil)-2-(4-metil-tiofen-3-il)-1H-indol-3-karbonitril R^1 = 4-metil-tiofen-3-ilES/MS m/z: 331.4 (poz. M + H), 329.2 (neg. M - H); ^1H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 7.76 (m, 1H), 7.59 (d, 1H, J=3.2Hz), 7.39-7.33 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.21 (m, 2H), 7.18 (m, 1H), 6.93 (m, 2H) és 2.08 (d, 3H, J=0.9Hz).**E 88** 1-(4-hidroxi-fenil)-2-(4-metil-tiofen-2-il)-1H-indol-3-karbonitril R^1 = 4-metil-tiofen-2-ilES/MS m/z: 331.4 (poz. M + H), 329.2 (neg. M - H); ^1H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 7.71 (m, 1H), 7.39 (d, 1H, J=1.3Hz), 7.36-7.29 (m, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.04 (m, 2H) és 2.23 (d, 3H, J=0.9Hz).**E 89** 2-(4-ciano-tiofen-3-il)-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-karbonitril R^1 = 4-ciano-tiofen-3-il

ES/MS m/z: 342.2 (poz. M + H), 340.3 (neg. M - H); ¹H NMR (acetone-d₆, 500MHz): 8.49 (d, 1H, J=3.1Hz), 7.98 (d, 1H, J=3.1Hz), 7.81 (m, 1H), 7.44-7.39 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.26 (m, 2H) és 6.97 (m, 2H).

E 90 1-(4-hidroxi-fenil)-2-(2-metil-2H-pirrazol-3-il)-1H-indol-3-karbonitril

R¹ = 2-metil-2H-pirrazol-3-il

ES/MS m/z: 315.2 (poz. M + H), 313.3 (neg. M - H); ¹H NMR (acetone-d₆, 500MHz): 7.80 (m, 1H), 7.45 (d, 1H, J=2.0Hz), 7.43-7.39 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.27 (m, 2H), 6.97 (m, 2H), 6.42 (d, 1H, J=2.0Hz) és 3.77 (s, 3H).

E 91 1-(4-hidroxi-fenil)-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirrazol-4-il)-1H-indol-3-karbonitril

R¹ = 1,3,5-trimetil-1H-pirrazol-4-il

ES/MS m/z: 343.1 (poz. M + H), 341.2 (neg. M - H); ¹H NMR (acetone-d₆, 500MHz): 7.73 (m, 1H), 7.36-7.30 (m, 3H), 7.17 (m, 2H), 6.94 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.11 (s, 3H) és 1.96 (s, 3H).

E 92 2-(2-acetil-pirrol-1-il)-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-karbonitril

R¹ = 2-acetil-pirrol-1-il

ES/MS m/z: 342.2 (poz. M + H), 340.3 (neg. M - H); ¹H NMR (acetone-d₆, 500MHz): 7.76 (m, 1H), 7.44 (dd, 1H, J=1.6, 2.8Hz), 7.42-7.37 (m, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.13 (dd, 1H, J=1.6, 3.9Hz), 7.09 (m, 2H), 6.88 (m, 2H), 6.41 (dd, 1H, J=2.8, 3.9Hz) és 2.23 (s, 3H).

E 93 2-(2-etil-pirrol-1-il)-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-karbonitril

R¹ = 2-etil-pirrol-1-il

ES/MS m/z: 328.4 (poz. M + H), 326.2 (neg. M - H); ¹H NMR (acetone-d₆, 500MHz): 7.78 (m, 1H), 7.44-7.39 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 6.93 (m, 2H), 6.88 (dd, 1H, J=2.9, 1.6Hz), 6.11 (t, 1H, J=3.2Hz), 5.95 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.37 (m, 1H) és 1.09 (t, 3H, J=7.5Hz).

E 94 2-(2-ciano-pirrol-1-il)-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-karbonitril

R¹ = 2-ciano-pirrol-1-il

ES/MS m/z: 325.4 (poz. M + H), 323.5 (neg. M - H); ¹H NMR (acetone-d₆, 500MHz): 7.85 (m, 1H), 7.49-7.46 (m, 3H), 7.32 (m, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.11 (dd, 1H, J=4.1, 1.6Hz), 6.99 (m, 2H) és 6.45 (dd, 1H, J=4.1, 2.9Hz).

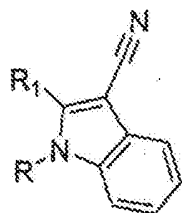
E 95 1-(4-hidroxi-fenil)-2-(2-metil-pirrol-1-il)-1H-indol-3-karbonitril

R¹ = 2-metil-pirrol-1-il

ES/MS m/z: 314.3 (poz. M + H), 312.4 (neg. M - H); ^1H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 7.78 (m, 1H), 7.44-7.39 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 6.94 (m, 2H), 6.85 (dd, 1H, J=3.0, 1.6Hz), 6.07 (t, 1H, J=3.3Hz), 5.92 (m, 1H) és 2.12 (d, 3H, J=0.7Hz).

96-159. példák

[0142] Az alábbi vegyületeket az előzőekben ismertetett 1. általános módszerrel állítjuk elő. Ezen általános módszer külön lépéseit a fenti 1-5., 16. és 38-40. példában részletesen ismertetjük.



E 96 1-(3-klór-5-fluor-4-hidroxi-fenil)-2-fenil-1H-indol-3-karbonitril

R¹ = fenil

R = 3-klór-5-fluor-4-hidroxi-fenil

ES/MS m/z: 363.1 (poz. M + H), 361.1 (neg. M - H); ^1H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 7.77 (m, 1H), 7.56-7.53 (m, 2H), 7.50-7.45 (m, 3H), 7.41-7.34 (m, 4H) és 7.32 (dd, 1H, J=10.8, 2.5Hz).

E 97 1-(3-klór-5-fluor-4-hidroxi-fenil)-2-(3-ciano-tiofen-2-il)-1H-indol-3-karbonitril

R¹ = 3-ciano-tiofen-2-il

R = 3-klór-5-fluor-4-hidroxi-fenil

ES/MS m/z: 392.0, 394.0 (neg. M - H); ^1H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 8.00 (d, 1H, J=5.4Hz), 7.84 (m, 1H), 7.56 (d, 1H, J=5.4Hz) és 7.49-7.41 (m, 5H).

E 98 1-(3-klór-5-fluor-4-hidroxi-fenil)-2-(3-ciano-furⁿ-2-il)-1H-indol-3-karbonitril

R¹ = 3-ciano-furan-2-il

R = 3-klór-5-fluor-4-hidroxi-fenil

ES/MS m/z: 376.0, 378.0 (neg. M - H); ^1H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 7.97 (d, 1H, J=2.0Hz), 7.86 (m, 1H), 7.52-7.44 (m, 5H) és 7.07 (d, 1H, J=2.0Hz).

E 99 2-bróm-1-(3-klór-5-fluor-4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-karbonitril

R¹ = bróm

R = 3-klór-5-fluor-4-hidroxi-fenil

ES/MS m/z: 362.0, 364.0, 366.0 (neg. M - H); ^1H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 7.70 (m, 1H), 7.54 (t, 1H, J=2.5Hz), 7.50 (dd, 1H, J=2.5, 10.7Hz), 7.39-7.34 (m, 2H) és 7.27 (m, 1H).

- E 100** 2-bróm-1-(2-fluor-4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-karbonitril
 R¹ = bróm R = 2-fluor-4-hidroxi-fenil
 ES/MSm/z: 331.1, 333.2 (poz. M + H), 328.9, 331.1 (neg. M - H); ¹H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 7.71 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.38-7.33 (m, 2H), 7.14 (m, 1H) és 6.98-6.93 (m, 2H).
- E 101** 1-(2-fluor-4-hidroxi-fenil)-2-fenil-1H-indol-3-karbonitril
 R¹ = fenil R = 2-fluor-4-hidroxi-fenil
 ES/MS m/z: 329.3 (poz. M + H), 327.1 (neg. M - H); ¹H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 7.78 (m, 1H), 7.52-7.49 (m, 2H), 7.47-7.44 (m, 3H), 7.42-7.36 (m, 3H), 7.19 (m, 1H), 6.84 (m, 1H) és 6.77 (dd, 1H, J=2.7, 11.7Hz).
- E 102** 2-bróm-1-(3-fluor-4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-karbonitril
 R¹ = bróm R = 3-fluor-4-hidroxi-fenil
 ES/MS m/z: 331.1, 333.2 (poz. M + H), 329.2, 331.3 (neg. M - H); ¹H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 7.70 (m, 1H), 7.46 (dd, 1H, J=2.5, 11.4Hz), 7.38-7.32 (m, 2H), 7.31-7.25 (m, 2H) és 7.21 (m, 1H).
- E 103** 2-bróm-1-(2,3-difluor-4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-karbonitril
 R¹ = bróm R = 2,3-difluor-4-hidroxi-fenil
 ES/MS m/z: 349.1, 351.2 (poz. M + H), 346.9, 349.0 (neg. M - H); ¹H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 7.72 (m, 1H), 7.40-7.34 (m, 3H), 7.22 (m, 1H) és 7.14 (m, 1H).
- E 104** 2-bróm-1-(2,5-difluor-4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-karbonitril
 R¹ = bróm R = 2,5-difluor-4-hidroxi-fenil
 ES/MS m/z: 349.1, 351.2 (poz. M + H), 346.9, 349.0 (neg. M - H); ¹H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 7.73 (m, 1H), 7.61 (dd, 1H, J=7.2, 10.6Hz), 7.41-7.35 (m, 2H), 7.23 (m, 1H) és 7.16 (dd, 1H, J=7.6, 10.7Hz).
- E 105** 2-bróm-1-(3-klór-4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-karbonitril
 R¹ = bróm R = 3-klór-4-hidroxi-fenil
 ES/MS m/z: 347.0, 349.1, (poz. M + H), 344.8, 347.2 (neg. M - H); ¹H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 7.70 (m, 1H), 7.65 (d, 1H, J=2.5Hz), 7.39 (dd, 1H, J=2.5, 8.5Hz), 7.38-7.32 (m, 2H), 7.30 (d, 1H, J=8.5Hz) és 7.20 (m, 1H).
- E 106** 2-bróm-1-(3,5-difluor-4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-karbonitril
 R¹ = bróm R = 3,5-difluor-4-hidroxi-fenil

ES/MS m/z: 349.1, 351.2 (poz. M + H), 347.2, 349.3 (neg. M - H); ¹H NMR (acetone-d₆, 500MHz): 7.70 (m, 1H), 7.40-7.34 (m, 4H) és 7.27 (m, 1H).

E 107 1-(3-fluor-4-hidroxi-fenil)-2-fenil-1H-indol-3-karbonitril

R¹ = fenil R = 3-fluor-4-hidroxi-fenil

ES/MS m/z: 329.3 (poz. M + H), 327.1 (neg. M - H); ¹H NMR (acetone-d₆, 500MHz): 7.77 (m, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.46-7.43 (m, 3H), 7.40-7.35 (m, 2H), 7.31-7.26 (m, 2H) és 7.14-7.07 (m, 2H).

E 108 1-(3,5-difluor-4-hidroxi-fenil)-2-fenil-1H-indol-3-karbonitril

R¹ = fenil R = 3,5-difluor-4-hidroxi-fenil

ES/MS m/z: 347.2 (poz. M + H), 344.8 (neg. M - H); ¹H NMR (acetone-d₆, 500MHz): 7.77 (m, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.49-7.46 (m, 3H), 7.42-7.35 (m, 3H) és 7.19 (m, 2H).

E 109 1-(3-klór-4-hidroxi-fenil)-2-fenil-1H-indol-3-karbonitril

R¹ = fenil R = 3-klór-4-hidroxi-fenil

ES/MS m/z: 344.9, 347.3 (poz. M + H), 343.0 (neg. M - H); ¹H NMR (acetone-d₆, 500MHz): 7.77 (m, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.48 (d, 1H, J=2.5Hz), 7.47-7.44 (m, 3H), 7.41-7.35 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.22 (dd, 1H, J=2.5, 8.8Hz) és 7.13 (d, 1H, J=8.8Hz).

E 110 1-(2,3-difluor-4-hidroxi-fenil)-2-fenil-1H-indol-3-karbonitril

R¹ = fenil R = 2,3-difluor-4-hidroxi-fenil

ES/MS m/z: 347.2 (poz. M + H), 344.8 (neg. M - H); ¹H NMR (acetone-d₆, 500MHz): 7.80 (m, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.49-7.46 (m, 3H), 7.43-7.38 (m, 2H), 7.29-7.25 (m, 2H) és 7.00 (m, 1H).

E 111 1-(2,5-difluor-4-hidroxi-fenil)-2-fenil-1H-indol-3-karbonitril

R¹ = fenil R = 2,5-difluor-4-hidroxi-fenil

ES/MS m/z: 347.3 (poz. M + H), 344.8 (neg. M - H); ¹H NMR (acetone-d₆, 500MHz): 7.79 (m, 1H), 7.54-7.51 (m, 3H), 7.50-7.46 (m, 3H), 7.43-7.37 (m, 2H), 7.27 (m, 1H) és 6.96 (dd, 1H, J=7.6, 10.7Hz).

E 112 1-(3,5-difluor-4-hidroxi-fenil)-2-tiofen-3-il-1H-indol-3-karbonitril

R¹ = tiofen-3-il R = 3,5-difluor-4-hidroxi-fenil

ES/MS m/z: 353.0 (poz. M + H), 351.4 (neg. M - H); ¹H NMR (acetone-d₆, 500MHz): 7.74 (m, 1H), 7.71 (dd, 1H, J=1.3, 2.9Hz), 7.59 (dd, 1H, J=2.9, 5.1 Hz), 7.40-7.34 (m, 2H), 7.30 (m, 1H) és 7.24-7.20 (m, 3H).

- E 113** 1-(3,5-difluor-4-hidroxi-fenil)-2-tiofen-2-il-1H-indol-3-karbonitril
 R^1 = tiofen-2-il R = 3,5-difluor-4-hidroxi-fenil
 ES/MS m/z: 353.0 (poz. M + H), 351.4 (neg. M - H); ^1H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 7.74 (m, H), 7.71 (dd, 1H, J=1.2, 5.0Hz), 7.54 (dd, 1H, J=1.2, 3.8Hz), 7.40-7.34 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.25 (m, 1H) és 7.19 (dd, 1H, J=3.8, 5.0H).
- E 114** 1-(3,5-difluor-4-hidroxi-fenil)-2-(3,5-dimetil-izoxazol-4-il)-1H-indol-3-karbonitril
 R^1 = 3,5-dimetil-izoxazol-4-il R = 3,5-difluor-4-hidroxi-fenil
 ES/MS m/z: 366.2 (poz. M + H), 364.3 (neg. M - H); ^1H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 7.78 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.44-7.40 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 2.41 (s, 3H) és 2.09 (s, 3H).
- E 115** 1-(3,5-difluor-4-hidroxi-fenil)-2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-1H-indol-3-karbonitril
 R^1 = 1-metil-1H-pirrol-2-il R = 3,5-difluor-4-hidroxi-fenil
 ES/MS m/z: 350.3 (poz. M + H), 348.1 (neg. M - H); ^1H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 7.76 (m, 1H), 7.41-7.36 (m, 3H), 7.15 (m, 2H), 6.90 (dd, 1H, J=1.8, 2.6Hz), 6.27 (dd, 1H, J=1.8, 3.8Hz), 6.12 (dd, 1H, J=2.6, 3.8Hz) és 3.61 (s, 3H).
- E 116** 1-(3,5-difluor-4-hidroxi-fenil)-2-(3-metil-tiofen-2-il)-1H-indol-3-karbonitril
 R^1 = 3-metil-tiofen-2-il R = 3,5-difluor-4-hidroxi-fenil
 ES/MS m/z: 367.1 (poz. M + H), 365.2 (neg. M - H); ^1H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 7.77 (m, 1H), 7.61 (d, 1H, J=5.1Hz), 7.42-7.36 (m, 3H), 7.16 (m, 2H), 7.02 (d, 1H, J=5.1Hz) és 2.26 (s, 3H).
- E 117** 1-(3,5-difluor-4-hidroxi-fenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-3-karbonitril
 R^1 = 1-metil-1H-pirazol-4-il R = 3,5-difluor-4-hidroxi-fenil
 ES/MS m/z: 351.5 (poz. M + H), 349.3 (neg. M - H); ^1H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 7.79 (s, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.35-7.28 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.18 (m, 1H) és 3.91 (s, 3H).
- E 118** 1-(3,5-difluor-4-hidroxi-fenil)-2-piridin-4-il-1H-indol-3-karbonitril
 R^1 = piridin-4-il R = 3,5-difluor-4-hidroxi-fenil
 ES/MS m/z: 348.2 (poz. M + H); ^1H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 8.70 (m, 2H), 7.81 (m, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.45-7.39 (m, 3H) és 7.24 (m, 2H).

- E 119** 1-(3-klór-4-hidroxi-fenil)-2-tiofen-3-il-1H-indol-3-karbonitril
 R^1 = tiofen-3-il R = 3-klór-4-hidroxi-fenil
 ES/MS m/z: 351.2 (poz. M + H), 349.3 (neg. M - H); ^1H NMR (aceton- d_6 , 500MHz): 7.74 (m, 1H), 7.67 (dd, 1H, $J=1.3, 2.8\text{Hz}$), 7.57 (dd, 1H, $J=2.8, 5.1\text{Hz}$), 7.52 (d, 1H, $J=2.5\text{Hz}$), 7.39-7.32 (m, 2H), 7.27 (dd, 1H, $J=2.5, 8.6\text{Hz}$), 7.23 (m, 1H), 7.20 (d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$) és 7.18 (dd, 1H, $J=1.3, 5.1\text{Hz}$).
- E 120** 1-(3-klór-4-hidroxi-fenil)-2-tiofen-2-il-1H-indol-3-karbonitril
 R^1 = tiofen-2-il R = 3-klór-4-hidroxi-fenil
 ES/MS m/z: 351.2 (poz. M + H), 349.3 (neg. M - H); ^1H NMR (aceton- d_6 , 500MHz): 7.74 (m, 1H), 7.68 (dd, 1H, $J=1.3, 5.0\text{Hz}$), 7.58 (d, 1H, $J=2.5\text{Hz}$), 7.56 (dd, 1H, $J=1.3, 3.8\text{Hz}$), 7.39-7.31 (m, 3H), 7.24 (d, 1H, $J=8.5\text{Hz}$) és 7.18-7.15 (m, 2H).
- E 121** 1-(3-klór-4-hidroxi-fenil)-2-(3,5-dimetil-izoxazol-4-il)-1H-indol-3-karbonitril
 R^1 = 3,5-dimetil-izoxazol-4-il R = 3-klór-4-hidroxi-fenil
 ES/MS m/z: 364.4 (poz. M + H), 362.5 (neg. M - H); ^1H NMR (aceton- d_6 , 500MHz): 7.78 (m, 1H), 7.53 (br s, 1H), 7.43-7.36 (m, 3H), 7.27 (br d, 1H, $J=7.7\text{Hz}$), 7.19 (d, 1H, $J=8.9\text{Hz}$), 2.39 (s, 3H) és 2.06 (s, 3H).
- E 122** 1-(3-klór-4-hidroxi-fenil)-2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-1H-indol-3-karbonitril
 R^1 = 1-metil-1H-pirrol-2-il R = 3-klór-4-hidroxi-fenil
 ES/MS m/z: 348.2 (poz. M + H), 346.0 (neg. M - H); ^1H NMR (aceton- d_6 , 500MHz): 7.75 (m, 1H), 7.43 (d, 1H, $J=2.5\text{Hz}$), 7.40-7.35 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.22 (dd, 1H, $J=2.5, 8.7\text{Hz}$), 7.14 (d, 1H, $J=8.7\text{Hz}$), 6.87 (dd, 1H, $J=1.9, 2.8\text{Hz}$), 6.25 (dd, 1H, $J=1.9, 3.8\text{Hz}$), 6.10 (dd, 1H, $J=2.8, 3.8\text{Hz}$) és 3.58 (s, 3H).
- E 123** 1-(3-klór-4-hidroxi-fenil)-2-(3-metil-tiofen-2-il)-1H-indol-3-karbonitril
 R^1 = 3-metil-tiofen-2-il R = 3-klór-4-hidroxi-fenil
 ES/MS m/z: 365.0 (poz. M + H), 363.4 (neg. M - H); ^1H NMR (aceton- d_6 , 500MHz): 7.77 (m, 1H), 7.59 (d, 1H, $J=5.1\text{Hz}$), 7.46 (d, 1H, $J=2.6\text{Hz}$), 7.41-7.36 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.22 (dd, 1H, $J=2.6, 8.5\text{Hz}$), 7.14 (d, 1H, $J=8.5\text{Hz}$), 7.00 (d, 1H, $J=5.1\text{Hz}$) és 2.24 (s, 3H).
- E 124** 1-(3-klór-4-hidroxi-fenil)-2-piridin-4-il-1H-indol-3-karbonitril
 R^1 = piridin-4-il R = 3-klór-4-hidroxi-fenil

ES/MS m/z: 346.1 (poz. M + H), 343.9 (neg. M - H); ¹H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 8.68 (m, 2H), 7.81 (m, 1H), 7.55 (d, 1H, J=2.5Hz), 7.47 (m, 2H), 7.44-7.41 (m, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.27 (dd, 1H, J=2.5, 8.6Hz) és 7.16 (d, 1H, J=8.6Hz).

E 125 1-(3-fluor-4-hidroxi-fenil)-2-tiofen-3-il-1H-indol-3-karbonitril

R¹ = tiofen-3-il

R = 3-fluor-4-hidroxi-fenil

ES/MS m/z: 335.6 (poz. M + H), 333.1 (neg. M - H); ¹H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 7.74 (m, 1H), 7.67 (dd, 1H, J=1.3, 2.8Hz), 7.56 (dd, 1H, J=2.8, 5.0Hz), 7.38-7.30 (m, 3H), 7.24 (m, 1H), 7.21-7.17 (m, 2H) és 7.13 (m, 1H).

E 126 1-(3-fluor-4-hidroxi-fenil)-2-tiofen-2-il-1H-indol-3-karbonitril

R¹ = tiofen-2-il

R = 3-fluor-4-hidroxi-fenil

ES/MS m/z: 335.6 (poz. M + H), 333.1 (neg. M - H); ¹H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 7.73 (m, 1H), 7.68 (dd, 1H, J=1.3, 5.0Hz), 7.54 (dd, 1H, J=1.3, 3.8Hz), 7.39-7.32 (m, 3H) és 7.25-7.16 (m, 4H).

E 127 2-(3,5-dimetil-izoxazol-4-il)-1-(3-fluor-4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-karbonitril

R¹ = 3,5-dimetil-izoxazol-4-il

R = 3-fluor-4-hidroxi-fenil

ES/MS m/z: 348.2 (poz. M + H), 346.0 (neg. M - H); ¹H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 7.79 (m, 1H), 7.43-7.39 (m, 3H), 7.32 (m, 1H), 7.20-7.13 (m, 2H), 2.39 (s, 3H) és 2.05 (s, 3H).

E 128 1-(3-fluor-4-hidroxi-fenil)-2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-1H-indol-3-karbonitril

R¹ = R = 3-fluor-4-hidroxi-fenil

ES/MS m/z: 332.3 (poz. M + H), 330.1 (neg. M - H); ¹H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 7.75 (m, 1H), 7.40-7.32 (m, 3H), 7.21 (dd, 1H, J=2.1, 11.3Hz), 7.15-7.08 (m, 2H), 6.87 (dd, 1H, J=1.8, 2.5Hz), 6.25 (dd, 1H, J=1.8, 3.8Hz), 6.10 (dd, 1H, J= 2.5, 3.8Hz) és 3.56 (s, 3H).

E 129 1-(3-fluor-4-hidroxi-fenil)-2-(3-metil-tiofen-2-il)-1H-indol-3-karbonitril

R¹ = 3-metil-tiofen-2-il

R = 3-fluor-4-hidroxi-fenil

ES/MS m/z: 349.4 (poz. M + H), 347.2 (neg. M - H); ¹H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 7.77 (m, 1H), 7.59 (d, 1H, J=5.1Hz), 7.41-7.36 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.25 (dd, 1H, J=2.4, 11.4Hz), 7.15-7.08 (m, 2H), 7.00 (d, 1H, J=5.1 Hz) és 2.24 (s, 3H).

E 130 1-(3-fluor-4-hidroxi-fenil)-2-(1-metil-1H-pirrazol-4-il)-1H-indol-3-karbonitril

R¹ = 1-metil-1H-pirrazol-4-il

R = 3-fluor-4-hidroxi-fenil

ES/MS m/z: 333.2 (poz. M + H), 331.3 (neg. M - H); ¹H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 7.76 (br s, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.41 (d, 1H, J=0.6Hz), 7.36-7.23 (m, 4H), 7.16 (in, 1H), 7.12 (m, 1H) és 3.91 (s, 3H).

E 131 1-(3-fluor-4-hidroxi-fenil)-2-piridin-4-il-1H-indol-3-karbonitril

R¹ = piridin-4-il

R = 3-fluor-4-hidroxi-fenil

ES/MS m/z: 330.2 (poz. M + H), 328.3 (neg. M - H); ¹H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 8.68 (m, 2H), 7.81 (m, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.44-7.40 (m, 2H), 7.37-7.33 (m, 2H) és 7.17-7.12 (m, 2H).

E 132 2-dimetilamino-1-(2-fluor-4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-karbonitril

R¹ = dimetilamino

R = 2-fluor-4-hidroxi-fenil

ES/MS m/z: 296.3 (poz. M + H), 294.1 (neg. M - H); ¹H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 7.45-7.41 (m, 2H), 7.19 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.69-6.85 (m, 3H) és 2.96 (s, 6H).

E 133 2-(3,5-dimetil-izoxazol-4-il)-1-(2-fluor-4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-karbonitril

R¹ = 3,5-dimetil-izoxazol-4-il

R = 2-fluor-4-hidroxi-fenil

ES/MS m/z: 348.2 (poz. M + H), 346.3 (neg. M - H); ¹H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 7.80 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.83 (m, 1H), 2.34, 2.33 (2 s, 3H) és 2.10, 2.09 (2 s, 3H).

E 134 1-(3-fluor-4-hidroxi-fenil)-2-((E)-propenil)-1H-indol-3-karbonitril

R¹ = (E)-propenil

R = 3-fluor-4-hidroxi-fenil

ES/MS m/z: 293.1 (poz. M + H), 291.1 (neg. M - H); ¹H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 7.66 (m, 1H), 7.35-7.25 (m, 4H), 7.16 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.29 (m, 1H) és 1.92 (dd, 3H, J=1.9, 6.9 Hz).

E 135 1-(3-fluor-4-hidroxi-fenil)-2-((Z)-propenil)-1H-indol-3-karbonitril

R¹ = (Z)-propenil

R = 3-fluor-4-hidroxi-fenil

ES/MS m/z: 293.1 (poz. M + H), 291.1 (neg. M - H); ¹H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 7.71 (m, 1H), 7.35-7.29 (m, 3H), 7.25-7.21 (m, 2H), 7.16 (m, 1H), 6.23-6.16 (m, 2H) és 1.94 (m, 3H).

E 136 1-(2,3-difluor-4-hidroxi-fenil)-2-((Z)-propenil)-1H-indol-3-karbonitril

R¹ = (Z)-propenil

R = 2,3-difluor-4-hidroxi-fenil

ES/MS m/z: 311.0 (poz. M + H), 309.1 (neg. M - H); ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz): 7.79 (m, 1H), 7.35-7.28 (m, 2H), 7.08 (m, 1H), 7.05-6.96 (m, 2H), 6.17 (m, 1H), 6.10 (m, 1H) és 1.98 (dd, 3H, J=1.5, 6.9Hz).

- E 137** 1-(2,3-difluor-4-hidroxi-fenil)-2-vinil-1H-indol-3-karbonitril
 R¹ = vinil R = 2,3-difluor-4-hidroxi-fenil
 ES/MS m/z: 297.0 (poz. M + H), 295.1 (neg. M - H); ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz): 7.78 (m, 1H), 7.34-7.27 (m, 2H), 7.08-6.99 (m, 3H), 6.46 (dd, 1H, J=11.7, 17.8Hz), 6.31 (d, 1H, J=17.8Hz) és 5.67 (d, 1H, J=11.7Hz).
- E 138** 1-(2,3-difluor-4-hidroxi-fenil)-2-tiofen-3-il-1H-indol-3-karbonitril
 R¹ = tiofen-3-il R = 2,3-difluor-4-hidroxi-fenil
 ES/MS m/z: 353.3 (poz. M + H), 351.4 (neg. M - H); ¹H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 7.77 (m, 1H), 7.70 (dd, 1H, J=1.3, 2.8Hz), 7.61 (dd, 1H, J=2.8, 5.0Hz), 7.41-7.35 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.25 (dd, 1H, J=1.3, 5.0Hz), 7.23 (m, 1H) és 7.06 (m, 1H).
- E 139** 1-(2,3-difluor-4-hidroxi-fenil)-2-tiofen-2-il-1H-indol-3-karbonitril
 R¹ = tiofen-2-il R = 2,3-difluor-4-hidroxi-fenil
 ES/MS m/z: 353.3 (poz. M + H), 351.4 (neg. M - H); ¹H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 7.76 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.42-7.32 (m, 3H), 7.21-7.19 (m, 2H) és 7.10 (m, 1H).
- E 140** 1-(2,3-difluor-4-hidroxi-fenil)-2-(3-metil-tiofen-2-il)-1H-indol-3-karbonitril
 R¹ = 3-metil-tiofen-2-il R = 2,3-difluor-4-hidroxi-fenil
 ES/MS m/z: 367.1 (poz. M + H), 365.2 (neg. M - H); ¹H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 7.80 (m, 1H), 7.60 (d, 1H, J=5.1Hz), 7.44-7.39 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.02 (d, 1H, J=5.1Hz), 6.99 (m, 1H) és 2.28 (s, 3H).
- E 141** 1-(2,3-difluor-4-hidroxi-fenil)-2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-1H-indol-3-karbonitril
 R¹ = 1-metil-1H-pirrol-2-il R = 2,3-difluor-4-hidroxi-fenil
 ES/MS m/z: 350.3 (poz. M + H), 348.1 (neg. M - H); ¹H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 7.78 (m, 1H), 7.42-7.37 (m, 2H), 7.26-7.22 (m, 2H), 6.99 (m, 1H), 6.93 (dd, 1H, J=1.5, 2.9Hz), 6.14 (dd, 1H, J=1.5, 3.8Hz), 6.08 (dd, 1H, J=2.9, 3.8Hz) és 3.70 (s, 3H).
- E 142** 2-(2-acetil-pirrol-1-il)-1-(3-fluor-4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-karbonitril
 R¹ = 2-acetil-pirrol-1-il R = 3-fluor-4-hidroxi-fenil
 ES/MS m/z: 360.2 (poz. M + H), 358.2 (neg. M - H); ¹H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 8.31 (m, 1H), 7.41 (d, 1H, J=5.2Hz), 7.32-7.26 (m, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.16-6.96 (m, 3H), 6.85 (d, 1H, J=5.2Hz) és 2.09 (s, 3H).

E 143 1-(3-fluor-4-hidroxi-fenil)-2-pirrol-1-il-1H-indol-3-karbonitrilR¹ = pirrol-1-il

R = 3-fluor-4-hidroxi-fenil

ES/MS m/z: 317.9 (poz. M + H), 316.3 (neg. M - H); ¹H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 7.74 (m, 1H), 7.43-7.37 (m, 2H), 7.31-7.29 (m, 2H), 7.16-7.14 (m, 2H), 6.97 (t, 2H, J=2.2Hz) és 6.26 (t, 2H, J=2.2Hz).

E 144 1-(2,3-difluor-4-hidroxi-fenil)-2-pirrol-1-il-1H-indol-3-karbonitrilR¹ = pirrol-1-il

R = 2,3-difluor-4-hidroxi-fenil

ES/MS m/z: 336.5 (poz. M + H), 334.3 (neg. M - H); ¹H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 7.77 (m, 1H), 7.46-7.40 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.99 (t, 2H, J=2.2Hz) és 6.28 (t, 2H, J=2.2Hz).

E 145 1-(2,3-difluor-4-hidroxi-fenil)-2-prop-1-inil-1H-indol-3-karbonitrilR¹ = prop-1-inil

R = 2,3-difluor-4-hidroxi-fenil

ES/MS m/z: 309.1 (poz. M + H), 307.2 (neg. M - H); ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz): 7.74 (m, 1H), 7.34-7.30 (m, 2H), 7.12 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.98 (m, 1H) és 2.08 (s, 3H).

E 146 1-(3-fluor-4-hidroxi-fenil)-2-(2-metil-prop-1-enil)-1H-indol-3-karbonitrilR¹ = 2-metil-prop-1-enil

R = 3-fluor-4-hidroxi-fenil

ES/MS m/z: 307.1 (poz. M + H), 305.2 (neg. M - H); ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz): 7.76 (m, 1H), 7.40-7.36 (m, 2H), 7.18-7.13 (m, 2H), 7.07 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 5.86 (m, 1H), 1.98 (d, 3H, J=1.3Hz) és 1.91 (d, 3H, J=1.4Hz).

E 147 1-(2,3-difluor-4-hidroxi-fenil)-2-(2-m etil-prop-1-enil)-1H-indol-3-karbonitrilR¹ = 2-metil-prop-1-enil

R = 2,3-difluor-4-hidroxi-fenil

ES/MS m/z: 325.1 (poz. M + H), 323.2 (neg. M - H); ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz): 7.77 (m, 1H), 7.33-7.25 (m, 2H), 7.05-7.01 (m, 2H), 6.96 (m, 1H), 5.85 (m, 1H), 1.96 (d, 3H, J=1.2Hz) és 1.91 (d, 3H, J=1.3Hz).

E 148 2-(2-acetil-pirrol-1-il)-1-(2,3-difluor-4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-karbonitrilR¹ = 2-acetil-pirrol-1-il

R = 2,3-difluor-4-hidroxi-fenil

ES/MS m/z: 378.2 (poz. M + H), 376.3 (neg. M - H); ¹H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 2:1 arányú két konformáció, 7.82-7.77 (m, 3H), 7.52 (dd, 1H, J=2.9, 1.6Hz), 7.47-7.42 (m, 6H), 7.35-

7.34 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.27-7.25 (m, 2H), 7.20 (dd, 2H, $J=4.1, 1.6\text{Hz}$), 7.16 (dd, 1H, $J=4.0, 1.6\text{Hz}$), 7.03-6.99 (m, 2H), 6.96-6.88 (m, 3H), 6.81 (m, 1H), 6.47 (dd, 1H, $J=4.0, 2.8\text{Hz}$), 6.44 (dd, 2H, $J=3.8, 2.8\text{Hz}$), 2.29 (s, 6H) és 2.21 (s, 3H).

E 149 1-(3-fluor-4-hidroxi-fenil)-2-pirrazol-1-il-1H-indol-3-karbonitril

R^1 = pirrazol-1-il

R = 3-fluor-4-hidroxi-fenil

ES/MS m/z : 319.1 (poz. $M + H$), 317.2 (neg. $M - H$); ^1H NMR (aceton- d_6 , 500MHz): 7.98 (dd, 1H, $J=2.6, 0.6\text{Hz}$), 7.79 (m, 1H), 7.73 (d, 1H, $J=1.8\text{Hz}$), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.15-7.09 (m, 2H) és 6.51 (dd, 1H, $J=2.5, 1.7\text{Hz}$).

E 150 1-(2,3-difluor-4-hidroxi-fenil)-2-pirrazol-1-il-1H-indol-3-karbonitril

R^1 = pirrazol-1-il

R = 2,3-difluor-4-hidroxi-fenil

ES/MS m/z : 337.4 (poz. $M + H$), 335.5 (neg. $M - H$); ^1H NMR (aceton- d_6 , 500MHz): 8.14 (d, 1H, $J=2.6\text{Hz}$), 7.82 (m, 1H), 7.72 (d, 1H, $J=1.6\text{Hz}$), 7.48-7.43 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 6.96 (m, 1H) és 6.56 (dd, 1H, $J=2.6, 1.6\text{Hz}$).

E 151 2-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-1-(3-fluor-4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-karbonitril

R^1 = 2,5-dimetil-pirrol-1-il

R = 3-fluor-4-hidroxi-fenil

ES/MS m/z : 346.1 (poz. $M + H$), 344.2 (neg. $M - H$); ^1H NMR (aceton- d_6 , 500MHz): 7.82 (m, 1H), 7.46-7.43 (m, 3H), 7.15-7.10 (m, 2H), 7.04 (m, 1H), 5.83 (s, 2H) és 2.06 (s, 6H).

E 152 2-(2-etil-pirrol-1-il)-1-(3-fluor-4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-karbonitril

R^1 = 2-etil-pirrol-1-il

R = 3-fluor-4-hidroxi-fenil

ES/MS m/z : 346.1 (poz. $M + H$), 344.2 (neg. $M - H$); ^1H NMR (aceton- d_6 , 500MHz): 7.79 (m, 1H), 7.45-7.41 (m, 2H), 7.37 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.13-7.09 (m, 2H), 6.92 (dd, 1H, $J=2.9, 1.6\text{Hz}$), 6.14 (t, 1H, $J=3.3\text{Hz}$), 5.98 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.40 (m, 1H) és 1.10 (t, 3H, $J=7.6\text{Hz}$).

E 153 2-(2-ciano-pirrol-1-il)-1-(3-fluor-4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-karbonitril

R^1 = 2-ciano-pirrol-1-il

R = 3-fluor-4-hidroxi-fenil

ES/MS m/z : 343.1 (poz. $M + H$), 341.2 (neg. $M - H$); ^1H NMR (aceton- d_6 , 500MHz): 7.86 (m, 1H), 7.52-7.48 (m, 3H), 7.39 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.19-7.12 (m, 3H) és 6.48 (dd, 1H, $J=3.9, 2.8\text{Hz}$).

E 154 1-(3-fluor-4-hidroxi-fenil)-2-(2-metil-pirrol-1-il)-1H-indol-3-karbonitril

R^1 = 2-metil-pirrol-1-il

R = 3-fluor-4-hidroxi-fenil

ES/MS m/z: 332.3 (poz. M + H), 330.1 (neg. M - H); ^1H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 7.79 (m, 1H), 7.45-7.41 (m, 2H), 7.37 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.14-7.09 (m, 2H), 6.88 (dd, 1H, J=3.1, 1.7Hz), 6.09 (t, 1H, J=3.1Hz), 5.95 (m, 1H) és 2.14 (d, 1H, J=0.9Hz).

E 155 1-(2,3-difluor-4-hidroxi-fenil)-2-(2-etil-pirrol-1-il)-1H-indol-3-karbonitril

R1 = 2-etil-pirrol-1-il

R = 2,3-difluor-4-hidroxi-fenil

ES/MS m/z: 364.4 (poz. M + H), 362.5 (neg. M - H); ^1H NMR (aceton-d₆, 500MHz): két konformáció 1.5:1 arányban, 7.83-7.80 (m, 2.5H), 7.48-7.43 (m, 5H), 7.33-7.28 (m, 4H), 7.10 (m, 1H), 6.99-6.90 (m, 4H), 6.73 (m, 1H), 6.14-6.11 (m, 2.5H), 6.00-5.99 (m, 2.5H), 2.59-2.46 (m, 3.5H), 2.36 (m, 1.5H) és 1.17-1.13 (m, 7.5H).

E 156 2-(2-ciano-pirrol-1-il)-1-(2,3-difluor-4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-karbonitril

R1 = 2-ciano-pirrol-1-il

R = 2,3-difluor-4-hidroxi-fenil

ES/MS m/z: 361.4 (poz. M + H), 359.2 (neg. M - H); ^1H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 7.88 (m, 1H), 7.55-7.50 (m, 2H), 7.46-7.33 (m, 3H), 7.17 (dd, 1H, J=4.0, 1.5Hz), 7.01 (m, 1H), és 6.49 (dd, 1H, J=3.8, 2.9Hz).

E 157 1-(2,3-difluor-4-hidroxi-fenil)-2-(2-metil-pirrol-1-il)-1H-indol-3-karbonitril

R1 = 2-metil-pirrol-1-il

R = 2,3-difluor-4-hidroxi-fenil

ES/MS m/z: 350.3 (poz. M + H), 348.1 (neg. M - H); ^1H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 7.82 (m, 1H), 7.48-7.44 (m, 2H), 7.37 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.09-6.85 (m, 2H), 6.08 (m, 1H), 5.97 (m, 1H) és 1.20 (s, 3H).

E 158 1-(2-fluor-4-hidroxi-fenil)-2-pirrol-1-il-1H-indol-3-karbonitril

R1 = pirrol-1-il

R = 2-fluor-4-hidroxi-fenil

ES/MS m/z: 317.9 (poz. M + H), 316.3 (neg. M - H); ^1H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 7.76 (m, 1H), 7.47 (t, 1H, J=8.8Hz), 7.44-7.38 (m, 2H), 7.19 (m, 1H), 6.96 (m, 2H), 6.86 (m, 1H), 6.81 (dd, 1H, J=11.5, 2.5Hz) és 6.27 (m, 2H).

E 159 1-(2,3-difluor-4-hidroxifenil)-2-(3-metilbut-2-enil)-1H-indol-3-karbonitril

R1 = 3-metilbut-2-enil

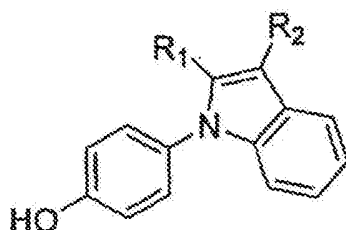
R = 2,3-difluor-4-hidroxifenil

ES/MS m/z: 317.9 (poz. M + H), 316.3 (neg. M - H); ^1H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 7.76 (m, 1H), 7.47 (t, 1H, J=8.8Hz), 7.44-7.38 (m, 2H), 7.19 (m, 1H), 6.96 (m, 2H), 6.86 (m, 1H), 6.81 (dd, 1H, J=11.5, 2.5Hz) és 6.27 (m, 2H).

[0143] A 160-162. példa szerinti vegyületeket az előzőekben ismertetett 1. általános módszerrel állítjuk elő. Ezen általános módszer külön lépéseit a fenti 1-4., 8, 16. és 38-40. példában részletesen ismertetjük.

[0144] A 163-168 és 170-172. példa szerinti vegyületeket az előzőekben ismertetett 4. általános módszerrel állítjuk elő. Ezen általános módszer külön lépéseit a fenti 2-4, 9, és 20-21. példákban részletesen ismertetjük.

[0145] A 173-195. példa szerinti vegyületeket az előzőekben ismertetett 1. általános módszerrel állítjuk elő. Ezen általános módszer külön lépéseit a fenti 1-4, 10-11, 14-16, 38-40 és 45. példákban részletesen ismertetjük.



E 160 [1-(4-hidroxi-fenil)-2-fenil-1H-indol-3-il]-acetonitril

R¹ = fenil

R² = cianometil

ES/MS m/z: 325.1 (poz. M + H), 323.2 (neg. M - H); ¹H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 7.81 (m, 1H), 7.41-7.32 (m, 5H), 7.25-7.22 (m, 2H), 7.19 (m, 1H), 7.11 (m, 2H), 6.88 (m, 2H) és 3.97 (s, 2H).

E 161 [1-(4-hidroxi-fenil)-2-fenil-1H-indol-3-il]-ecetsav

R¹ = fenil

R² = karboximetil

ES/MS m/z: 344.1 (poz. M + H), 342.2 (neg. M - H); ¹H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 7.71 (m, 1H), 7.39-7.27 (m, 5H), 7.17-7.12 (m, 3H), 7.07 (m, 2H), 6.86 (m, 2H) és 3.74 (s, 2H).

E 162 2-[1-(4-hidroxi-fenil)-2-fenil-1H-indol-3-il]-acetamid

R¹ = fenil

R² = karbamoil

ES/MS m/z: 313.1 (poz. M + H), 311.2 (neg. M - H); ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz): 7.68 (m, 1H), 7.32-7.23 (m, 6H), 7.20-7.18 (m, 2H), 7.06 (m, 2H), 6.81 (m, 2H) és 3.77 (s, 2H).

E 163 4-(3-izopropenil-2-fenil-indol-1-il)-fenol

R¹ = fenil

R² = izopropenil

ES/MS m/z: 326.2 (poz. M + H), 324.2 (neg. M - H); ¹H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 7.72 (m, 1H), 7.31-7.25 (m, 5H), 7.16-7.11 (m, 3H), 7.07 (m, 2H), 6.86 (m, 2H), 5.27 (m, 1H), 5.15 (m, 1H) és 1.83 (m, 3H).

- E 164** 4-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-fenil-indol-1-il]-fenol
 R^1 = fenil R^2 = 2-metil-2H-pirazol-3-il
 ES/MS m/z: 366.2 (poz. M + H), 364.2 (neg. M - H); ^1H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 7.47-7.45 (m, 2H), 7.24-7.13 (m, 10H), 6.92 (m, 2H), 6.32 (d, 1H, J=1.9Hz) és 3.33 (s, 3H).
- E 165** 4-(2-fenil-3-tiazol-4-il-indol-1-il)-fenol
 R^1 = fenil R^2 = tiazol-4-il
 ES/MS m/z: 369.1 (poz. M + H), 367.1 (neg. M - H); ^1H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 9.06 (d, 1H, J=2.0Hz), 8.30 (m, 1H), 7.35-7.31 (m, 5H), 7.22-7.18 (m, 2H), 7.16-7.12 (m, 3H), 6.87 (m, 2H) és 6.81 (d, 1H, J=2.2Hz).
- E 166** 4-(2-fenil-3-prop-1-inil-indol-1-il)-fenol
 R^1 = fenil R^2 = prop-1-inil
 ES/MS m/z: 324.2 (poz. M + H), 322.2 (neg. M - H); ^1H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 7.70 (m, 1H), 7.48-7.46 (m, 2H), 7.34-7.26 (m, 3H), 7.21-7.18 (m, 2H), 7.16 (m, 1H), 7.11 (m, 2H), 6.91 (m, 2H) és 2.07 (s, 3H).
- E 167** 1-(4-hidroxi-fenil)-2-((E)-propenil)-1H-indol-3-karbonsavamid
 R^1 = (E)-propenil R^2 = karbamoil
 ES/MS m/z: 293.1 (poz. M + H), 291.2 (neg. M - H); ^1H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 7.99 (m, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.16-7.10 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 6.94 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 5.91 (m, 1H) és 1.73 (dd, 3H, J=1.3, 6.6Hz).
- E 168** 1-(4-hidroxi-fenil)-2-(2-metil-prop-1-enil)-1H-indol-3-karbonsavamid
 R^1 = 2-metil-prop-1-enil R^2 = karbamoil
 ES/MS m/z: 307.2 (poz. M + H), 305.2 (neg. M - H); ^1H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 8.36 (m, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.17-7.12 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 7.01 (m, 2H), 6.17 (m, 1H), 1.83 (d, 3H, J=1.4Hz) és 1.65 (d, 3H, J=1.2Hz).
- E 169** 1-(4-hidroxi-fenil)-2-((Z)-1-metil-propenil)-1H-indol-3-karbonsavamid
 R^1 = (Z)-1-metil-propenil R^2 = karbamoil
 ES/MS m/z: 307.1 (poz. M + H), 305.2 (neg. M - H); ^1H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 8.41 (m, 1H), 7.23 (br s, 2H), 7.19-7.13 (m, 2H), 7.03-7.00 (m, 3H), 5.91 (m, 1H), 1.89 (m, 3H) és 1.59 (m, 3H).
- E 170** 4-(2-fenil-3-pirazol-1-il-indol-1-il)-fenol
 R^1 = fenil R^2 = pirazol-1-il

ES/MS m/z: 352.1 (poz. M + H), 350.2 (neg. M - H); ¹H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 7.68 (d, 1H, J=1.3Hz), 7.57 (m, 1H), 7.51 (dd, 1H, J=0.6, 2.5Hz), 7.27-7.17 (m, 10H), 6.92 (m, 2H) és 6.34 (t, 1H, J=2.1Hz).

E 171 4-(3-imidazol-1-il-2-fenil-indol-1-il)-fenol

R¹ = fenil

R² = imidazol-1-il

ES/MS m/z: 352.2 (poz. M + H), 350.2 (neg. M - H); ¹H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 7.75 (br s, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.38-7.29 (m, 7H), 7.25-7.19 (m, 5H) és 6.91 (m, 2H).

E 172 4-[3-(5-metil-pirazol-1-il)-2-fenil-indol-1-il]-fenol

R¹ = fenil

R² = 5-metil-pirazol-1-il

ES/MS m/z: 366.1 (poz. M + H), 364.2 (neg. M - H); ¹H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 7.61 (m, 1H), 7.34 (d, 1H, J=2.1Hz), 7.25-7.15 (m, 10H), 6.91 (m, 2H), 6.11 (d, 1H, J=2.1Hz) és 2.29 (s, 3H).

E 173 2-bróm-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-karbonsavamid

R¹ = bróm

R² = karbamoil

ES/MS m/z: 331.0, 333.0 (poz. M + H), 329.0, 331.0 (neg. M - H); ¹H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 8.22 (m, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.22-7.17 (m, 2H), 7.08 (m, 2H) és 7.00 (m, 1H).

E 174 1-(4-hidroxi-fenil)-2-((Z)-3,3,3-trifluoro-propenil)-1H-indol-3-karbonitril

R¹ = (Z)-3,3,3-trifluoro-propenil

R² = CN

ES/MS m/z: 329.1 (poz. M + H), 327.13 (neg. M - H); ¹H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 7.75 (m, 1H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.08 (m, 2H), 7.03 (d, 1H, J=12.2Hz) és 6.43 (m, 1H).

E 175 (Z)-2-bróm-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-karboximidamid

R¹ = bróm

R² = N-hidroxikarbamimidoil

ES/MS m/z: 346.1, 347.9 (poz. M + H), 343.9, 346.0 (neg. M - H); ¹H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 8.91-8.84 (s, OH), 7.98-7.95 (m, 1H), 7.27-7.23 (m, 2H), 7.17-7.10 (m, 2H), 7.09-7.05 (m, 2H), 7.00-6.97 (m, 1H), 5.49-5.3 (m, 2H).

E 176 (Z)-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-2-(1H-pirrol-1-il)-1H-indol-3-karboximidamid

R¹ = pirrol-1-il

R² = N-hidroxikarbamimidoil

ES/MS m/z: 333.2 (poz. M + H), 331.3 (neg. M - H); ^1H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 8.25-8.22 (m, 1H), 8.14-8.12 (s, OH), 7.25-7.16 (m, 4H), 7.10-7.06 (m, 1H), 6.92-6.90 (t, 2H), 6.90-6.86 (m, 2H), 6.16-6.14 (t, 2H), 4.71-4.53 (m, 2H).

E 177 2-(3,5-Dimetil-izoxazol-4-il)-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-karbonsavamid

R¹ = 3,5-Dimetil-izoxazol-4-il R² = karbamoil

ES/MS m/z: 348.2 (poz. M + H); ^1H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 8.26 (m, 1H), 7.27-7.23 (m, 2H), 7.21-7.08 (m, 3H), 6.95 (m, 2H), 2.20 (s, 3H) és 2.06 (s, 3H).

E 178 (Z)-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-2-(2-metilprop-1-enil)-1H-indol-3-karboximidamid

R¹ = 2-metil-prop-1-enil R² = N-hidroxikarbamimidoil

ES/MS m/z: 322.4 (poz. M + H), 320.2 (neg. M - H); ^1H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 8.14 (s, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.13-7.05 (m, 5H) és 1.35 (s, 6H).

E 179 1-(4-hidroxi-fenil)-2-fenil-1H-indol-3-karbonsavhidroxiamid

R¹ = fenil R² = hidroxikarbamoil

ES/MS m/z: 345.13 (poz. M + H), 343.13 (neg. M - H); ^1H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 8.04 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.34-7.31 (m, 3H), 7.23-7.20 (m, 2H), 7.13-7.08 (m, 3H) és 6.87 (m, 2H).

E 180 (Z)-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-2-fenil-1H-indol-3-karboximidamid

R¹ = fenil R² = N-hidroxikarbamimidoil

ES/MS m/z: 344 (poz. M + H), 342.4 (neg. M - H); ^1H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 8.03 (m, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.31-7.28 (m, 3H), 7.18-7.13 (m, 2H), 7.09-7.06 (m, 3H) és 6.85 (m, 2H).

E 181 1-(4-hidroxi-fenil)-2-pirrol-1-il-1H-indol-3-karbonsavamid

R¹ = pirrol-1-il R² = karbamoil

ES/MS m/z: 318.15 (poz. M + H), 316.19 (neg. M - H); ^1H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 8.44 (m, 1H), 7.29-7.23 (m, 4H), 7.10 (m, 1H), 7.00 (t, 2H, J=2.1Hz), 6.90 (m, 2H) és 6.24 (t, 2H, J=2.1Hz).

E 182 [1-(4-hidroxi-fenil)-2-pirrol-1-il-1H-indol-3-il]-karbaminsav terc-butilészter

R¹ = pirrol-1-il R² = terc-butoxikarbonilamino

ES/MS m/z: 390.16 (poz. M + H), 388.2 (neg. M - H); ^1H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 7.59 (m, 1H), 7.22-7.15 (m, 3H), 7.11 (m, 2H), 6.89 (m, 2H), 6.77 (m, 2H), 6.09 (m, 2H) és 1.45 (s, 9H).

E 183 2-(3,5-Dimetil-izoxazol-4-il)-1-(4-hidroxi-fenil)-N-metil-1H-indol-3-karboxamidin

$\text{R}^1 = 3,5\text{-Dimetil-izoxazol-4-il}$ $\text{R}^2 = \text{N-metilkarbamimidóil}$

ES/MS m/z: 361.2 (poz. M + H), 359.2 (neg. M - H); ^1H NMR (metanol-d₄, 500MHz): 7.81 (m, 1H), 7.38-7.34 (m, 3H), 7.07 (br s, 2H), 6.91 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.14 (s, 3H) és 1.96 (s, 3H).

E 184 metil 2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-karbimidát

$\text{R}^1 = 3,5\text{-Dimetil-izoxazol-4-il}$ $\text{R}^2 = \text{imino(metoxi)metil}$

ES/MS m/z: 362.3 (poz. M + H), 360.4 (neg. M - H); ^1H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 8.26 (m, 1H), 7.27-7.04 (m, 5H), 6.96 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.21 (s, 3H) és 2.07 (s, 3H).

E 185 N-((2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-il)(imino)metil)acetamid

$\text{R}^1 = 3,5\text{-Dimetil-izoxazol-4-il}$ $\text{R}^2 = \text{(imino)metilacetamid}$

ES/MS m/z: ^1H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 8.38 (m, 1H), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.25-7.20 (m, 3H), 6.97 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.17 (s, 3H) és 1.97 (s, 3H).

E 186 2-(5-etil-3-metilizoxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-karboxamid

$\text{R}^1 = 5\text{-etil-3-metilizoxazol-4-il}$ $\text{R}^2 = \text{karbamóil}$

ES/MS m/z: 362.3 (poz. M + H), 360.4 (neg. M - H); ^1H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 8.27 (m, 1H), 7.27-7.07 (m, 5H), 6.96 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 2.09 (s, 3H) és 1.04 (t, 3H, J=7.6Hz).

E 187 (Z)-2-(2-etil-1H-pirrol-1-il)-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-karboximidamid

$\text{R}^1 = 2\text{-etil-1H-pirrol-1-il}$ $\text{R}^2 = \text{N-hidroxikarbamidóil}$

ES/MS m/z: 361.23 (poz. M + H), 359.35 (neg. M - H); ^1H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 8.34 (d, 1H, J=7.9Hz), 7.24 (m, 1H), 7.20-7.17 (m, 3H), 7.11 (m, 1H), 6.91-6.87 (m, 3H), 6.13 (t, 1H, J=3.2Hz), 5.91 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.25 (m, 1H) és 1.06 (t, 3H, J=7.6Hz).

E 188 (Z)-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-2-(2-metil-1H-pirrol-1-il)-1H-indol-3-karboximidamid

$\text{R}^1 = 2\text{-metil-1H-pirrol-1-il}$ $\text{R}^2 = \text{N-hidroxikarbamidóil}$

ES/MS m/z : 347.18 (poz. $M + H$), 345.25 (neg. $M - H$); ^1H NMR (aceton- d_6 , 500MHz): 8.33 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.24(m, 1H), 7.20-7.17 (m, 3H), 7.12 (m, 1H), 6.91-6.87 (m, 3H), 6.08 (t, 1H, $J=3.0$ Hz), 5.88 (m, 1H) és 1.99 (s, 3H).

E 189 1-(4-hidroxifenil)-2-(2-metil-1H-pirrol-1-il)-1H-indol-3-karboxamid

R^1 = 2-metil-1H-pirrol-1-il R^2 = karbamoil

ES/MS m/z : 332.16 (poz. $M + H$), 330.21 (neg. $M - H$); ^1H NMR (aceton- d_6 , 500MHz): 8.50 (m, 1H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.14 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.93 (m, 2H), 6.16 (t, 1H, $J=3.4$ Hz), 5.96 (m, 1H) és 2.00 (s, 3H).

E 190 4-(3-klór-2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-indol-1-il)fenol

R^1 = 3,5-dimetilizoxazol-4-il R^2 = Cl

ES/MS m/z : 339.1 /341.1 (poz. $M + H$), 337.2 /339.2 (neg. $M - H$); ^1H NMR ($CDCl_3$, 500MHz): 7.72 (m, 1H), 7.32-7.27 (m, 3H), 7.02 (m, 2H), 6.86 (m, 2H), 2.24 (s, 3H) és 1.99 (s, 3H).

E 191 (Z)-2-((Z)-but-2-en-2-il)-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-karboximidamid

R^1 = (Z)-but-2-en-2-il R^2 = N-hidroxikarbamimidoil

ES/MS m/z : 322.19 (poz. $M + H$), 320.27 (neg. $M - H$); ^1H NMR (metanol- d_3 , 500MHz): 7.69 (m, 1H), 7.30-7.24 (m, 2H), 7.19-7.10 (m, 3H), 6.94 (m, 2H), 5.85 (m, 1H), 1.79 (t, 3H, $J=1.3$ Hz) és 1.57 (m, 3H).

E 192 (Z)-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-2-(5-metil-1H-pirazol-1-il)-1H-indol-3-karboximidamid

R^1 = 5-metil-1H-pirazol-1-il R^2 = N-hidroxikarbamimidoil

ES/MS m/z : 348.22 (poz. $M + H$), 346.23 (neg. $M - H$); ^1H NMR (metanol- d_3 , 500MHz): 8.10 (d, 1H, $J=8.1$ Hz), 7.59 (d, 1H, $J=1.9$ Hz), 7.32-7.21 (m, 3H), 7.08 (m, 2H), 6.78 (m, 2H), 6.14 (m, 1H) és 2.02 (s, 3H).

E 193 (Z)-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-2-(4-metiltiofen-3-il)-1H-indol-3-karboximidamid

R^1 = 4-metiltiofen-3-il R^2 = N-hidroxikarbamimidoil

ES/MS m/z : 364.17 (poz. $M + H$), 362.2 (neg. $M - H$); ^1H NMR (metanol- d_3 , 500MHz): 7.88 (m, 1H), 7.33 (d, 1H, $J=3.2$ Hz), 7.23-7.20 (m, 2H), 7.17 (m, 1H), 7.02-6.99 (m, 3H), 6.78 (m, 2H) és 1.99 (s, 3H).

E 194 (Z)-2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-karboximidamid

R¹ = 2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il R² = N-hidroxikarbamimidoil

ES/MS m/z: 361.4 (poz. M + H), 359.5 (neg. M - H); ¹H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 8.38 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.21-7.18 (m, 2H), 7.12 (m, 2H), 6.91 (m, 2H), 5.80 (s, 2H) és 2.00 (s, 6H).

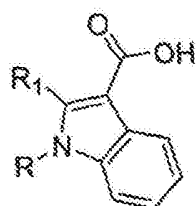
E 195 (Z)-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-2-fenoxi-1H-indol-3-karboximidamid

R¹ = fenoxi R² = N-hidroxikarbamimidoil

ES/MS m/z: 360.18 (poz. M + H), 358.22 (neg. M - H); ¹H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 8.24 (m, 1H), 7.25-7.14 (m, 6H), 7.09 (m, 1H), 7.00 (m, 1H) és 6.90-6.85 (m, 4H).

196-210. példa

[0146] Az alábbi 196-210. példákat a fenti 1. általános eljárás szerint állítjuk elő. A 196-210. vegyületek előállítására alkalmas szintézisek egyes lépéseit részletesen ismertetik az 1-4, 8, 16 és 38-40. példák.



E 196 1-(4-hidroxifenil)-2-fenil-1H-indol-3-karbonsav

R¹ = fenil R² = karboxi

ES/MS m/z: 330.1 (poz. M + H), 328.1 (neg. M - H); ¹H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 8.31 (m, 1H), 7.38-7.36 (m, 2H), 7.29-7.24 (m, 4H), 7.22 (m, 1H), 7.11-7.08 (m, 3H) és 6.88 (m, 2H).

E 197 2-(3,5-dimetil-izoxazol-4-il)-1-(3-fluor-4-hidroxifenil)-1H-indol-3-karbonsav

R¹ = 3,5-dimetil-izoxazol-4-il R² = 3-fluor-4-hidroxifenil

ES/MS m/z: 367.1 (poz. M + H), 365.2 (neg. M - H); ¹H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 8.31 (m, 1H), 7.33-7.28 (m, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.21-6.95 (m, 3H), 2.19 (s, 3H) és 2.07 (s, 3H).

E 198 2-(3,5-dimetil-izoxazol-4-il)-1-(2-fluor-4-hidroxifenil)-1H-indol-3-karbonsav

R¹ = 3,5-dimetil-izoxazol-4-il R² = 2-fluor-4-hidroxifenil

ES/MS m/z: 367.1 (poz. M + H), 365.2 (neg. M - H); ¹H NMR (aceton-d₆, 00MHz): 8.32 (d, 1H, J=7.3Hz), 7.46 (t, 1H, J=8.8Hz), 7.34-7.25 (m, 2H), 7.13 (m, 1H), 6.89-6.77 (m, 2H), 2.16, 2.15 (2s, 3H) és 2.07, 2.06 (2s, 3H).

E 199 1-(2,3-difluor-4-hidroxi-fenil)-2-(3,5-dimetil-izoxazol-4-il)-1H-indol-3-karbonsav

R¹ = 3,5-dimetil-izoxazol-4-il R = 2,3-difluor-4-hidroxi-fenil

ES/MS m/z: 385.1 (poz. M + H), 383.2 (neg. M - H); ¹H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 8.32 (d, 1H, J=7.6Hz), 7.36-7.28 (m, 3H), 7.17 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 2.20, 2.17 (2s, 3H) és 2.08, 2.05 (2s, 3H).

E200 1-(4-hidroxi-fenil)-2-((Z)-propenil)-1H-indol-3-karbonsav

R¹ = (Z)-propenil R = 4-hidroxi-fenil

ES/MS m/z: 294.1 (poz. M + H), 292.1 (neg. M - H); ¹H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 8.24 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.03 (m, 2H), 6.42 (m, 1H), 5.86 (m, 1H) és 1.46 (dd, 3H, J=1.9, 7.1 Hz).

E 201 1-(4-hidroxi-fenil)-2-((E)-propenil)-1H-indol-3-karbonsav

R¹ = (E)-propenil R = 4-hidroxi-fenil

ES/MS m/z: 294.1 (poz. M + H), 292.1 (neg. M - H); ¹H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 8.20 (m, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.22-7.18 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 7.08 (m, 2H), 6.94 (m, 1H), 5.72 (m, 1H) és 1.72 (dd, 3H, J=1.8, 6.7Hz).

E 202 1-(4-hidroxi-fenil)-2-(2-metil-prop-1-enil)-1H-indol-3-karbonsav

R¹ = 2-metil-prop-1-enil R = 4-hidroxi-fenil

ES/MS m/z: 308.1 (poz. M + H), 306.2 (neg. M - H); ¹H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 8.23 (m, 1H), 7.24-7.20 (m, 3H), 7.17 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.02 (m, 2H), 6.17 (m, 1H), 1.75 (d, 3H, J=1.3Hz) és 1.48 (d, 3H, J=1.2Hz).

E 203 1-(4-hidroxi-fenil)-2-(2-metil-allil)-1H-indol-3-karbonsav

R¹ = 2-metil-allil R = 4-hidroxi-fenil

ES/MS m/z: 308.1 (poz. M + H), 306.2 (neg. M - H); ¹H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 8.21 (m, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.21 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.05 (m, 2H), 6.97 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 3.83 (s, 2H) és 1.62 (s, 3H).

E 204 1-(4-hidroxi-fenil)-2-((Z)-1-metil-propenil)-1H-indol-3-karbonsav

R¹ = (Z)-1-metil-propenil R = 4-hidroxi-fenil

ES/MS m/z: 308.1 (poz. M + H), 306.2 (neg. M - H); ¹H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 8.24 (m, 1H), 7.26-7.21 (m, 3H), 7.17 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.02 (m, 2H), 5.59 (m, 1H), 1.92 (m, 3H) és 1.39 (m, 3H).

E 205 1-(3-fluor-4-hidroxi-fenil)-2-tiofen-3-il-1H-indol-3-karbonsav

R¹=tiofen-3-il

R=3-fluor-4-hidroxi-fenil

ES/MS m/z: 354.2 (poz. M + H), 352.3 (neg. M - H); ¹H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 8.29 (m, 1H), 7.48 (dd, 1H, J=1.3, 2.9Hz), 7.36 (dd, 1H, J=3.2, 5.1Hz), 7.28 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.17-7.12 (m, 3H), 7.08 (dd, 1H, J=8.4, 9.3Hz) és 7.00 (m, 1H).

E 206 1-(3-fluor-4-hidroxi-fenil)-2-tiofen-2-il-1H-indol-3-karbonsav

R¹=tiofen-2-il

R=3-fluor-4-hidroxi-fenil

ES/MS m/z: 354.2 (poz. M + H), 352.3 (neg. M - H); ¹H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 8.29 (m, 1H), 7.54 (dd, 1H, J=1.3, 5.0Hz), 7.31-7.25 (m, 2H), 7.22-7.19 (m, 2H), 7.13 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 7.04 (m, 1H) és 7.00 (dd, 1H, J=3.5, 5.0Hz).

E 207 1-(3-fluor-4-hidroxi-fenil)-2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-1H-indol-3-karbonsav

R¹=1-metil-1H-pirrol-2-il

R=3-fluor-4-hidroxi-fenil

ES/MS m/z: 351.5 (poz. M + H), 349.3 (neg. M - H); ¹H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 8.30 (m, 1H), 7.31-7.25 (m, 2H), 7.17 (m, 1H), 7.16-6.93 (m, 3H), 6.75 (m, 1H) és 5.96-5.93 (m, 2H).

E 208 1-(3-fluor-4-hidroxi-fenil)-2-(3-metil-tiofen-2-il)-1H-indol-3-karbonsav

R¹=3-metil-tiofen-2-il

R=3-fluor-4-hidroxi-fenil

ES/MS m/z: 368.0 (poz. M + H), 366.1 (neg. M - H); ¹H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 8.31 (m, 1H), 7.41 (d, 1H, J=5.1Hz), 7.32-7.26 (m, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.16-6.97 (m, 3H), 6.85 (d, 1H, J=5.1Hz) és 2.09 (s, 3H).

E 209 2-bróm-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-karbonsav

R¹=bróm

R=4-hidroxi-fenil

ES/MS m/z: 332.0, 334.0 (poz. M + H), 330.0, 332.0 (neg. M - H); ¹H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 8.22 (m, 1H), 7.32-7.20 (m, 4H) és 7.12-7.01 (m, 3H).

E 210 1-(4-hidroxi-fenil)-2-pirrol-1-il-1H-indol-3-karbonsav

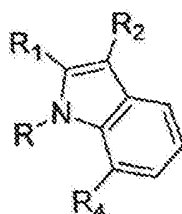
R¹=pirrol-1-il

R²=karboxi

ES/MS m/z: 319.15 (poz. M + H), 317.16 (neg. M - H); ¹H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 8.03 (m, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.31-7.28 (m, 3H), 7.18-7.13 (m, 2H), 7.09-7.06 (m, 3H) és 6.85 (m, 2H).

211. példa

[0147] Az alábbi 211. példát az 1. általános módszer szerint állítjuk elő. A 211. vegyület előállítására alkalmas szintézis egyes lépéseit részletesen ismertetik az 1-5, 16 és 38-40. példák.

**E 211** 2,7-dibróm-1-(2,5-difluor-4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-karbonitrilR¹ =brómR²=ciano

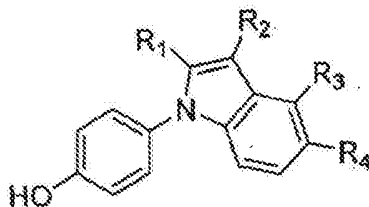
R=2,5-difluor-4-hidroxi-fenil

R⁴ =bróm

ES/MS m/z: 426.8, 428.9, 431.3 (poz. M + H), 425.0, 427.1, 429.2 (neg. M - H); ¹H NMR (acetone-d₆, 500MHz): 7.77 (m, 1H), 7.44-7.37 (m, 2H) és 7.25-7.21 (m, 2H).

212-228. példa

[0148] Az alábbi 212-228. példákat a fenti 2. általános eljárás szerint állítjuk elő. A 212-228. vegyületek előállítására alkalmas szintézisek egyes lépéseit részletesen ismertetik a 2-4, 8, 16, 24 és 38-40 példák.

**E 212** 2-bróm-4-fluor-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-karbonitrilR¹ =BrR²=CNR³ =FR⁴ =H

ES/MS m/z: 332.97 (poz. M + H), 331.01 (neg. M - H); ¹H NMR (acetone-d₆, 500MHz): 7.40 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.12 (m, 2H), 7.07 (dd, 1H, J=10.4, 8.2Hz) és 6.98 (d, 1H, J=8.2Hz).

E 213 4-fluor-1-(4-hidroxi-fenil)-2-pirrol-1-il-1H-indol-3-karbonitrilR¹ =pirrol-1-ilR²=CNR³ =FR⁴ =H

ES/MS m/z: 318.1 (poz. M + H), 316.14 (neg. M - H); ^1H NMR (acetone- d_6 , 500MHz): 7.34 (m, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.11 (dd, 1H, J=10.4, 8.0Hz), 7.06 (d, 1H, J=8.3Hz), 6.99 (m, 2H), 6.96 (t, 2H, J=2.2Hz) és 6.24 (t, 2H, J=2.2Hz).

E 214 4-fluor-1-(4-hidroxi-fenil)-2-fenil-1H-indol-3-karbonitril

R^1 =fenil R^2 =CN

R^3 =F R^4 =H

ES/MS m/z: 329.11 (poz. M + H), 327.15 (neg. M - H); ^1H NMR (acetone- d_6 , 500MHz): 7.51 (m, 2H), 7.45-7.42 (m, 3H), 7.31 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.09-7.06 (m, 2H) és 6.95 (m, 2H).

E 215 2-(3,5-dimetil-izoxazol-4-il)-4-fluor-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-karbonitril

R^1 =3,5,3,5-dimetil-izoxazol-4-il R^2 =CN

R^3 =F R^4 =H

ES/MS m/z: 348.11 (poz. M + H), 346.15 (neg. M - H); ^1H NMR (acetone- d_6 , 500MHz): 7.36 (m, 1H), 7.30 (széles s, 2H), 7.17 (d, 1H, J=8.3Hz), 7.11 (dd, 1H, J=10.4, 7.8Hz), 7.01 (m, 2H), 2.38 (s, 3H) és 2.05 (s, 3H).

E 216 4-fluor-1-(4-hidroxi-fenil)-2-(2-metil-prop-1-enil)-1H-indol-3-karbonitril

R^1 =2-metil-prop-1-enil R^2 =CN

R^3 =F R^4 =H

ES/MS m/z: 307.14 (poz. M + H), 305.1 (neg. M - H); ^1H NMR (acetone- d_6 , 500MHz): 7.28 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.06 (m, 2H), 7.00 (dd, 1H, J=10.5, 8.2), 6.97 (d, 1H, J=8.2Hz), 5.96 (m, 1H), 1.94 (d, 3H, J=1.2Hz) és 1.90 (d, 3H, J=1.4Hz).

E 217 5-fluor-1-(4-hidroxi-fenil)-2-fenil-1H-indol-3-karbonitril

R^1 =fenil R^2 = CN

R^3 =H R^4 =F

ES/MS m/z: 329.3 (poz. M + H), 327.4 (neg. M - H); ^1H NMR (acetone- d_6 , 500MHz): 7.50-7.42 (m, 6H), 7.27-7.22 (m, 3H), 7.14 (m, 1H) és 6.95 (m, 2H).

E 218 2-(3,5-dimetil-izoxazol-4-il)-5-fluor-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-karbonitril

R^1 =3,5-dimetil-izoxazol-4-il R^2 =CN

R^3 =H R^4 =F

ES/MS m/z : 348.2 (poz. $M + H$), 346.3 (neg. $M - H$); ^1H NMR (aceton- d_6 , 500MHz): 7.50 (dd, 1H, $J=8.8, 2.2$ Hz), 7.37 (dd, 1H, $J=9.1, 4.4$ Hz), 7.29 (m, 2H), 7.19 (m, 1H), 7.00 (m, 2H), 2.36 (s, 3H) és 2.02 (s, 3H).

E 219 5-fluor-1-(4-hidroxi-fenil)-2-pirrol-1-il-1H-indol-3-karbonitril

$R^1 = 2$ -pirrol-1-il

$R^2 = CN$

$R^3 = H$

$R^4 = F$

ES/MS m/z : 317.9 (poz. $M + H$), 316.3 (neg. $M - H$); ^1H NMR (aceton- d_6 , 500MHz): 7.46 (dd, 1H, $J=8.8, 2.5$ Hz), 7.29-7.24 (m, 3H), 7.16 (m, 1H), 6.99 (m, 2H), 6.94 (t, 2H, $J=2.2$ Hz) és 6.24 (t, 2H, $J=2.2$ Hz).

E 220 5-fluor-1-(4-hidroxi-fenil)-2-(2-metil-prop-1-enil)-1H-indol-3-karbonitril

$R^1 = 2$ -metil-prop-1-enil

$R^2 = CN$

$R^3 = H$

$R^4 = F$

ES/MS m/z : 307.4 (poz. $M + H$), 305.5 (neg. $M - H$); ^1H NMR (aceton- d_6 , 500MHz): 7.38 (dd, 1H, $J=9.0, 2.5$ Hz), 7.27 (m, 2H), 7.15 (dd, 1H, $J=9.0, 4.3$ Hz), 7.09-7.04 (m, 3H), 5.97 (m, 1H), 1.93 (d, 3H, $J=1.2$ Hz) és 1.90 (d, 3H, $J=1.6$ Hz).

E 221 (Z)-2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-5-fluor- N' -hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-karboximidamid

$R^1 = 3,5$ -dimetil-izoxazol-4-il

$R^2 = N$ -hidroxikarbamimidoil

$R^3 = H$

$R^4 = F$

ES/MS m/z : 381.2 (poz. $M + H$), 379.3 (neg. $M - H$); ^1H NMR (aceton- d_6 , 500MHz): 7.79 (dd, 1H; $J=10.0, 2.5$ Hz), 7.17-7.10 (m, 3H), 7.01 (m, 1H), 6.94 (m, 2H), 2.17 (s, 3H) és 2.01 (s, 3H).

E 222 (Z)-2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-fluor- N' -hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-karboximidamid

$R^1 = 3,5$ -dimetil-izoxazol-4-il

$R^2 = N$ -hidroxikarbamimidoil

$R^3 = F$

$R^4 = H$

ES/MS m/z : 381.5 (poz. $M + H$), 379.3 (neg. $M - H$).

E 223 (Z)-5-fluor- N' -hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-2-(2-metilprop-1-enil)-1H-indol-3-karboximidamid

$R^1 = 2$ -metil-prop-1-enil

$R^2 = N$ -hidroxikarbamimidoil

$R^3 = H$

$R^4 = F$

ES/MS m/z: 340.4 (poz. M + H), 338.2 (neg. M - H); ^1H NMR (aceton- d_6 , 500MHz): 7.84 (dd, 1H, $J=10.4, 2.7\text{Hz}$), 7.17 (m, 2H), 7.02-6.99 (m, 3H), 6.89 (m, 1H), 6.08 (m, 1H), 1.80 (d, 3H, $J=1.4\text{Hz}$) és 1.65 (d, 3H, $J=1.1\text{Hz}$).

E 224 4-klór-2-(3,5-dimetil-izoxazol-4-il)-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-karbonitril

$\text{R}^1 = 3,5\text{-dimetil-izoxazol-4-il}$ $\text{R}^2 = \text{CN}$

$\text{R}^3 = \text{Cl}$ $\text{R}^4 = \text{H}$

ES/MS m/z: 362.2 (neg. M - H); ^1H NMR (aceton- d_6 , 500MHz): 7.35-7.26 (m, 3H), 7.15 (széles s, 2H), 6.90 (m, 2H), 2.32 (s, 3H) és 2.00 (s, 3H).

E 225 2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4,5-difluor-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-karbonitril

$\text{R}^1 = 3,5\text{-dimetil-izoxazol-4-il}$ $\text{R}^2 = \text{CN}$

$\text{R}^3 = \text{F}$ $\text{R}^4 = \text{F}$

ES/MS m/z: 366.2 (poz. M + H), 364.3 (neg. M - H); ^1H NMR (aceton- d_6 , 500MHz): 7.41-7.28 (m, 3H), 7.17 (m, 1H), 7.01 (m, 2H), 2.38 (s, 3H) és 2.04 (s, 3H).

E 226 2-(4-ciano-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-fluor-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-karbonitril

$\text{R}^1 = 4\text{-ciano-1-metil-1H-pirazol-5-il}$ $\text{R}^2 = \text{CN}$

$\text{R}^3 = \text{F}$ $\text{R}^4 = \text{H}$

ES/MS m/z: 366.2 (poz. M + H), 364.3 (neg. M - H); ^1H NMR (aceton- d_6 , 500MHz): 7.41-7.28 (m, 3H), 7.17 (m, 1H), 7.01 (m, 2H), 2.38 (s, 3H) és 2.04 (s, 3H).

E 227 2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-5-fluor-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-karboximidamid

$\text{R}^1 = 3,5\text{-dimetilizoxazol-4-il}$ $\text{R}^2 = \text{karbamimidoil}$

$\text{R}^3 = \text{H}$ $\text{R}^4 = \text{F}$

ES/MS m/z: 365.15 (poz. M + H), 363.19 (neg. M - H); ^1H NMR (metanol- d_3 , 500MHz): 7.54 (dd, 1H, $J=9.1, 2.2\text{Hz}$), 7.34 (dd, 1H, $J=9.3, 4.5\text{Hz}$), 7.15 (m, 1H), 7.05 (széles s, 2H), 6.91 (m, 2H), 2.15 (s, 3H) és 2.00 (s, 3H).

E 228 2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-5-fluor-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-karboxamid

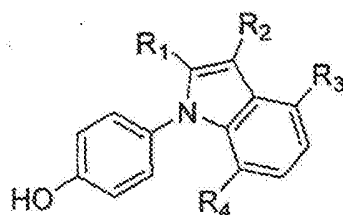
$\text{R}^1 = 3,5\text{-dimetilizoxazol-4-il}$ $\text{R}^2 = \text{karbamoil}$

$\text{R}^3 = \text{H}$ $\text{R}^4 = \text{F}$

ES/MS m/z: 366.2 (poz. M + H), 364.3 (neg. M - H); ^1H NMR (aceton- d_6 , 500MHz): 7.99 (dd, 1H, J=10.1, 2.6Hz), 7.26-7.03 (m, 4H), 6.96 (m, 2H), 2.21 (s, 3H) és 2.07 (s, 3H).

229-232. példa

[0149] Az alábbi 229-232. példákat a fenti 2. általános eljárás szerint állítjuk elő. A 229-232. vegyületek előállítására alkalmas szintézisek egyes lépéseit részletesen ismertetik a 2-4, 8, 16, 24 és 38-40. példák.



E229 2-bróm-7-fluor-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-karbonitril

$R^1 = \text{Br}$ $R^2 = \text{CN}$

$R^3 = \text{H}$ $R^4 = \text{F}$

ES/MS m/z: 331.0; 333.0 (poz. M + H), 331.0; 329.0 (neg. M - H); ^1H NMR (aceton- d_6 , 500MHz): 7.45 (m, 1H), 7.28-7.22 (m, 3H), 7.00 (m, 1H) és 6.92 (m, 2H).

E230 2-(3,5-dimetil-izoxazol-4-il)-7-fluor-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-karbonitril

$R^1 = 3,5\text{-dimetil-izoxazol-4-il}$ $R^2 = \text{CN}$

$R^3 = \text{H}$ $R^4 = \text{F}$

ES/MS m/z: 348.1 (poz. M + H), 346.1 (neg. M - H); ^1H NMR (aceton- d_6 , 500MHz): 7.55 (dd, 1H, J=8.2, 0.9Hz), 7.31 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.84-6.79 (m, 2H), 2.29 (s, 3H) és 2.00 (s, 3H).

E 231 2-(3,5-dimetil-izoxazol-4-il)-4,7-difluor-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-karbonitril

$R^1 = 3,5\text{-dimetil-izoxazol-4-il}$ $R^2 = \text{CN}$

$R^3 = \text{F}$ $R^4 = \text{F}$

ES/MS m/z: 366.2 (poz. M + H), 364.3 (neg. M - H); ^1H NMR (aceton- d_6 , 500MHz): 7.39-7.32 (m, 2H), 7.13-7.04 (m, 2H) 6.96-6.90 (m, 2H), 2.37 (s, 3H) és 2.07 (s, 3H).

E 232 (Z)-2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4,7-difluor-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-karboximidamid

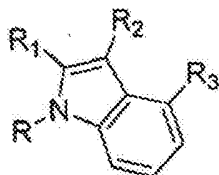
$R^1 = 3,5\text{-dimetil-izoxazol-4-il}$ $R^2 = \text{N-hidroxikarbamimidoil}$

$R^3 = F$ $R^4 = F$

ES/MS m/z: 399.2 (poz. M + H), 397.3 (neg. M - H); ^1H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 7.06 (m, 2H), 6.87 (m, 1H), 6.83-6.75 (m, 3H), 2.21 (s, 3H) és 2.01 (s, 3H).

233-270. példa

[0150] Az alábbi 233-270. példákat a fenti 1. általános eljárás szerint állítjuk elő. A 233-270. vegyületek előállítására alkalmas szintézisek egyes lépéseit részletesen ismertetik az 1-4, 10-11, 14-16, 38-40 és 45. példák.



E 233 1-(2,5-difluor-4-hidroxi-fenil)-2-(3,5-dimetil-izoxazol-4-il)-1H-indol-3-karbonitril

$R = 2,5$ -difluor-4-hidroxi-fenil

$R^1 = 3,5$ -dimetil-izoxazol-4-il

$R^2 = CN$

$R^3 = H$

ES/MS m/z: 366.2 (poz. M + H), 364.6 (neg. M - H); ^1H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 7.80 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.45-7.41 (m, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 2.38, 2.34 (két s, 3H) és 2.14, 2.10 (két s, 3H).

E 234 1-(3-bróm-4-hidroxifenil)-2-(2-metilprop-1-enil)-1H-indol-3-karboxamid

$R = 3$ -bróm-4-hidroxifenil

$R^1 = 2$ -metilprop-1-enil

$R^2 =$ karbamoil

$R^3 = H$

ES/MS m/z: 385.06/387.02 (poz. M + H); ^1H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 8.35 (m, 1H), 7.55 (d, 1H, J=2.4Hz), 7.25 (m, 1H), 7.21-7.14 (m, 3H), 7.08 (m, 1H), 6.20 (m, 1H), 1.85 (d, 3H, J=1.4Hz) és 1.66 (d, 3H; J=1.0Hz).

E 235 (Z)-2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1-(2-fluor-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-1H-indol-3-karboximidamid

$R = 2$ -fluor-4-hidroxifenil

$R^1 = 3,5$ -dimetil-izoxazol-4-il

$R^2 = N$ -hidroxikarbamimidoil

$R^3 = H$

ES/MS m/z: 380.3 (poz. M + H), 378.4 (neg. M - H); ^1H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 8.06 (m, 1H), 7.34 (t, 0.5H, J=8.7Hz), 7.25-7.18 (m, 2.5H), 7.07 (m, 1H), 6.84-6.74 (m, 2H), 2.17, 2.15 (két s, 3H) és 2.05, 2.02 (két s, 3H).

- E 236** (Z)-1-(2,5-difluor-4-hidroxifenil)-2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-N'-hidroxi-1H-indol-3-karboximidamid
 R=2,5-difluor-4-hidroxifenil $R^1 = 3,5\text{-dimetil-izoxazol-4-il}$
 $R^2 = \text{N-hidroxikarbamimidoil}$ $R^3 = \text{H}$
 ES/MS m/z: 399.2 (poz. M + H), 397 (neg. M - H); $^1\text{H NMR}$ (aceton-d6, 500MHz): $^1\text{H NMR}$ (aceton-d6, 500MHz): 8.07 (m, 1H), 7.40 (dd, 0.5H, J=10,0, 6.6Hz), 7.28-7.19 (m, 2.5H), 7.12 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 2.23, 2.17 (két s, 3H) és 2.09, 2.02 (két s, 3H).
- E 237** (Z)-1-(3,5-difluor-4-hidroxifenil)-2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-N'-hidroxi-1H-indol-3-karboximidamid
 R=3,5-difluor-4-hidroxifenil $R^1 = 3,5\text{-dimetil-izoxazol-4-il}$
 $R^2 = \text{N-hidroxikarbamimidoil}$ $R^3 = \text{H}$
 ES/MS m/z: 399.2 (poz. M + H), 397 (neg. M - H); $^1\text{H NMR}$ (aceton-d6, 500MHz): $^1\text{H NMR}$ (aceton-d6, 500MHz): 8.06 (m, 1H), 7.28-7.19 (m, 3H), 7.06-7.00 (m, 2H), 2.23 (s, 3H) és 2.05 (s, 3H).
- E 238** (Z)-2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1-(3-fluor-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-1H-indol-3-karboximidamid
 R=3-fluor-4-hidroxifenil $R^1 = 3,5\text{-dimetil-izoxazol-4-il}$
 $R^2 = \text{N-hidroxikarbamimidoil}$ $R^3 = \text{H}$
 ES/MS m/z: 381.5 (poz. M + H), 379.2 (neg. M - H); $^1\text{H NMR}$ (aceton-d6, 500MHz): $^1\text{H NMR}$ (aceton-d6, 500MHz): 8.06 (m, 1H), 7.25-7.17 (m, 3H), 7.14-7.09 (m, 2H), 6.98 (m, 1H), 2.20 (s, 3H) és 2.02 (s, 3H).
- E 239** (Z)-1-(3-klór-4-hidroxifenil)-2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-N'-hidroxi-1H-indol-3-karboximidamid
 R=3-klór-4-hidroxifenil $R^1 = 3,5\text{-dimetil-izoxazol-4-il}$
 $R^2 = \text{N-hidroxikarbamimidoil}$ $R^3 = \text{H}$
 ES/MS m/z: 397.4 / 399.2 (poz. M + H), 394.9 / 397.0 (neg. M - H); $^1\text{H NMR}$ (aceton-d6, 500MHz): $^1\text{H NMR}$ (aceton-d6, 500MHz): 8.25 (m, 1H), 7.50-7.14 (m, 6H), 2.19 (s, 3H) és 2.05 (s, 3H).
- E 240** 2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1-(2-fluor-4-hidroxifenil)-1H-indol-3-karboxamid
 R=2-fluor-4-hidroxifenil $R^1 = 3,5\text{-dimetil-izoxazol-4-il}$
 $R^2 = \text{karbamoil}$ $R^3 = \text{H}$

ES/MS m/z : 366.2 (poz. $M + H$), 364.2 (neg. $M - H$); ^1H NMR (aceton- d_6 , 500MHz): ^1H NMR (aceton- d_6 , 500MHz): 8.25 (m, 1H), 7.38 (t, 0.6H, $J=9.0$ Hz), 7.29-7.25 (m, 2H), 7.21 (t, 0.4H, $J=9.0$ Hz), 7.10 (m, 1H), 6.84-6.72 (m, 2H), 2.21, 2.19 (két s, 3H) és 2.09, 2.06 (két s, 3H).

E 241 (Z)-1-(2,3-difluor-4-hidroxifenil)-2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-N'-hidroxi-1H-indol-3-karboximidamid

$R=2,3$ -difluor-4-hidroxifenil $R^1=3,5$ -dimetil-izoxazol-4-il

$R^2=N$ -hidroxikarbamimidoil $R^3=H$

ES/MS m/z : 399.2 (poz. $M + H$), 397.2 (neg. $M - H$); ^1H NMR (aceton- d_6 , 500MHz): ^1H NMR (aceton- d_6 , 500MHz): 8.07 (m, 1H), 7.27-7.19 (m, 3H), 7.13 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 2.19, 2.18 (két s, 3H) és 2.05, 2.04 (két s, 3H).

E 242 1-(2,3-difluor-4-hidroxifenil)-2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-indol-3-karboxamid

$R=2,3$ -difluor-4-hidroxifenil $R^1=3,5$ -dimetil-izoxazol-4-il

$R^2=$ karbamoil $R^3=H$

ES/MS m/z : 384.2 (poz. $M + H$), 382.2 (neg. $M - H$); ^1H NMR (aceton- d_6 , 500MHz): ^1H NMR (aceton- d_6 , 500MHz): 8.25 (m, 1H), 7.31-7.26 (m, 2.5H), 7.16 (m, 1H), 7.11 (m, 0.5H), 7.01 (m, 1H), 2.23, 2.22 (két s, 3H) és 2.09, 2.08 (két s, 3H).

E 243 1-(2-fluor-4-hidroxifenil)-2-(3-metiltiofen-2-il)-1H-indol-3-karbonitril

$R=2$ -fluor-4-hidroxifenil $R^1=3$ -metiltiofen-2-il

$R^2=CN$ $R^3=H$

ES/MS m/z : 349.1 (poz. $M + H$), 347.2 (neg. $M - H$); ^1H NMR (aceton- d_6 , 500MHz): ^1H NMR (aceton- d_6 , 500MHz): 7.83 (m, 1H), 7.38-7.31 (m, 3H), 7.13-7.11 (m, 2H), 6.89 (d, 1H, $J=5.8$ Hz), 6.71-6.67 (m, 2H) és 2.18 (s, 3H).

E 244 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(2-fluor-4-hidroxifenil)-1H-indol-3-karbonitril

$R=2$ -fluor-4-hidroxifenil $R^1=3,5$ -dimetil-1H-pirazol-4-il

$R^2=CN$ $R^3=H$

ES/MS m/z : 347 (poz. $M + H$), 345.1 (neg. $M - H$); ^1H NMR (aceton- d_6 , 500MHz): ^1H NMR (aceton- d_6 , 500MHz): 7.75 (m, 1H), 7.39-7.31 (m, 3H), 7.21 (m, 1H), 6.83-6.76 (m, 2H), 2.13 (s, 3H) és 2.08 (s, 3H).

E 245 1-(2-fluor-4-hidroxifenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-1H-indol-3-karbonitril

$R=2$ -fluor-4-hidroxifenil $R^1=1$ -metil-1H-pirazol-5-il

$R^2 = \text{CN}$ $R^3 = \text{H}$

ES/MS m/z : 333.2 (poz. $M + H$), 331.3 (neg. $M - H$); ^1H NMR (aceton- d_6 , 500MHz): ^1H NMR (aceton- d_6 , 500MHz): 7.87 (m, 1H), 7.48 (d, 1H, $J=2.2\text{Hz}$), 7.42-7.37 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.15 (t, 1H, $J=8.6\text{Hz}$), 6.69 (m, 1H), 6.60 (dd, 1H, $J=2.5, 11.0\text{Hz}$), 6.22 (d, 1H, $J=2.2\text{Hz}$) és 3.87 (s, 3H).

E 246

1-(2-fluor-4-hidroxifenil)-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-3-

karbonitril

 $R=2\text{-fluor-4-hidroxifenil}$ $R^1 = 1,3,5\text{-trimetil-1H-pirazol-4-il}$ $R^2 = \text{CN}$ $R^3 = \text{H}$

ES/MS m/z : 361.4 (poz. $M + H$), 359.2 (neg. $M - H$); ^1H NMR (aceton- d_6 , 500MHz): ^1H NMR (aceton- d_6 , 500MHz): 7.81 (m, 1H), 7.38-7.31 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.12 (t, 0.5H, $J=8.7\text{Hz}$), 7.02 (t, 0.5H, $J=8.7\text{Hz}$), 6.59 (m, 1H), 6.45 (m, 1H), 3.73, 3.70 (két s, 3H), 2.17, 2.09 (két s, 3H) és 2.05, 1.96 (két s, 3H). Két konformáció.

E 247

1-(2-fluor-4-hidroxifenil)-2-(3-(trifluormetil)-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-3-

karbonitril

 $R=2\text{-fluor-4-hidroxifenil}$ $R^1 = 3\text{-(trifluormetil)-1H-pirazol-4-il}$ $R^2 = \text{CN}$ $R^3 = \text{H}$

ES/MS m/z : 385.3 (poz. $M + H$); ^1H NMR (aceton- d_6 , 500MHz): ^1H NMR (aceton- d_6 , 500MHz): 7.73 (m, 1H), 7.35-7.22 (m, 4H), 7.05 (m, 1H) és 6.87-6.83 (m, 2H).

E 248

(Z)-1-(2-fluor-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-2-(3-metiltiofen-2-il)-1H-indol-3-

karboximidamid

 $R=2\text{-fluor-4-hidroxifenil}$ $R^1 = 3\text{-metiltiofen-2-il}$ $R^2 = \text{N-hidroxikarbamimidoil}$ $R^3 = \text{H}$

ES/MS m/z : 382.2 (poz. $M + H$), 380.1 (neg. $M - H$); ^1H NMR (aceton- d_6 , 500MHz): ^1H NMR (aceton- d_6 , 500MHz): 8.25 (m, 1H), 7.41 (d, 1H, $J=5.0\text{Hz}$), 7.33-7.27 (m, 3H), 7.06 (m, 1H), 6.87 (d, 1H, $J=5.0\text{Hz}$), 6.74 (széles s, 2H) és 2.09 (széles s, 3H).

E 249

(Z)-1-(2-fluor-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-1H-

indol-3-karboximidamid

 $R=2\text{-fluor-4-hidroxifenil}$ $R^1 = 1\text{-metil-1H-pirazol-5-il}$ $R^2 = \text{N-hidroxikarbamimidoil}$ $R^3 = \text{H}$

ES/MS m/z : 366.2 (poz. $M + H$), 364.1 (neg. $M - H$); ^1H NMR (aceton- d_6 , 500MHz): ^1H NMR (aceton- d_6 , 500MHz): 8.27 (m, 1H), 7.50 (széles s, 1H), 7.37-7.31 (m, 3H), 7.12 (széles s, 1H), 6.84 (széles s, 1H), 6.70 (széles s, 1H), 6.14 (s, 1H) és 3.71 (s, 3H).

E 250 (Z)-1-(2-fluor-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-3-karboximidamid

R=2-fluor-4-hidroxifenil R^1 =1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il

R^2 =N-hidroxikarbamimidoil R^3 =H

ES/MS m/z: 394.3 (poz. M + H), 392.1 (neg. M - H); ^1H NMR (aceton-d₆, 500MHz): ^1H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 8.23 (d, 1H, J=7.9Hz), 7.30-7.20 (m, 3H), 7.07 (m, 1H), 6.80-6.70 (m, 2H), 3.64, 3.63 (két s, 3H), 2.05, 1.92 (két s, 3H) és 1.99, 1.88 (két s, 3H). Két konformáció.

E 251 (Z)-4-fluor-1-(2-fluor-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-1H-indol-3-karboximidamid

R=2-fluor-4-hidroxifenil R^1 =1-metil-1H-pirazol-5-il

R^2 =N-hidroxikarbamimidoil R^3 =F

ES/MS m/z: 384.16 (poz. M + H), 382.16 (neg. M - H); ^1H NMR (aceton-d₆, 500MHz): ^1H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 7.30-7.21 (m, 3H), 6.95-6.89 (m, 2H), 6.78-6.71 (m, 2H), 6.12 (d, 1H, J=1.9Hz) és 3.72 (s, 3H).

E 252 (Z)-4-fluor-1-(2-fluor-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-3-karboximidamid

R=2-fluor-4-hidroxifenil R^1 =1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il

R^2 =N-hidroxikarbamimidoil R^3 =F

ES/MS m/z: 412.18 (poz. M + H), 410.21 (neg. M - H); ^1H NMR (aceton-d₆, 500MHz): ^1H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 7.17-7.11 (m, 2H), 6.88-6.83 (m, 2H), 6.75-6.67 (m, 2H), 3.59, 3.58 (két s, 3H), 2.08, 2.02 (két s, 3H) és 1.96, 1.91 (két s, 3H). Két konformáció.

E 253 (Z)-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-4-fluor-1-(2-fluor-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-1H-indol-3-karboximidamid

R=2-fluor-4-hidroxifenil R^1 =3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il

R^2 =N-hidroxikarbamimidoil R^3 =F

ES/MS m/z: 399.16 (poz. M + H), 397.18 (neg. M - H); ^1H NMR (aceton-d₆, 500MHz): ^1H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 7.30 (q, 1H, J=9.1Hz), 7.21 (m, 1H), 6.94-6.90 (m, 2H), 6.82-6.75 (m, 2H), 2.20, 2.19 (két s, 3H) és 2.03, 2.01 (két s, 3H). Két konformáció.

E 254 (Z)-4-fluor-1-(2-fluor-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-2-(3-metiltiofen-2-il)-1H-indol-3-karboximidamid

R=2-fluor-4-hidroxifenil R^1 =3-metiltiofen-2-il

R^2 =N-hidroxikarbamimidoil R^3 =F

ES/MS m/z: 400.14 (poz. M + H), 398.12 (neg. M - H); ¹H NMR (acetone-d₆, 500MHz): ¹H NMR (acetone-d₆, 500MHz): 7.30 (q, 1H, J=9.1Hz), 7.21 (m, 1H), 6.94-6.90 (m, 2H), 6.82-6.75 (m, 2H), 2.20, 2.19 (két s, 3H) és 2.03, 2.01 (két s, 3H). Két konformáció.

E 255 (Z)-2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-fluor-1-(2-fluor-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-1H-indol-3-karboximidamid

R=2-fluor-4-hidroxifenil R¹=3,5-dimetilizoxazol-4-il

R²=N-hidroxikarbamimidoil R³=F

ES/MS m/z: 399.16 (poz. M + H), 397.18 (neg. M - H); ¹H NMR (acetone-d₆, 500MHz): ¹H NMR (acetone-d₆, 500MHz): 7.30, (q, 1H, J=9.1Hz), 7.21 (m, 1H), 6.94-6.90 (m, 2H), 6.82-6.75 (m, 2H), 2.20, 2.19 (két s, 3H) és 2.03, 2.01 (két s, 3H). Két konformáció.

E 256 (Z)-1-(2-fluor-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-2-(3-metiltiofen-2-il)-1H-indol-3-karboximidamid

R=2-fluor-4-hidroxifenil R¹=3-metiltiofen-2-il

R²=N-hidroxikarbamimidoil R³=H

ES/MS m/z: 382.16 (poz. M + H), 380.07 (neg. M - H); ¹H NMR (acetone-d₆, 500MHz): 8.27 (m, 1H), 7.50 (széles s, 0.5H), 7.37-7.31 (m, 3H), 7.15-7.09 (m, 1.5H), 6.84 (széles s, 1H), 6.69 (széles s, 1H), 6.14 (s, 1H) és 1.41 (s, 3H).

E 257 (Z)-1-(2-fluor-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-1H-indol-3-karboximidamid

R=2-fluor-4-hidroxifenil R¹=1-metil-1H-pirazol-5-il

R²=N-hidroxikarbamimidoil R³=H

ES/MS m/z: 366.2 (poz. M + H), 364.17 (neg. M - H); ¹H NMR (acetone-d₆, 500MHz): 8.25 (m, 1H), 7.41 (d, 1H, J=5.0Hz), 7.33-7.27 (m, 2.5H), 7.13 (széles s, 0.5H), 7.06 (d, 1H, J=7.8Hz), 6.87 (d, 1H, J=5.0Hz), 6.75 (széles s, 2H) és 3.75 (s, 3H).

E 258 (Z)-1-(2-fluor-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-3-karboximidamid

R=2-fluor-4-hidroxifenil R¹=1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il

R²=N-hidroxikarbamimidoil R³=H

ES/MS m/z: 394.26 (poz. M + H), 392.17 (neg. M - H); ¹H NMR (acetone-d₆, 500MHz): 8.23 (m, 1H), 7.30-7.20 (m, 3H), 7.07 (m, 1H), 6.80-6.70 (m, 2H), 3.64, 3.63 (két s, 3H), 2.05, 1.99 (két s, 3H) és 1.92, 1.88 (két s, 3H).

E 259 (Z)-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(2-fluor-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-1H-indol-3-karboximidamid

R=2-fluor-4-hidroxifenil R^1 =3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il

R^2 =N-hidroxikarbamimidoil R^3 =H

ES/MS m/z: 380.16 (poz. M + H), 378.18 (neg. M - H); ^1H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 8.25 (m, 1H), 7.18-7.12 (m, 3H), 6.99 (m, 1H), 6.77-6.71 (m, 2H), 2.08 (s, 3H) és 2.01 (s, 3H).

E 260 metil 2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1-(2-fluor-4-hidroxifenil)-1H-indol-3-karbimidát

R=2-fluor-4-hidroxifenil R^1 =3,5-dimetilizoxazol-4-il

R^2 =imino(metoxi)metil R^3 =H

ES/MS m/z: 380.3 (poz. M + H), 378.7 (neg. M - H).

E 261 2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1-(3-fluor-4-hidroxifenil)-1H-indol-3-karboxamid

R=3-fluor-4-hidroxifenil R^1 =3,5-dimetilizoxazol-4-il

R^2 =karbamoil R^3 =H

ES/MS m/z: 366.2 (poz. M + H), 364.3 (neg. M - H).

E 262 1-(2,5-difluor-4-hidroxifenil)-2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-indol-3-karboximidamid

R=2,5-difluor-4-hidroxifenil R^1 =3,5-dimetilizoxazol-4-il

R^2 =karbamimidoil R^3 =H

ES/MS m/z: 383.3 (poz. M + H); ^1H NMR (aceton-d₆, 500MHz): 7.95 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.42-7.30 (m, 3H), 7.01 (m, 1H), 2.27, 2.23 (két s, 3H) és 2.13, 2.08 (két s, 3H).

E 263 2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1-(3-fluor-4-hidroxifenil)-1H-indol-3-karboximidamid

R=3-fluor-4-hidroxifenil R^1 =3,5-dimetilizoxazol-4-il

R^2 =karbamimidoil R^3 =H

ES/MS m/z: 365.17 (poz. M + H), 363.21 (neg. M - H); ^1H NMR (MeOD, 500MHz): 7.86 (m, 1H), 7.40-7.37 (m, 3H), 7.08-7.01 (m, 3H), 6.90 (széles s, 1H), 2.18 (s, 3H) és 2.02 (s, 3H).

E 264 (Z)-1-(3-fluor-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-2-(1H-pirrol-1-il)-1H-indol-3-karboximidamid

R=3-fluor-4-hidroxifenil R^1 =1H-pirrol-1-il

R^2 =N-hidroxikarbamimidoil R^3 =H

ES/MS m/z: 351.16 (poz. M + H), 349.14 (neg. M - H); ^1H NMR (acetone- d_6 , 500MHz): 8.24 (d, 1H, J=7.9Hz), 7.27-7.12 (m, 4H), 7.08-7.04 (m, 2H), 6.94 (t, 2H, J=2.2Hz) és 6.18 (t, 2H, J=2.2Hz).

E 265 1-(3-fluor-4-hidroxifenil)-2-(1H-pirrol-1-il)-1H-indol-3-karboxamid

R=3-fluor-4-hidroxifenil R^1 =1H-pirrol-1-il

R^2 =karbamoil R^3 =H

ES/MS m/z: 336.13 (poz. M + H), 334.22 (neg. M - H); ^1H NMR (acetone- d_6 , 500MHz): 8.44 (m, 1H), 7.32-7.23 (m, 3H), 7.15 (m, 1H), 7.12-7.06 (m, 2H), 7.04 (t, 2H, J=2.2Hz) és 6.26 (t, 2H, J=2.2Hz).

E 266 (Z)-1-(2,3-difluor-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-2-(1H-pirrol-1-il)-1H-indol-3-karboximidamid

R=2,3-difluor-4-hidroxifenil R^1 =1H-pirrol-1-il

R^2 =N-hidroxikarbamimidoil R^3 =H

ES/MS m/z: 369.14 (poz. M + H), 367.19 (neg. M - H); ^1H NMR (acetone- d_6 , 500MHz): 8.24 (d, 1H, J=7.9Hz), 7.27 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.06 (d, 1H, J=7.8Hz), 6.92-6.88 (m, 3H) és 6.17 (t, 2H, J=2.1Hz).

E 267 1-(2,3-difluor-4-hidroxifenil)-2-(1H-pirrol-1-il)-1H-indol-3-karboxamid

R=2,3-difluor-4-hidroxifenil R^1 =1H-pirrol-1-il

R^2 =karbamoil R^3 =H

ES/MS m/z: 354.12 (poz. M + H), 352.19 (neg. M - H); ^1H NMR (acetone- d_6 , 500MHz): 8.44 (m, 1H), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.20 (széles s, 1H), 7.11 (m, 1H), 6.99 (t, 2H, J=2.1Hz), 6.91 (m, 1H) és 6.26 (t, 2H, J=2.1Hz).

E 268 (Z)-2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-1-(3-fluor-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-1H-indol-3-karboximidamid

R=3-fluor-4-hidroxifenil R^1 =2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il

R^2 =N-hidroxikarbamimidoil R^3 =H

ES/MS m/z: 379.21 (poz. M + H), 377.29 (neg. M - H); ^1H NMR (acetone- d_6 , 500MHz): 8.37 (d, 1H, J=8.1Hz), 7.34-7.20 (m, 4H), 7.11-6.98 (m, 4H), 2.52 (s, 3H) és 2.01 (s, 3H).

E 269 (Z)-1-(3-fluor-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-2-(2-metil-1H-pirrol-1-il)-1H-indol-3-karboximidamid

R=3-fluor-4-hidroxifenil R^1 =2-metil-1H-pirrol-1-il

R^2 =N-hidroxikarbamimidoil R^3 =H

ES/MS m/z : 365.18 (poz. $M + H$), 363.2 (neg. $M - H$); ^1H NMR (acetone- d_6 , 500MHz): 8.33 (d, 1H, $J=8.1$ Hz), 7.29-7.14 (m, 4H), 7.09-7.04 (m, 2H), 6.92 (dd, 1H, $J=2.8, 1.8$ Hz), 6.10 (t, 1H, $J=3.2$ Hz), 5.90 (m, 1H) és 2.01 (s, 3H).

E 270 1-(3,5-difluor-4-hidroxifenil)-2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-indol-3-karboxamid

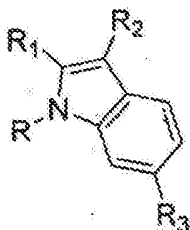
$R=3,5$ -difluor-4-hidroxifenil $R^1=3,5$ -dimetilizoxazol-4-il

R^2 =karbamoil $R^3=H$

ES/MS m/z : 384.2 (poz. $M + H$), 382.3 (neg. $M - H$); ^1H NMR (acetone- d_6 , 500MHz): 8.25 (m, 1H), 7.30-7.25 (m, 3H), 7.10 (széles s, 2H), 2.27 (s, 3H) és 2.11 (s, 3H).

271. példa

[0151] Az alábbi 271. példákat a fenti 3. általános eljárás szerint állítjuk elő. A 271. vegyület előállítására alkalmas szintézisek egyes lépéseit részletesen ismertetik a 2-4, 8, 16, 24 és 38-40. példák.



E 271 (Z)-2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-6-fluor-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-karboximidamid

$R=4$ -hidroxifenil $R1=3,5$ -dimetilizoxazol-4-il

$R2=N$ -hidroxikarbamimidoil $R3=F$

ES/MS m/z : 381.18 (poz. $M + H$), 379.22 ^1H NMR (acetone- d_6 , 500MHz): 8.08 (dd, 1H, $J=8.9, 5.7$ Hz), 7.13 (széles s, 2H), 6.99 (m, 1H), 6.95 (m, 2H), 6.87 (dd, 1H, $J=9.8, 2.3$ Hz), 2.17 (s, 3H) és 2.00 (s, 3H).

Kötési esszé 1: ösztrogén receptor-kötő esszé

[0152] Az ösztrogén receptor ligandum-kötő esszék szcintillációs proximity (SPA) esszéknek vannak tervezve, amelyek triciált ösztradiolt (^3H -E2), és rekombináns módszerrel expresszált ösztrogén receptor-kötő doméneket alkalmaznak. A humán $ER\alpha$ ($ER\alpha$ -LBD, pET-N-AT#1, aa301-595) és $ER\beta$ ($ER\beta$ -LBD, pET-N-AT#1, aa255-530) fehérjék kötő doménjeit *Escherichia coli*-ban (BL21, (DE3), pBirA) állítjuk elő 22 °C-on, 50 μ m biotinnal kiegészített

2xLB táptalajon. Háromórás IPTG (0,55 mM) indukció után a sejteket centrifugálással összegyűjtjük (7300xg, 15 perc), majd a sejttöledéket lefagyasztva -20 °C-on tároljuk. Az ER α és az ER β extrakcióját úgy hajtjuk végre, hogy 5 g sejtet szuszpendálunk 50 ml extrakciós pufferben (50 mM TRISZ, pH=8,0, 100 mM KCl, 4 mM EDTA, 4 mM DDT és 0,1 mM PMSF). A sejtszuszpenziót kétszer átfuttatjuk egy Microfluidizer M-110L berendezésen (Microfluidics), majd 60 percig centrifugáljuk 15.000 g-vel. A felülúszót alikvot részekre osztjuk és -70 °C-on tároljuk.

[0153] Az ER α és ER β kivonatokat esszé-pufferben hígítjuk (18 mM K₂HPO₄, 2 mM KH₂PO₄, 20 mM Na₂MoO₄, 1 mM EDTA, 1 mM TCEP) 1:676 és 1:517 arányban az alfát illetve a bétát. A hígított receptor koncentrációjának 900 fmol/liternek kell lenni. A kivonatokat 1 óra hosszat szobahőmérsékleten előinkubáljuk sztreptavidinnel bevont poliviniltoluol SPA gyöngyökkel (RPNQ0007, GE Healthcare) 0,43 mg/ml koncentrációban.

[0154] A teszt-vegyületeket széles, 157 μ M – 37,5 pM közötti koncentráció-tartományban értékeljük ki. A teszt-vegyület törzsoldatokat 100%-os DMSO-ban kell elkészíteni az esszében való vizsgálathoz szükséges végkoncentráció ötszörösében. A 384 lukas lemez teszt-lukaiban a DMSO mennyisége 20%. A teszt-vegyületekből 18 μ l-es alikvot részeket adunk az esszé-lemezekhez, majd 35 μ l-t az előinkubált receptor/SPA gyöngykeverékből, majd végül 35 μ l 3nM ³H-E2-t adunk hozzá. A lemezeket egy műanyag lezáróval fedjük be, 1 percig centrifugáljuk 1000 per perc fordulatszámmal, majd éjszakán át egy rázón, szobahőmérsékleten ekvilibráljuk. A következő reggelen a lemezeket 5 percig centrifugáljuk 2000 per perc fordulatszámmal, majd egy lemez szcintillációs számlálóval mérjük, azaz például egy PerkinElmer Microbeta 1450 Trilux-on.

[0155] Azokra a vegyületekre, amelyek képesek leszorítani a 3[H]-E2-t a receptorról az IC₅₀ értéket (az a koncentráció, amely ahhoz szükséges, hogy a 3[H]-E2 kötődésének 50%-át gátoljuk) egy nem-lineáris négyparaméteres logisztikus modellel határozzuk meg; $b = ((b_{max} - b_{min}) / (1 + (I / IC_{50})^S)) + b_{min}$, ahol I jelentése a kötést gátló anyag hozzáadott koncentrációja, IC₅₀ jelentése az inhibitor koncentrációja a maximális kötődés felénél, és S jelentése meredekségi faktor. A Microbeta-berendezés generálja az átlagos cpm (beütés per perc) értéket /perc, és korrigálja az egyes detektorok közötti variációkat, ezzel javított cpm értékeket generálva.

Kötési esszé 2: ösztrogén receptor filter-kötési esszé

[0156] A humán ösztrogén receptor béta (hER β -LBD) ligandum-kötő doménjét használjuk egy kompetíciós kötési esszében, a megkötött és a szabad ligandum filteres elválasztásával. Az esszében triciált ösztradiolt (³H-E2) használunk béta-részecskéket emittáló tracerként.

valamint rekombináns módszerrel expresszált humán ösztrogén béta receptor-kötő domént használunk. A humán ER β kötő domén (ER β -LBD, pET-N-AT#1, aa255-530) fehérjét *Escherichia coli*-ban (BL21, (DE3), pBirA)) állítjuk elő 22 °C-on, 50 μ M biotinnal kiegészített 2xLB táptalajban. Háromórás izopropil- β -D-1-tiogalaktopiranozid (0,55 mM) indukció után a sejteket centrifugálással összegyűjtjük (7300xg, 15 perc), majd a sejtüledéket -20 °C-ra fagyasztjuk. A hER β -LBD extrakcióját 5 g, 50 ml extrakciós pufferben (50 mM TRISZ, pH=8,0, 100 mM KCl, 4 mM etiléndiamin-tetraecetsav (EDTA), 4 mM ditiotritol és fenilmetilszulfonil-fluorid (TCEP)) szuszpendált sejtrel hajtjuk végre. A sejtsuszpenziót kétszer átfuttatjuk egy Microfluidizer M-110L berendezésen (Microfluidics), majd 60 percig centrifugáljuk 15.000 g-vel. A felülúszót alikvot részekre osztjuk és -70 °C-on tároljuk. Az ösztrogén receptor kivonatot 1:400 arányban hígítjuk esszé-pufferben (18 mM K₂HPO₄, 2 mM KH₂PO₄, 20 mM Na₂MoO₄, 1 mM EDTA, 1mM TCEP, pH=8,0). A teszt-vegyületeket 2 μ M – 10 pM koncentráció-tartományban értékeljük ki. A teszt-vegyület törzsoldatokat 100%-os DMSO-ban kell elkészíteni az esszében való vizsgálathoz szükséges végkoncentráció ötvenegyszeresében. A 96 lukas lemez teszt-lukaiban a DMSO végső mennyisége 2%. 100 μ l ³H-E2-t adunk az esszé-lemezekhez, majd a teszt-vegyületekből 4 μ l alikvot részt, valamint 100 μ l hígított receptor-kivonatot adunk hozzá. Az esszé-lemezeket éjszakán át +4 °C-on tároljuk. A receptorhoz kötött és a szabad tracet egy üvegszálas szűrőlapon (FILTERMAT B, PerkinElmer) mosó pufferrel (18 mM K₂HPO₄, 2 mM KH₂PO₄, 0,5 mM EDTA) elválasztjuk egy cell harvesteren (TOMTECMACH3, Tomtec). A szűrőket 1 óra hosszat 60 °C-on szárítjuk, majd melegítést alkalmazva egy szcintillációs viasszal (MELTILEX, PerkinElmer) egyesítjük, mielőtt egy lemez béta-számlálón (Wallac Microbeta Trilux 1450-028, PerkinElmer) mérjük. A Trilux berendezés percenkénti átlagos beütési értéket generál cpm, és korrigál az egyes detektorok közötti eltérésekre, így generál javított cpm értékeket (ccpm). Az IC₅₀ értékeket, amelyeket a maximális kötődés és a szigmoid kötési görbe minimális kötési értékei közötti felezőpontként definiálnak, az Xlit szoftver 2.0, vagy későbbi verziójával (IDBS) számítjuk ki, egy négyparaméteres logisztikus modellel; $b = ((b_{max}-b_{min})/(1+(I/IC_{50})^S))+b_{min}$, ahol I jelentése a kötést gátló anyag hozzáadott koncentrációja, IC₅₀ jelentése az inhibitor koncentrációja a maximális kötődés felénél, és S jelentése meredekségi faktor.

Transzaktivációs esszé 1: Transzaktivációs esszé pERE-ALP-pal és humán ösztrogén receptor alfával stabilan transzfektált humán embrionális 293 vese sejtekben

[0157] A pMThER α expressziós vektor tartalmaz egy vad-típusú humán ösztrogén receptor alfa inszertet, amelyből a vezérszekvencia ki van vágva. A pERE-ALP riporter konstrukció tartalmazza a méhlepény alkalikus foszfatáz (ALP) szekretált formájának génjét, valamint a

vitellogenin ösztrogén válasz-elemet (ERE). A humán embrionális 293 vese sejteket két lépésben transzfektáljuk. Először kifejlesztünk egy stabil klónkeveréket, amely a pERE-ALP riporter gén konstrukcióval és a pSV2-Neo-val van transzfektálva. Másodszor a stabil klónkeveréket pMThER α -val és egy pKSV-Hyg rezisztencia vektorral transzfektáljuk a szelekcióhoz. Minden transzekciót Lipofectamine-nal (Invitrogen) hajtunk végre, a szállító javaslatai szerint. A transzaktivációs esszében egy olyan kiválasztott klónt használunk, amely mind a pERE-ALP-ot, mind a pMThER α -t tartalmazza.

[0158] A sejteket egy 384 lukas lemezre oltjuk, lukanként 12,500 sejttel, Ham féle F12 Coon módosítással (fenolvörös nélkül), 10% dextránnal bevont aktívszénnel (DCC) kezelt borjúmagzat szérummal (FBS), 2 mM L-glutaminnal és 50 μ g/ml gentamicinnel. 24 órás inkubálás (37 °C, 5% CO₂) után a beoltó közeget elöntjük és 20 μ l Ham féle F12 Coon módosítással (fenolvörös nélkül), helyettesítjük, amely 1,5% DCC-FCS-t és 2 mM L-glutamint tartalmaz, valamint ki van egészítve 100 E/ml penicillinnel és 100 μ g/ml sztreptomocinnel. A kiválasztott vegyületeket 12 koncentrációban (3,3 pM és 33 μ M között) adjuk a lukakhoz. A vegyületeket 100% dimetilszulfoxidban (DMSO) oldjuk, és az esszében a DMSO végkoncentrációja 0,1%. 72 órás inkubálás (37 °C, 5% CO₂) után a közeg ALP aktivitását kemilumineszcencia esszével vizsgáljuk; a sejtenyészet 10 μ l-es alikvot részét összekeverjük 100 μ l esszé pufferrel (0,1 M dietanolamin, 1 mM MgCl₂) és 0,5 mM dinátrium 3-(4-metoxispiro {1,2-dioxetán-3,2'-(5'-klór)-triciklo [3.3.1.1^{3,7}]dekan}-4-il)fenil foszfáttal (CSPD) (Tropix, Applied Biosystems), majd 20 percig 37 °C-on inkubáljuk, majd 15 percig szobahőmérsékleten tartjuk, mielőtt megmérjük a kemilumineszcenciás fényjelet (egy másodperc per luk) egy Wallac Microbeta Trilux 1450-028 (PerkinElmer) berendezésben. A maximálisan hatékony koncentráció felét (EC₅₀) a koncentráció-válasz adatokra illesztett görbékből számítjuk ki egy négyparaméteres logisztikus modellel az XLfit szoftver 2.0 vagy későbbi verziójában (IDBS).

Transzaktivációs esszé 2: Transzaktivációs esszé pERE2-ALP-pal és humán ösztrogén receptor bétával stabilan transzfektált humán embrionális 293 vese sejtekben

[0159] A pERE2-ALP riporter vektort és a humán ösztrogén receptor bétát (HER β 530) expresszáló stabil HEK293 sejt vonalak (CRL-1573; American Type Culture Collection) generálását a szakirodalomban ismertették [Mol. Pharmacol. 54, 105-112 (1998); Endocrinology 143, 1558-1561 (2002)].

[0160] A sejteket egy 384 lukas lemezre oltjuk, lukanként 12,500 sejttel, Ham féle F12 Coon módosítással (fenolvörös nélkül), 10% dextránnal bevont aktívszénnel (DCC) kezelt borjúmagzat szérummal (FBS), 2 mM L-glutaminnal és 50 μ g/ml gentamicinnel. 24 órás inkubálás (37 °C, 5% CO₂) után a beoltó közeget elöntjük és 20 μ l Ham féle F12 Coon módosítással

(fenolvörös nélkül), helyettesítjük, amely 1,5% DCC-FCS-t és 2 mM L-glutamint tartalmaz, valamint ki van egészítve 100 E/ml penicillinnel és 100 µg/ml sztreptomocinnal. A kiválasztott vegyületeket 12 koncentrációban (3,3 pM és 33 µM között) adjuk a lukakhoz. A vegyületeket 100% dimetilszulfoxidban (DMSO) oldjuk, és az esszében a DMSO végkoncentrációja 0,1%. 72 órás inkubálás (37 °C, 5% CO₂) után a közeg ALP aktivitását kemilumineszcencia esszé-vel vizsgáljuk; a kondicionált közeg 10 µl-es alikvot részét összekeverjük 100 µl esszé pufferral (0,1 M dietanolamin, 1 mM MgCl₂) és 0,5 mM dinátrium 3-(4-metoxispiro [1,2-dioxetán-3,2'-(5'-klór)-triciklo [3.3.1.1^{3,7}]dekan}-4-il)fenil foszfáttal (CSPD) (Tropix, Applied Biosystems), majd 20 percig 37 °C-on inkubáljuk, majd 15 percig szobahőmérsékleten tartjuk, mielőtt megmérjük a kemilumineszcenciás fényjelet (egy másodperc per luk) egy Wallac Microbeta Trilux 1450-028 (PerkinElmer) berendezésben. Az LCPS-ben kifejezett ALP aktivitás közvetlenül arányos a sejtek által expresszált ALP szinttel. A teszt-vegyületek maximálisan hatékony koncentrációjának felét (EC₅₀) a koncentráció-válasz adatokra illesztett görbékkel számítjuk ki egy négyparaméteres logisztikus modellel az XLfit szoftver 2.0 vagy későbbi verziójában (IDBS).

[0161] Az 1-271-es példák az alábbiak közül egyet vagy többet fejeznek ki:

- (i) az ösztrogén receptor α-altípushoz való kötési affinitás az 1-10.000 nM IC₅₀ tartományban, a kötési esszé 1-ben;
- (ii) az ösztrogén receptor β-altípushoz való kötési affinitás az 1-10.000 nM IC₅₀ tartományban, a kötési esszé 1-ben;
- (iii) az ösztrogén receptor α-altípushoz való kötési affinitás az 1-10.000 nM IC₅₀ tartományban, a kötési esszé 2-ben;
- (iv) az ösztrogén receptor β-altípushoz való kötési affinitás az 1-10.000 nM IC₅₀ tartományban, a kötési esszé 2-ben;
- (v) potenciál az 1-10.000 nM EC₅₀ tartományban az ösztrogén receptor α altípusnál a transzaktivációs esszé 1-ben;
- (vi) potenciál az 1-10.000 nM EC₅₀ tartományban az ösztrogén receptor α altípusnál a transzaktivációs esszé 2-ben.

[0162] A találmány előnyben részesített példa-vegyületei azok, amelyek a fent bemutatott IC₅₀ tartományon belül alacsonyabb koncentrációkon mutatnak kötési affinitást az ösztrogén receptor β-altípushoz. Például az 1, 2, 4-6, 11, 23, 39, 42, 43, 46, 49-51, 53, 54, 63, 64, 68, 70, 83, 86, 87, 95, 100, 101, 107, 110, 125, 126, 128, 129, 132-141, 143, 144, 146, 147, 158, 163, 188, 191, 194, 212-217, 219-221, 223, 224, 235, 243 példák vegyületeinek az ösztrogén receptor β-altípushoz viszonyított kötési affinitása az 1-200 nM IC₅₀ tartományban van a kötési esszé 1-ben.

[0163] A találmány előnyben részesített példa-vegyületei azok, amelyek a kötési esszé 1-ben az ösztrogén receptor α -altípussal szemben szelektívek az ösztrogén receptor β -altípusra. Például a 2, 4, 5, 1, 23, 43, 51, 53, 68, 70, 39, 95, 133, 134, 143, 146, 188, 213, 215, 221, 224, 235 példák vegyületei a kötési esszében 50-szeres vagy nagyobb szelektivitást mutatnak az ösztrogén receptor β -altípusra.

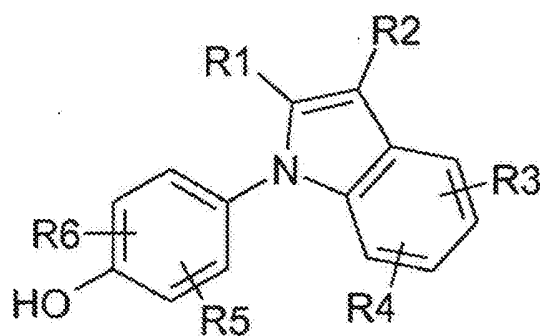
[0164] A találmány előnyben részesített példa-vegyületei azok, amelyek a fent bemutatott EC_{50} tartományon belül az alacsonyabb koncentrációknál mutatnak potenciált az ösztrogén receptor β -altípussal szemben. Például a 11, 14, 39, 41, 42, 7, 68, 163, 176, 187, 188, 191, 194, 220, 221, 223, 235-238, 255, 266, 268, 269, 271 példák vegyületei az 1-50 nM EC_{50} tartományban potenciált mutatnak az ösztrogén receptor béta altípussal szemben a transzaktivációs esszé 2-ben.

[0165] A találmány előnyben részesített példa-vegyületei azok, amelyek a kötési esszé 1-ben és 2-ben az ösztrogén receptor α -altípussal szemben szelektívek az ösztrogén receptor β -altípusra. Például a 11, 14, 41, 42, 44, 221, 235-238, 241, 255, 260, 268, 271 példák vegyületei transzaktivációs esszében 50-szeres vagy nagyobb szelektivitást mutatnak az ösztrogén receptor β -altípusra.

[0166] A találmány különösen előnyben részesített példa-vegyületei azok, amelyek mind kötési affinitást mutatnak az előzőekben bemutatott IC_{50} tartományban az alacsonyabb koncentrációknál az ösztrogén receptor β -altípushoz, mind potenciált mutatnak az előzőekben bemutatott EC_{50} tartományban az alacsonyabb koncentrációknál az ösztrogén receptor β -altípusnál. Például a 11, 39, 42, 68, 163, 188, 191, 194, 220, 221, 223, 235 példák vegyületei a kötési esszé 1-ben az 1-200 nM IC_{50} tartományban kötési affinitást mutatnak az ösztrogén receptor β -altípushoz, valamint a transzaktivációs esszé 2-ben az 1-50 nM EC_{50} tartományban potenciált mutatnak az ösztrogén receptor β -altípussal szemben.

Szabadalmi igénypontok

1. (I) képletű vegyület vagy gyógyászatilag elfogadható észtere, amidja, karbamátja, szolvátja vagy sója, ideértve az ilyen észter, amid vagy karbamát valamely sóját, és egy ilyen észter, amid, karbamát vagy só szolvátját,



(I)

ahol R1 halogénatom, ciano, nitro, OR^A , $N(R^B)_2$, $-C(O)-(1-4 \text{ szénatomos})\text{-alkil}$, $-SO_2-(1-4 \text{ szénatomos})\text{-alkil}$, $(1-6 \text{ szénatomos})\text{-alkil}$, $(2-6 \text{ szénatomos})\text{-alkenil}$, $(2-6 \text{ szénatomos})\text{-alkinil}$, halogén- $(1-6 \text{ szénatomos})\text{-alkil}$, dihalogén- $(1-6 \text{ szénatomos})\text{-alkil}$, trihalogén- $(1-6 \text{ szénatomos})\text{-alkil}$, halogén- $(2-6 \text{ szénatomos})\text{-alkenil}$, dihalogén- $(2-6 \text{ szénatomos})\text{-alkenil}$, trihalogén- $(2-6 \text{ szénatomos})\text{-alkenil}$, ciano- $(1-6 \text{ szénatomos})\text{-alkil}$, $(1-4 \text{ szénatomos})\text{-alkoxi-}(1-6 \text{ szénatomos})\text{-alkil}$, $(3-8 \text{ szénatomos})\text{-cikloalkil}$, $(3-8 \text{ szénatomos})\text{-cikloalkil-}(1-6 \text{ szénatomos})\text{-alkil}$, fenil, benzil, és 5-10 tagú heterociklilcsoportok közül választott, ahol a fenil, benzil vagy heterociklil group szubsztituálatlan vagy 1-3 szubsztituenssel szubsztituált lehet, ahol mind-egyik szubsztituens OR^A , halogénatom, ciano, nitro, $-C(O)-(1-4 \text{ szénatomos})\text{-alkil}$, $(1-6 \text{ szénatomos})\text{-alkil}$, $(2-6 \text{ szénatomos})\text{-alkenil}$, $(2-6 \text{ szénatomos})\text{-alkinil}$, halogén- $(1-6 \text{ szénatomos})\text{-alkil}$, dihalogén- $(1-6 \text{ szénatomos})\text{-alkil}$ és trihalogén- $(1-6 \text{ szénatomos})\text{-alkil}$ csoportok közül választott;

R2 halogénatom, ciano, nitro, OR^A , $N(R^B)_2$, $N(OH)_2$, adott esetben 1-3 halogénatommal szubsztituált $-C(O)-(1-4 \text{ szénatomos})\text{-alkil}$, $-SO_2-(1-4 \text{ szénatomos})\text{-alkil}$, $-C(O)NH-OH$, $-C(NH_2)=N-OH$, $-C(CO_2H)=N-OH$, $-C(NH_2)=NH$, $-C(NH(1-4 \text{ szénatomos})\text{-alkil})=NH$, $-C(O-(1-4 \text{ szénatomos})\text{-alkil})=NH$, $-C(NH_2)=N-NH_2$, $-NH-C(NH_2)=NH$, $-NH-C(O)NH_2$, $-N=C(-NHCH_2CH_2-NH-)$, $-S-CN$, $-S-C(NH_2)=NH$, $-S-C(NH_2)=N-OH$, $-CO_2H$, $-CH_2-CO_2H$, $-CH(OH)CO_2H$, $-C(O)CO_2H$, SO_3H , CH_2SO_3H , $(1-6 \text{ szénatomos})\text{-alkil}$, halogén- $(1-6 \text{ szénatomos})\text{-alkil}$, dihalogén- $(1-6 \text{ szénatomos})\text{-alkil}$, trihalogén- $(1-6 \text{ szénatomos})\text{-alkil}$, ciano- $(1-6 \text{ szénatomos})\text{-alkil}$, $(1-4 \text{ szénatomos})\text{-alkoxi-}(1-6 \text{ szénatomos})\text{-alkil}$, $(2-6 \text{ szénatomos})\text{-alkenil}$, $(2-6 \text{ szénatomos})\text{-alkinil}$, $(3-8 \text{ szénatomos})\text{-cikloalkil}$, $(3-8 \text{ szénatomos})\text{-cikloalkil-}(1-6 \text{ szénatomos})\text{-alkil}$, fenil, benzil és 5-10 tagú heterociklilcsoportok közül választott, ahol a fenil, benzil vagy heterociklil group szubsztituálatlan vagy 1-3 szubsztituenssel szubsztituált lehet, ahol mind-

egyik szubsztituens OR^A , halogénatom, ciano, nitro, (1-6 szénatomos)-alkil, (2-6 szénatomos)-alkenil, (2-6 szénatomos)-alkinil, halogén-(1-6 szénatomos)-alkil, dihalogén-(1-6 szénatomos)-alkil és trihalogén-(1-6 szénatomos)-alkilcsoportok közül választott; azzal a feltétellel, hogy ha R_1 és R_2 közül az egyik halogénatom, a másiknak halogénatomtól eltérőnek kell lennie;

R_3 , R_4 , R_5 és R_6 mindegyike egymástól függetlenül hidrogénatom, OR^A , halogénatom, ciano, nitro, (1-6 szénatomos)-alkil, (2-6 szénatomos)-alkenil, (2-6 szénatomos)-alkinil, halogén-(1-6 szénatomos)-alkil, dihalogén-(1-6 szénatomos)-alkil és trihalogén-(1-6 szénatomos)-alkilcsoport közül választott;

valamennyi R^A egymástól függetlenül selected from the group consisting of hidrogénatom, (1-6 szénatomos)-alkil, (2-6 szénatomos)-alkenil, (2-6 szénatomos)-alkinil, (3-8 szénatomos)-cikloalkil, (3-8 szénatomos)-cikloalkil-(1-6 szénatomos)-alkil, (6-10 szénatomos)-aril és (6-10 szénatomos)-aril-(1-6 szénatomos)-alkilcsoportok közül választott, melyek mindegyike adott esetben 1-3 halogénatommal szubsztituált; és

valamennyi R^B egymástól függetlenül selected from the group consisting of hidrogénatom, (1-6 szénatomos)-alkil, (2-6 szénatomos)-alkenil, (2-6 szénatomos)-alkinil, (3-8 szénatomos)-cikloalkil, (3-8 szénatomos)-cikloalkil-(1-6 szénatomos)-alkil, (6-10 szénatomos)-aril és (6-10 szénatomos)-aril-(1-6 szénatomos)-alkilcsoportok közül választott, melyek mindegyike adott esetben 1-3 halogénatommal szubsztituált;

azzal a feltétellel az (I) képletű vegyület nem

4-[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-2-(3,5-dimetil-izoxazol-4-il)-indol-1-il]-fenol;

1-(4-hidroxi-fenil)-2-(4-metil-imidazol-1-il)-1H-indol-3-karbonitril;

1-(4-hidroxifenil)-2-(1H-pirazol-3-il)-1H-indol-3-karbonitril;

1-(3-klór-4-hidroxi-fenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-3-karbonitril;

1-(4-hidroxi-fenil)-2-prop-1-inil-1H-indol-3-karbonsavamid; vagy

1-(4-hidroxifenil)-2-tiazol-2-il-1H-indol-3-karbonsav.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyület, ahol valamennyi R^A egymástól függetlenül hidrogénatom, (1-4 szénatomos)-alkil, (2-4 szénatomos)-alkenil, (2-4 szénatomos)-alkinil, (3-6 szénatomos)-cikloalkil, fenil és benzilcsoportok, előnyösen hidrogénatom és (1-4 szénatomos)-alkilcsoport közül választott.

3. Az előző igénypontok bármelyike szerinti vegyület, ahol valamennyi R^B egymástól függetlenül hidrogénatom és (1-4 szénatomos)-alkilcsoport közül választott.

4. Az előző igénypontok bármelyike szerinti vegyület, ahol

R1 OR^A, N(R^B)₂, -C(O)-(1-4 szénatomos)-alkil, (1-6 szénatomos)-alkil, (2-6 szénatomos)-alkenil, (2-6 szénatomos)-alkinil, halogén-(1-4 szénatomos)-alkil, dihalogén-(1-4 szénatomos)-alkil, trihalogén-(1-4 szénatomos)-alkil, halogén-(2-4 szénatomos)-alkenil, dihalogén-(2-4 szénatomos)-alkenil, trihalogén-(2-4 szénatomos)-alkenil, fenil, és 5-6 tagú heterociklilcsoport közül választott, ahol a fenil vagy heterociklilcsoport szubsztituátlan vagy 1-3 szubsztituenssel szubsztituált lehet, ahol mindegyik szubsztituens OR^A, halogénatom, ciano, -C(O)-(1-4 szénatomos)-alkil, (1-4 szénatomos)-alkil, (2-4 szénatomos)-alkenil, (2-4 szénatomos)-alkinil, halogén-(1-4 szénatomos)-alkil, dihalogén-(1-4 szénatomos)-alkil és trihalogén-(1-4 szénatomos)-alkilcsoportok közül választott, előnyösen OR^A, N(R^B)₂, -C(O)-(1-4 szénatomos)-alkil, (1-4 szénatomos)-alkil, (2-4 szénatomos)-alkenil, (2-4 szénatomos)-alkinil, fenil, és 5-6 tagú heterociklilcsoport, ahol a fenil vagy heterociklilcsoport szubsztituátlan vagy halogénatom, ciano, (1-4 szénatomos)-alkil, -C(O)-(1-4 szénatomos)-alkil, és OR^A csoportok közül választott szubsztituenssel lehet szubsztituált, ahol R^A hidrogénatom vagy (1-4 szénatomos)-alkilcsoport.

5. Az előző igénypontok bármelyike szerinti vegyület, ahol R2 halogénatom, OR^A, N(R^B)₂, adott esetben 1-3 halogénatommal szubsztituált -C(O)-(1-4 szénatomos)-alkil, -C(NH₂)=N-OH, -CO₂H-CH₂-CO₂H, (1-6 szénatomos)-alkil, (2-6 szénatomos)-alkenil, (2-6 szénatomos)-alkinil, halogén-(1-4 szénatomos)-alkil, dihalogén-(1-4 szénatomos)-alkil, trihalogén-(1-4 szénatomos)-alkil, halogén-(2-4 szénatomos)-alkenil, dihalogén-(2-4 szénatomos)-alkenil, trihalogén-(2-4 szénatomos)-alkenil, fenil, és 5-6 tagú heterociklilcsoportok közül választott, ahol a fenil vagy heterociklilcsoport szubsztituátlan vagy 1-3 szubsztituenssel szubsztituált lehet, ahol mindegyik szubsztituens OR^A, halogénatom, ciano, -C(O)-(1-4 szénatomos)-alkil, (1-4 szénatomos)-alkil, (2-4 szénatomos)-alkenil, (2-4 szénatomos)-alkinil, halogén-(1-4 szénatomos)-alkil, dihalogén-(1-4 szénatomos)-alkil és trihalogén-(1-4 szénatomos)-alkilcsoportok közül választott, előnyösen -C(O)-(1-4 szénatomos)-alkil, -C(NH₂)=N-OH, -CO₂H, -CH₂-CO₂H, (1-4 szénatomos)-alkil, (2-4 szénatomos)-alkenil, (2-4 szénatomos)-alkinil, és 5-6 tagú heterociklilcsoport, ahol a heterociklilcsoport szubsztituátlan vagy 1-3 szubsztituenssel szubsztituált lehet, ahol mindegyik szubsztituens halogénatom, ciano, (1-4 szénatomos)-alkil, -C(O)-(1-4 szénatomos)-alkil, és OR^A csoportok közül választott.

6. Az előző igénypontok bármelyike szerinti vegyület, ahol R3, R4, R5 és R6 egymástól függetlenül hidrogénatom, OR^A, halogénatom, ciano, (1-4 szénatomos)-alkil, halogén-(1-4 szénatomos)-alkil, dihalogén-(1-4 szénatomos)-alkil, és trihalogén-(1-4 szénatomos)-alkilcsoportok közül választott, előnyösen hidrogénatom, OH, halogénatom, ciano, metil, és trifluorometilcsoport.

7. Az 1. igénypont szerinti vegyület, ahol R^1 OR^A , $N(R^B)_2$, $-C(O)-(1-4 \text{ szénatomos})$ -alkil, $-(1-6 \text{ szénatomos})$ -alkil, $(2-6 \text{ szénatomos})$ -alkenil, $(2-6 \text{ szénatomos})$ -alkinil, halogén- $(1-4 \text{ szénatomos})$ -alkil, dihalogén- $(1-4 \text{ szénatomos})$ -alkil, trihalogén- $(1-4 \text{ szénatomos})$ -alkil, halogén- $(2-4 \text{ szénatomos})$ -alkenil, dihalogén- $(2-4 \text{ szénatomos})$ -alkenil, trihalogén- $(2-4 \text{ szénatomos})$ -alkenil, fenil, és 5-6 tagú heterociklilcsoportok közül választott, ahol a fenil vagy heterociklilcsoport szubsztituálatlan vagy a fentiek szerint 1-3 szubsztituenssel szubsztituált lehet, ahol mindegyik szubsztituens OR^A , halogénatom, ciano, $-C(O)-(1-4 \text{ szénatomos})$ -alkil, $(1-4 \text{ szénatomos})$ -alkil, $(2-4 \text{ szénatomos})$ -alkenil, $(2-4 \text{ szénatomos})$ -alkinil, halogén- $(1-4 \text{ szénatomos})$ -alkil, dihalogén- $(1-4 \text{ szénatomos})$ -alkil és trihalogén- $(1-4 \text{ szénatomos})$ -alkilcsoportok közül választott;

R^2 halogénatom, OR^A , $N(R^B)_2$, adott esetben 1-3 halogénatommal szubsztituált $-C(O)-(1-4 \text{ szénatomos})$ -alkil, $-C(NH_2)=N-OH$, $-CO_2H$, $-CH_2-CO_2H$, $(1-6 \text{ szénatomos})$ -alkil, $(2-6 \text{ szénatomos})$ -alkenil, $(2-6 \text{ szénatomos})$ -alkinil, halogén- $(1-4 \text{ szénatomos})$ -alkil, dihalogén- $(1-4 \text{ szénatomos})$ -alkil, trihalogén- $(1-4 \text{ szénatomos})$ -alkil, halogén- $(1-4 \text{ szénatomos})$ -alkenil, dihalogén- $(1-4 \text{ szénatomos})$ -alkenil, trihalogén- $(1-4 \text{ szénatomos})$ -alkenil, fenil, és 5-6 tagú heterociklilcsoportok közül választott, ahol a fenil vagy heterociklilcsoport szubsztituálatlan vagy 1-3 szubsztituenssel szubsztituált lehet, ahol mindegyik szubsztituens OR^A , halogénatom, ciano, $-C(O)-(1-4 \text{ szénatomos})$ -alkil, $(1-4 \text{ szénatomos})$ -alkil, $(2-4 \text{ szénatomos})$ -alkenil, $(2-4 \text{ szénatomos})$ -alkinil, halogén- $(1-4 \text{ szénatomos})$ -alkil, dihalogén- $(1-4 \text{ szénatomos})$ -alkil és trihalogén- $(1-4 \text{ szénatomos})$ -alkilcsoportok közül választott;

R^3 , R^4 , R^5 és R^6 mindegyike egymástól függetlenül hidrogénatom, OR^A , halogénatom, ciano, $(1-4 \text{ szénatomos})$ -alkil, halogén- $(1-4 \text{ szénatomos})$ -alkil, dihalogén- $(1-4 \text{ szénatomos})$ -alkil, és trihalogén- $(1-4 \text{ szénatomos})$ -alkilcsoportok közül választott;

valamennyi R^A egymástól függetlenül hidrogénatom, $(1-4 \text{ szénatomos})$ -alkil, $(2-4 \text{ szénatomos})$ -alkenil, $(2-4 \text{ szénatomos})$ -alkinil, $(3-6 \text{ szénatomos})$ -cikloalkil, fenil és benzilcsoportok közül választott; és

valamennyi R^B egymástól függetlenül hidrogénatom és $(1-4 \text{ szénatomos})$ -alkilcsoport közül választott.

8. A 7. igénypont szerinti vegyület, ahol R^1 OR^A , $N(R^B)_2$, $-C(O)-(1-4 \text{ szénatomos})$ -alkil, $-(1-4 \text{ szénatomos})$ -alkil, $(2-4 \text{ szénatomos})$ -alkenil, $(2-4 \text{ szénatomos})$ -alkinil, fenil, és 5-6 tagú heterociklilcsoportok közül választott, ahol a fenil vagy heterociklilcsoport szubsztituálatlan vagy 1-3 szubsztituenssel szubsztituált lehet, ahol mindegyik szubsztituens halogénatom, ciano, $(1-4 \text{ szénatomos})$ -alkil, $-C(O)-(1-4 \text{ szénatomos})$ -alkil, és OR^A csoportok közül választott;

valamennyi R^A egymástól függetlenül hidrogénatom vagy $(1-4 \text{ szénatomos})$ -alkilcsoport; és

valamennyi R^B egymástól függetlenül hidrogénatom és (1-4 szénatomos)-alkilcsoport közül választott.

9. A 7. vagy 8. igénypont szerinti vegyület, ahol R_2 adott esetben 1-3 halogénatommal szubsztituált $-C(O)-(1-4 \text{ szénatomos})\text{-alkil}$, $-C(NH_2)=N-OH$, $-CO_2H$, $-CH_2-CO_2H$, (1-4 szénatomos)-alkil, (2-4 szénatomos)-alkenil, (2-4 szénatomos)-alkinil, és 5-6 tagú heterociklilcsoportok közül választott, ahol a heterociklilcsoport szubsztituátlan vagy 1-3 szubsztituenssel szubsztituált lehet, ahol mindegyik szubsztituens halogénatom, ciano, $-C(O)-(1-4 \text{ szénatomos})\text{-alkil}$, (1-4 szénatomos)-alkil, (2-4 szénatomos)-alkenil, (2-4 szénatomos)-alkinil, halogén-(1-4 szénatomos)-alkil, dihalogén-(1-4 szénatomos)-alkil és trihalogén-(1-4 szénatomos)-alkilcsoportok és OR^A közül választott, ahol R^A hidrogénatom vagy (1-4 szénatomos)-alkilcsoport, előnyösen R_2 $-C(O)CH_3$, $-C(NH_2)=N-OH$, $-CO_2H$, $-CH_2-CO_2H$, (1-4 szénatomos)-alkil, (2-4 szénatomos)-alkenil, (2-4 szénatomos)-alkinil, és 5-6 tagú heterociklilcsoport, ahol a heterociklilcsoport szubsztituátlan vagy 1-3 szubsztituenssel szubsztituált lehet, ahol mindegyik szubsztituens halogénatom, ciano, (1-4 szénatomos)-alkil, $-C(O)-(1-4 \text{ szénatomos})\text{-alkil}$, és OR^A közül választott, ahol R^A hidrogénatom vagy (1-4 szénatomos)-alkilcsoport.

10. A 7-9. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, ahol R_3 , R_4 , R_5 és R_6 egymástól függetlenül hidrogénatom, OH, halogénatom, ciano, metil, vagy trifluormetilcsoportok közül választott.

11. Az 1. igénypont szerinti vegyület, ahol R_1 5-6 tagú heterociklilcsoport, ahol a heterociklilcsoport 1-3, halogénatom, ciano és (1-4 szénatomos)-alkilcsoport közül választott szubsztituenst tartalmaz; R_2 $-C(O)CH_3$, $-C(NH_2)=N-OH$, $-CO_2H$, és $-CH_2-CO_2H$ csoportok közül választott; és R_3 , R_4 , R_5 és R_6 mindegyike egymástól függetlenül hidrogénatom és halogénatom közül választott.

12. A 11. igénypont szerinti vegyület, melyben R_1 5-tagú heterociklilcsoport, ahol a heterociklilcsoport egymástól függetlenül metil és etilcsoportok közül választott két szubsztituenst tartalmaz; R_2 $-C(NH_2)=N-OH$ csoport; és R_3 , R_4 , R_5 és R_6 mindegyike egymástól függetlenül hidrogénatom és halogénatom közül választott.

13. Az 1. igénypont szerinti vegyületek közül az alábbiak:

2-bróm-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-karbonitril;

1-(4-hidroxi-fenil)-2-tiofen-3-il-1H-indol-3-karbonitril;

2-(3-ciano-fu R^A -2-il)-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-karbonitril;

1-(4-hidroxi-fenil)-2-pirrol-1-il-1H-indol-3-karbonitril;
 2-dimetilamino-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-karbonitril;
 1-(4-hidroxi-fenil)-2-izopropil-1 H-indol-3-karbonitril;
 2-acetil-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-karbonitril;
 2-(3,5-dimetil-izoxazol-4-il)-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-karbonsav;
 1-[1-(4-hidroxi-fenil)-2-fenil-1H-indol-3-il]-etanon;
 1-(4-hidroxi-fenil)-2-fenil-1H-indol-3-karbonsav, amid;
 (Z)-2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-karboximidamid;
 [2-(3,5-dimetil-izoxazol-4-il)-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-il]-karbaminsav terc-butilészter;
 4-[3-amino-2-(3,5-dimetil-izoxazol-4-il)-indol-1-il]-fenol;
 (Z)-2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-7-fluor-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-karboximidamid;
 (Z)-2-(5-klórtiofen-2-il)-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-karboximidamid;
 1-(2,3-difluor-4-hidroxi-fenil)-2-(3,5-dimetil-izoxazol-4-il)-1H-indol-3-karbonitril;
 2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-karbohidrazonamid;
 4-(2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-3-(1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indol-1-il)fenol;
 2-(3,5-dimetil-izoxazol-4-il)-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-karbonsav, metilészter;
 2-(3,5-dimetil-izoxazol-4-il)-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-karbonsav, hidroxiamid;
 4-[2-(3,5-dimetil-izoxazol-4-il)-3-metánszulfonil-indol-1-il]-fenol;
 1-[2-(3,5-dimetil-izoxazol-4-il)-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-il]-2,2,2-trifluor-etanon;
 4-(3-bróm-2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-indol-1-il)fenol;
 2-bróm-5-fluor-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3 -karbonitril;
 (Z)-2-(4-fluorfenoxi)-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-karboximidamid;
 4-(2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-3-nitro-1H-indol-1-il)fenol;
 4-(3-(dihidroxiamino)-2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-indol-1-il)fenol;
 N-(2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-il)acetamid N-(2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-il)metánszulfonamid;
 1-(2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-il)-karbamid;
 4-(2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-3-tiocianato-1H-indol-1-il)fenol;
 (E)-2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-il N'-hidroxikarbamidotioát;
 4-(3-benzil-2-fenil-1H-indol-1-il)fenol;
 2-(2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-il)-2-oxoacetamid;
 (Z)-2-(2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-il)-2-(hidroxilimino)acetamid;
 2-(2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-il)-2-hidroxiaacetamid;
 2-(2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-il)acetamid;
 2-((Z)-but-1-enil)-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-karbonitril;
 1-(4-hidroxi-fenil)-2-(2-metil-prop-1-enil)-1H-indol-3-karbonitril;

1-(2,3-difluor-4-hidroxi-fenil)-2-(2-metil-allil)-1H-indol-3-karbonitril;
 (Z)-2-(5-etil-3-metilizoxazol-4-il)-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-karboximidamid;
 4-(2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-3-fenil-1H-indol-1-il)fenol;
 4-(3-klór-2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-indol-1-il)fenol;
 2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-szulfonamid;
 2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1-(2-fluor-4-hidroxifenil)-1H-indol-3-karboximidamid;
 1-(4-hidroxi-fenil)-2-fenil-1H-indol-3-karbonitril;
 1-(4-hidroxi-fenil)-2-metil-1H-indol-3-karbonitril;
 2-(3-ciano-tiofen-2-il)-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-karbonitril;
 1-(4-hidroxi-fenil)-2-((E)-propenil)-1H-indol-3-karbonitril;
 1-(4-hidroxi-fenil)-2-tiofen-2-il-1H-indol-3-karbonitril;
 2-(3,5-dimetil-izoxazol-4-il)-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-karbonitril;
 1-(4-hidroxi-fenil)-2-piridin-4-il-1H-indol-3-karbonitril;
 1-(4-hidroxi-fenil)-2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-1H-indol-3-karbonitril;
 1-(4-hidroxi-fenil)-2-(3-metil-tiofen-2-il)-1H-indol-3-karbonitril;
 1-(4-hidroxi-fenil)-2-izopropilamino-1H-indol-3-karbonitril;
 2-etilamino-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-karbonitril;
 2-butilamino-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-karbonitril;
 1-(4-hidroxi-fenil)-2-piperidin-1-il-1H-indol-3-karbonitril;
 1-(4-hidroxi-fenil)-2-pirrolidin-1-il-1H-indol-3-karbonitril;
 1-(4-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-1H-indol-3-karbonitril;
 2-Dietilamino-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-karbonitril;
 2-etinil-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-karbonitril;
 1-(4-hidroxi-fenil)-2-vinil-1H-indol-3-karbonitril;
 1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indol-2,3-dikarbonitril;
 1-(4-hidroxi-fenil)-2-prop-1-inil-1H-indol-3-karbonitril;
 1-(4-hidroxi-fenil)-2-piridin-2-il-1H-indol-3-karbonitril;
 1-(4-hidroxi-fenil)-2-(2-metil-allil)-1H-indol-3-karbonitril;
 1-(4-hidroxi-fenil)-2-((Z)-propenil)-1H-indol-3-karbonitril;
 2-(butil-metil-amino)-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-karbonitril;
 1-(4-hidroxi-fenil)-2-((Z)-1-metil-propenil)-1H-indol-3-karbonitril;
 1-(4-hidroxi-fenil)-2-imidazol-1-il-1H-indol-3-karbonitril;
 1-(4-hidroxi-fenil)-2-[1,2,4]triazol-1-il-1H-indol-3-karbonitril;
 2-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-karbonitril;
 1-(4-hidroxi-fenil)-2-pirazol-1-il-1H-indol-3-karbonitril;
 1-(4-hidroxi-fenil)-2-(5-metil-imidazol-1-il)-1H-indol-3-karbonitril;
 1-(4-hidroxi-fenil)-2-(5-metil-pirazol-1-il)-1H-indol-3-karbonitril;

1-(4-hidroxi-fenil)-2-(3-metil-pirazol-1-il)-1H-indol-3-karbonitril;
 1-(4-hidroxi-fenil)-2-tiazol-2-il-1H-indol-3-karbonitril;
 1-(4-hidroxi-fenil)-2-(2-metoxi-tiazol-4-il)-1H-indol-3-karbonitril;
 1-(4-hidroxi-fenil)-2-tiazol-4-il-1H-indol-3-karbonitril;
 1-(4-hidroxi-fenil)-2-(3-metil-but-2-enil)-1H-indol-3-karbonitril;
 2-((E)-but-1-enil)-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-karbonitril;
 1-(4-hidroxi-fenil)-2-(5-metil-tiofen-2-il)-1H-indol-3-karbonitril;
 2-(5-acetil-tiofen-2-il)-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-karbonitril;
 1-(4-hidroxi-fenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-3-karbonitril ;
 2-(5-klór-tiofen-2-il)-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-karbonitril;
 1-(4-hidroxi-fenil)-2-(4-metil-tiofen-3-il)-1H-indol-3-karbonitril;
 1-(4-hidroxi-fenil)-2-(4-metil-tiofen-2-il)-1H-indol-3-karbonitril;
 2-(4-ciano-tiofen-3-il)-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-karbonitril;
 1-(4-hidroxi-fenil)-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-1H-indol-3-karbonitril;
 1-(4-hidroxi-fenil)-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-3-karbonitril;
 2-(2-acetil-pirrol-1-il)-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-karbonitril;
 2-(2-etil-pirrol-1-il)-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-karbonitril;
 2-(2-ciano-pirrol-1-il)-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-karbonitril;
 1-(4-hidroxi-fenil)-2-(2-metil-pirrol-1-il)-1H-indol-3-karbonitril;
 1-(3-klór-5-fluor-4-hidroxi-fenil)-2-fenil-1H-indol-3-karbonitril;
 1-(3-klór-5-fluor-4-hidroxi-fenil)-2-(3-ciano-tiofen-2-il)-1H-indol-3-karbonitril;
 1-(3-klór-5-fluor-4-hidroxi-fenil)-2-(3-ciano-fuRⁿ-2-il)-1H-indol-3-karbonitril;
 2-bróm-1-(3-klór-5-fluor-4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-karbonitril;
 2-bróm-1-(2-fluor-4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-karbonitril;
 1-(2-fluor-4-hidroxi-fenil)-2-fenil-1H-indol-3-karbonitril;
 2-bróm-1-(3-fluor-4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-karbonitril;
 2-bróm-1-(2,3-difluor-4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-karbonitril;
 2-bróm-1-(2,5-difluor-4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-karbonitril;
 2-bróm-1-(3-klór-4-hidroxi-fenil)-1 H-indol-3-karbonitril;
 2-bróm-1-(3,5-difluor-4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-karbonitril;
 1-(3-fluor-4-hidroxi-fenil)-2-fenil-1H-indol-3-karbonitril;
 1-(3,5-difluor-4-hidroxi-fenil)-2-fenil-1H-indol-3-karbonitril;
 1-(3-klór-4-hidroxi-fenil)-2-fenil-1H-indol-3-karbonitril;
 1-(2,3-difluor-4-hidroxi-fenil)-2-fenil-1H-indol-3-karbonitril;
 1-(2,5-difluor-4-hidroxi-fenil)-2-fenil-1H-indol-3-karbonitril;
 1-(3,5-difluor-4-hidroxi-fenil)-2-tiofen-3-il-1H-indol-3-karbonitril;
 1-(3,5-difluor-4-hidroxi-fenil)-2-tiofen-2-il-1H-indol-3-karbonitril;

1-(3,5-difluor-4-hidroxi-fenil)-2-(3,5-dimetil-izoxazol-4-il)-1H-indol-3-karbonitril;
 1-(3,5-difluor-4-hidroxi-fenil)-2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-1H-indol-3-karbonitril;
 1-(3,5-difluor-4-hidroxi-fenil)-2-(3-metil-tiofen-2-il)-1H-indol-3-karbonitril;
 1-(3,5-difluor-4-hidroxi-fenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-3-karbonitril;
 1-(3,5-difluor-4-hidroxi-fenil)-2-piridin-4-il-1H-indol-3-karbonitril;
 1-(3-klór-4-hidroxi-fenil)-2-tiofen-3-il-1H-indol-3-karbonitril;
 1-(3-klór-4-hidroxi-fenil)-2-tiofen-2-il-1H-indol-3-karbonitril;
 1-(3-klór-4-hidroxi-fenil)-2-(3,5-dimetil-izoxazol-4-il)-1H-indol-3-karbonitril;
 1-(3-klór-4-hidroxi-fenil)-2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-1H-indol-3-karbonitril;
 1-(3-klór-4-hidroxi-fenil)-2-(3-metil-tiofen-2-il)-1H-indol-3-karbonitril;
 1-(3-klór-4-hidroxi-fenil)-2-piridin-4-il-1H-indol-3-karbonitril;
 1-(3-fluor-4-hidroxi-fenil)-2-tiofen-3-il-1H-indol-3-karbonitril;
 1-(3-fluor-4-hidroxi-fenil)-2-tiofen-2-il-1H-indol-3-karbonitril;
 2-(3,5-dimetil-izoxazol-4-il)-1-(3-fluor-4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-karbonitril;
 1-(3-fluor-4-hidroxi-fenil)-2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-1H-indol-3-karbonitril;
 1-(3-fluor-4-hidroxi-fenil)-2-(3-metil-tiofen-2-il)-1H-indol-3-karbonitril;
 1-(3-fluor-4-hidroxi-fenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-3-karbonitril;
 1-(3-fluor-4-hidroxi-fenil)-2-piridin-4-il-1H-indol-3-karbonitril;
 2-dimetilamino-1-(2-fluor-4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-karbonitril;
 2-(3,5-dimetil-izoxazol-4-il)-1-(2-fluor-4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-karbonitril;
 1-(3-fluor-4-hidroxi-fenil)-2-((E)-propenil)-1H-indol-3-karbonitril;
 1-(3-fluor-4-hidroxi-fenil)-2-((Z)-propenil)-1H-indol-3-karbonitril;
 1-(2,3-difluor-4-hidroxi-fenil)-2-((Z)-propenil)-1H-indol-3-karbonitril;
 1-(2,3-difluor-4-hidroxi-fenil)-2-vinil-1H-indol-3-karbonitril;
 1-(2,3-difluor-4-hidroxi-fenil)-2-tiofen-3-il-1H-indol-3-karbonitril;
 1-(2,3-difluor-4-hidroxi-fenil)-2-tiofen-2-il-1H-indol-3-karbonitril;
 1-(2,3-difluor-4-hidroxi-fenil)-2-(3-metil-tiofen-2-il)-1H-indol-3-karbonitril;
 1-(2,3-difluor-4-hidroxi-fenil)-2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-1H-indol-3-karbonitril;
 2-(2-acetil-pirrol-1-il)-1-(3-fluor-4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-karbonitril;
 1-(3-fluor-4-hidroxi-fenil)-2-pirrol-1-il-1H-indol-3-karbonitril;
 1-(2,3-difluor-4-hidroxi-fenil)-2-pirrol-1-il-1H-indol-3-karbonitril;
 1-(2,3-difluor-4-hidroxi-fenil)-2-prop-1-enil-1H-indol-3-karbonitril;
 1-(3-fluor-4-hidroxi-fenil)-2-(2-metil-prop-1-enil)-1H-indol-3-karbonitril;
 1-(2,3-difluor-4-hidroxi-fenil)-2-(2-metil-prop-1-enil)-1H-indol-3-karbonitril;
 2-(2-acetil-pirrol-1-il)-1-(2,3-difluor-4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-karbonitril;
 1-(3-fluor-4-hidroxi-fenil)-2-pirazol-1-il-1H-indol-3-karbonitril;
 1-(2,3-difluor-4-hidroxi-fenil)-2-pirazol-1-il-1H-indol-3-karbonitril;

2-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-1-(3-fluor-4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-karbonitril;
 2-(2-etil-pirrol-1-il)-1-(3-fluor-4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-karbonitril;
 2-(2-ciano-pirrol-1-il)-1-(3-fluor-4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-karbonitril;
 1-(3-fluor-4-hidroxi-fenil)-2-(2-metil-pirrol-1-il)-1H-indol-3-karbonitril;
 1-(2,3-difluor-4-hidroxi-fenil)-2-(2-etil-pirrol-1-il)-1H-indol-3-karbonitril;
 2-(2-ciano-pirrol-1-il)-1-(2,3-difluor-4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-karbonitril;
 1-(2,3-difluor-4-hidroxi-fenil)-2-(2-metil-pirrol-1-il)-1H-indol-3-karbonitril;
 1-(2-fluor-4-hidroxi-fenil)-2-pirrol-1-il-1H-indol-3-karbonitril;
 1-(2,3-difluor-4-hidroxifenil)-2-(3-metilbut-2-enil)-1H-indol-3-karbonitril;
 [1-(4-hidroxi-fenil)-2-fenil-1H-indol-3-il]-acetonitril;
 [1-(4-hidroxi-fenil)-2-fenil-1H-indol-3-il]-ecetsav;
 2-[1-(4-hidroxi-fenil)-2-fenil-1H-indol-3-il]-acetamid;
 4-(3-izopropenil-2-fenil-indol-1-il)-fenol;
 4-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-fenil-indol-1-il]-fenol;
 4-(2-fenil-3-tiazol-4-il-indol-1-il)-fenol;
 4-(2-fenil-3-prop-1-inil-indol-1-il)-fenol;
 1-(4-hidroxi-fenil)-2-((E)-propenil)-1H-indol-3-karbonsav, amid;
 1-(4-hidroxi-fenil)-2-(2-metil-prop-1-enil)-1H-indol-3-karbonsav, amid;
 1-(4-hidroxi-fenil)-2-((Z)-1-metil-propenil)-1H-indol-3-karbonsav, amid;
 4-(2-fenil-3-pirazol-1-il-indol-1-il)-fenol;
 4-(3-imidazol-1-il-2-fenil-indol-1-il)-fenol;
 4-[3-(5-metil-pirazol-1-il)-2-fenil-indol-1-il]-fenol;
 2-bróm-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-karbonsav, amid;
 1-(4-hidroxi-fenil)-2-((Z)-3,3,3-trifluor-propenil)-1H-indol-3-karbonitril;
 (Z)-2-bróm-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-karboximidamid;
 (Z)-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-2-(1H-pirrol-1-il)-1H-indol-3-karboximidamid;
 2-(3,5-dimetil-izoxazol-4-il)-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-karbonsav, amid;
 (Z)-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-2-(2-metilprop-1-enil)-1H-indol-3-karboximidamid;
 1-(4-hidroxi-fenil)-2-fenil-1H-indol-3-karbonsav, hidroxiamid;
 (Z)-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-2-fenil-1H-indol-3-karboximidamid;
 1-(4-hidroxi-fenil)-2-pirrol-1-il-1H-indol-3-karbonsav, amid;
 [1-(4-hidroxi-fenil)-2-pirrol-1-il-1H-indol-3-il]-karbaminsav terc-butilészter;
 2-(3,5-dimetil-izoxazol-4-il)-1-(4-hidroxi-fenil)-N-metil-1H-indol-3-karboxamidin;
 metil 2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-karbimidát;
 N-((2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-il)(imino)metil)acetamid;
 2-(5-etil-3-metilizoxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-karboxamid;
 (Z)-2-(2-etil-1H-pirrol-1-il)-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-karboximidamid;

(Z)-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-2-(2-metil-1H-pirrol-1-il)-1H-indol-3-karboximidamid;
 1-(4-hidroxifenil)-2-(2-metil-1H-pirrol-1-il)-1H-indol-3-karboxamid;
 4-(3-klór-2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-indol-1-il)fenol;
 (Z)-2-((Z)-but-2-en-2-il)-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-karboximidamid;
 (Z)-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-2-(5-metil-1H-pirazol-1-il)-1H-indol-3-karboximidamid;
 (Z)-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-2-(4-metiltiofen-3-il)-1H-indol-3-karboximidamid;
 (Z)-2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-karboximidamid;
 (Z)-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-2-fenoxi-1H-indol-3-karboximidamid;
 1-(4-hidroxifenil)-2-fenil-1H-indol-3-karbonsav;
 2-(3,5-dimetil-izoxazol-4-il)-1-(3-fluor-4-hidroxifenil)-1H-indol-3-karbonsav;
 2-(3,5-dimetil-izoxazol-4-il)-1-(2-fluor-4-hidroxifenil)-1H-indol-3-karbonsav;
 1-(2,3-difluor-4-hidroxifenil)-2-(3,5-dimetil-izoxazol-4-il)-1H-indol-3-karbonsav;
 1-(4-hidroxifenil)-2-((Z)-propenil)-1H-indol-3-karbonsav;
 1-(4-hidroxifenil)-2-((E)-propenil)-1H-indol-3-karbonsav;
 1-(4-hidroxifenil)-2-(2-metil-prop-1-enil)-1H-indol-3-karbonsav;
 1-(4-hidroxifenil)-2-(2-metil-allil)-1H-indol-3-karbonsav;
 1-(4-hidroxifenil)-2-((Z)-1-metil-propenil)-1H-indol-3-karbonsav;
 1-(3-fluor-4-hidroxifenil)-2-tiofen-3-il-1H-indol-3-karbonsav;
 1-(3-fluor-4-hidroxifenil)-2-tiofen-2-il-1H-indol-3-karbonsav;
 1-(3-fluor-4-hidroxifenil)-2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-1H-indol-3-karbonsav;
 1-(3-fluor-4-hidroxifenil)-2-(3-metil-tiofen-2-il)-1H-indol-3-karbonsav;
 2-bróm-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-karbonsav;
 1-(4-hidroxifenil)-2-pirrol-1-il-1H-indol-3-karbonsav;
 2,7-dibróm-1-(2,5-difluor-4-hidroxifenil)-1H-indol-3-karbonitril;
 2-bróm-4-fluor-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-karbonitril;
 4-fluor-1-(4-hidroxifenil)-2-pirrol-1-il-1H-indol-3-karbonitril;
 4-fluor-1-(4-hidroxifenil)-2-fenil-1H-indol-3-karbonitril;
 2-(3,5-dimetil-izoxazol-4-il)-4-fluor-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-karbonitril;
 4-fluor-1-(4-hidroxifenil)-2-(2-metil-prop-1-enil)-1H-indol-3-karbonitril;
 5-fluor-1-(4-hidroxifenil)-2-fenil-1H-indol-3-karbonitril;
 2-(3,5-dimetil-izoxazol-4-il)-5-fluor-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-karbonitril;
 5-fluor-1-(4-hidroxifenil)-2-pirrol-1-il-1H-indol-3-karbonitril;
 5-fluor-1-(4-hidroxifenil)-2-(2-metil-prop-1-enil)-1H-indol-3-karbonitril;
 (Z)-2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-5-fluor-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-karboximidamid;
 (Z)-2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-fluor-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-karboximidamid;
 (Z)-5-fluor-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-2-(2-metilprop-1-enil)-1H-indol-3-karboximidamid;
 4-klór-2-(3,5-dimetil-izoxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-karbonitril;

2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4,5-difluor-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-karbonitril;
 2-(4-ciano-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-fluor-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-karbonitril;
 2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-5-fluor-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-karboximidamid;
 2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-5-fluor-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-karboxamid;
 2-bróm-7-fluor-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-karbonitril;
 2-(3,5-dimetil-izoxazol-4-il)-7-fluor-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-karbonitril;
 2-(3,5-dimetil-izoxazol-4-il)-4,7-difluor-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-karbonitril;
 (Z)-2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4,7-difluor-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-karboximidamid;
 1-(2,5-difluor-4-hidroxifenil)-2-(3,5-dimetil-izoxazol-4-il)-1H-indol-3-karbonitril;
 1-(3-bróm-4-hidroxifenil)-2-(2-metilprop-1-enil)-1H-indol-3-karboxamid;
 (Z)-2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1-(2-fluor-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-1H-indol-3-karboximidamid;
 (Z)-1-(2,5-difluor-4-hidroxifenil)-2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-N'-hidroxi-1H-indol-3-karboximidamid;
 (Z)-1-(3,5-difluor-4-hidroxifenil)-2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-N'-hidroxi-1H-indol-3-karboximidamid;
 (Z)-2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1-(3-fluor-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-1H-indol-3-karboximidamid;
 (Z)-1-(3-klór-4-hidroxifenil)-2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-N'-hidroxi-1H-indol-3-karboximidamid;
 2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1-(2-fluor-4-hidroxifenil)-1H-indol-3-karboxamid;
 (Z)-1-(2,3-difluor-4-hidroxifenil)-2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-N'-hidroxi-1H-indol-3-karboximidamid;
 1-(2,3-difluor-4-hidroxifenil)-2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-indol-3-karboxamid;
 1-(2-fluor-4-hidroxifenil)-2-(3-metiltiofen-2-il)-1H-indol-3-karbonitril;
 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(2-fluor-4-hidroxifenil)-1H-indol-3-karbonitril;
 1-(2-fluor-4-hidroxifenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-1H-indol-3-karbonitril;
 1-(2-fluor-4-hidroxifenil)-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-3-karbonitril;
 1-(2-fluor-4-hidroxifenil)-2-(3-(trifluormetil)-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-3-karbonitril;
 (Z)-1-(2-fluor-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-2-(3-metiltiofen-2-il)-1H-indol-3-karboximidamid;
 (Z)-1-(2-fluor-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-1H-indol-3-karboximidamid;
 (Z)-1-(2-fluor-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-3-karboximidamid;
 (Z)-4-fluor-1-(2-fluor-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-1H-indol-3-karboximidamid;
 (Z)-4-fluor-1-(2-fluor-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-3-karboximidamid;
 (Z)-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-4-fluor-1-(2-fluor-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-1H-indol-3-karboximidamid;

(Z)-4-fluor-1-(2-fluor-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-2-(3-metiltiofen-2-il)-1H-indol-3-karboximidamid;

(Z)-2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-fluor-1-(2-fluor-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-1H-indol-3-karboximidamid;

(Z)-1-(2-fluor-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-2-(3-metiltiofen-2-il)-1H-indol-3-karboximidamid;

(Z)-1-(2-fluor-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-1H-indol-3-karboximidamid;

(Z)-1-(2-fluor-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-3-karboximidamid;

(Z)-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(2-fluor-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-1H-indol-3-karboximidamid;

metil 2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1-(2-fluor-4-hidroxifenil)-1H-indol-3-karboximidát;

2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1-(3-fluor-4-hidroxifenil)-1H-indol-3-karboxamid;

1-(2,5-difluor-4-hidroxifenil)-2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-indol-3-karboximidamid;

2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1-(3-fluor-4-hidroxifenil)-1H-indol-3-karboximidamid;

(Z)-1-(3-fluor-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-2-(1H-pirrol-1-il)-1H-indol-3-karboximidamid;

1-(3-fluor-4-hidroxifenil)-2-(1H-pirrol-1-il)-1H-indol-3-karboxamid;

(Z)-1-(2,3-difluor-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-2-(1H-pirrol-1-il)-1H-indol-3-karboximidamid;

1-(2,3-difluor-4-hidroxifenil)-2-(1H-pirrol-1-il)-1H-indol-3-karboxamid;

(Z)-2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-1-(3-fluor-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-1H-indol-3-karboximidamid;

(Z)-1-(3-fluor-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-2-(2-metil-1H-pirrol-1-il)-1H-indol-3-karboximidamid;

1-(3,5-difluor-4-hidroxifenil)-2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-indol-3-karboxamid; és

(Z)-2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-6-fluor-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-karboximidamid;

vagy gyógyászatilag elfogadható észtere, amidja, karbamátja, szolvátja vagy sója, beleértve egy ilyen észter, amid vagy karbamát sóját, és egy ilyen észter, amid, karbamát vagy só szolvátját.

14. Az 1. igénypont szerinti vegyületek közül az alábbiak:

(Z)-2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-karboximidamid;

2-(izobut-1-enil)-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-karbonitril;

4-(2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-3-fenil-1H-indol-1-il)fenol;

1-(4-hidroxifenil)-2-((Z)-propenil)-1H-indol-3-karbonitril;

4-(3-izopropenil-2-fenil-indol-1-il)fenol;

(Z)-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-2-(2-metil-1H-pirrol-1-il)-1H-indol-3-karboximidamid;

(Z)-2-((Z)-but-2-en-2-il)-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-karboximidamid;

(Z)-2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-karboximidamid;

5-fluor-1-(4-hidroxifenil)-2-(2-metil-prop-1-enil)-1H-indol-3-karbonitril;

(Z)-2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-5-fluor-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-karboximidamid;
 (Z)-5-fluor-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-2-(2-metilprop-1-enil)-1H-indol-3-karboximidamid;
 (Z)-2-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1-(2-fluor-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-1H-indol-3-karboximidamid;
 vagy gyógyászatilag elfogadható észtere, amidja, karbamátja, szolvátja vagy sója, beleértve
 egy ilyen észter, amid vagy karbamát sóját, és egy ilyen észter, amid, karbamát vagy só
 szolvátját.

15. Gyógyászati készítmény, mely az 1-14. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet tartalmazza, gyógyszerészetileg elfogadható hordozóanyaggal, és adott esetben egy vagy több további terápiás hatású szerrel kombinálva.

16. Az 1-14. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, gyógyszerként történő alkalmazásra.

17. A 16. igénypont szerinti vegyület csonttritkulás, csonttörések, osteoporosis, porc degeneráció, endometriosis, méh fibroid betegség, höhullámok, emelt LDL koleszterin-szintek, cardiovascularis betegség, kognitív működési zavarok, öregedéssel összefüggő enyhe kognitív zavarok, agyi degeneratív rendellenességek, restenosis, gynecomastia, vascularis simaizomsejt proliferáció, elhízás, inkontinencia, félelem, depresszió, perimenopausalis depresszió, post-partum depresszió, premenstualis szindróma, mániás depresszió, demencia, rögeszmés kényszeres viselkedés, figyelemhiányos rendellenesség, figyelemhiányos hiperaktivitás, alvási zavarok, ingerlékenység, impulzivitás, harag kezelés, hallási zavarok, sclerosis multiplex, Parkinson-kór, Alzheimer-kór, Huntington-kór, amyotrophic lateral sclerosis, gerincvelő sérülés, stroke, autoimmun betegség, gyulladás, IBD, IBS, szexuális zavar, magas vérnyomás, retina-degeneráció, tüdőrák, végbélrák, mellrák, méhrák, prosztatatarák és cholangiocarcinoma közül választott állapotok kezelésében vagy megelőzésében történő alkalmazásra.

Dr. Szentpéteri Ádám
 Szabadalmi Ügyvivő
 SSGK Szabadalmi Ügyvivői Iroda
 H-1062 Budapest, Rózságy Ut. 113.
 Telefon: 461-1000 Fax: 461-1099
 Email: szentpeteri@ssgk.hu