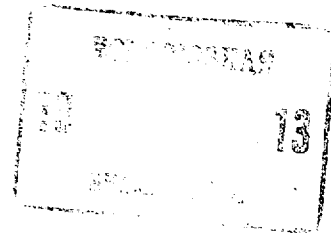


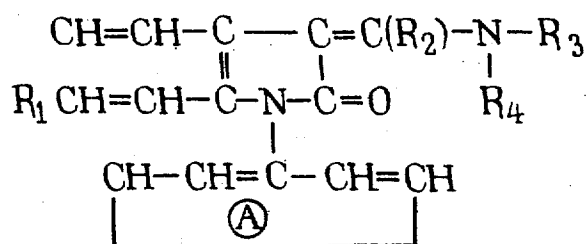


ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР  
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

# ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ



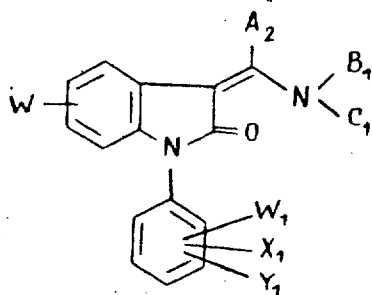
- (21) 3646758/04  
(22) 19.09.83  
(31) 420544  
(32) 20.09.82  
(33) US  
(46) 23.11.86. Бюл. № 43  
(71) Пфайзер Инк. (US)  
(72) Гарри Ральф Говард и Рейнхард Сарджес (US)  
(53) 547.756.07(088.8)  
(56) Патент Бельгии № 849626, кл. C 07 D /A 61 K, 1977.  
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ 1-ФЕНИЛ-2(1Н,3Н)-ИНДОЛОНА  
(57) Изобретение касается гетероциклических соединений, в частности производных 1-фенил-2(1Н,3Н)-индолона общей формулы (I)



где  $\text{R}_1$  - H, Cl,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_2$ -алкоксигруппа;  
 $\text{R}_2$  - H,  $\text{CH}_3$ ;  $\text{R}_3$  - H,  $\text{CH}_3$ ;  $\text{R}_4$  - H,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ ;

когда  $\text{R}_2$  - H,  $\text{CH}_3$ , то  $\text{R}_3$  и  $\text{R}_4$  вместе с азотом - пирролидиновое или морфолиновое кольцо; когда  $\text{R}_2$  и  $\text{R}_3$  вместе 1,4-бутилен, то  $\text{R}_4$  -  $\text{CH}_3$  или  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ ; кольцо А может быть замещено  $\text{R}_5$ ,  $\text{R}_6$ ,  $\text{R}_7$ , которые каждый независимо H,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_2$ -алкокси,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_2$ -алкил,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_2$ -алкилтио, Cl, F,  $\text{CF}_3$ , CN, формил,  $\text{NO}_2$ , ди- $\text{C}_1$ - $\text{C}_2$ -алкилкарбоксамидо- или ди- $\text{C}_1$ - $\text{C}_2$ -алкиламиногруппа, которые как обладающие габазергической активностью могут быть использованы в медицине. Для выявления фармакологической активности получены новые соединения 1. Процесс ведут реакцией соли щелочного металла соответствующего индолона с замещенным фенилбромидом (или иодидом) в присутствии  $\text{Cu}_2\text{Br}_2$  в среде инертного растворителя, например диметилформаида, при 120-130°C 40 ч с последующим вливанием в лед и эфир и отделением экстракта масла, которое после упаривания хроматографируют. Когда необходимо в группу  $\text{N}(\text{R}_3, \text{R}_4)$ , где  $\text{R}_3$  и  $\text{R}_4$  - низ. алкил, ввести другие заместители, то процесс ведут с избытком соответствующего амина в инертном растворителе. Активность 1 по эффективной дозе  $\text{ED}_{50}$  мг/кг живого веса лежит в пределах 6:6-56. 2 табл.

Изобретение относится к области получения новых производных 1-фенил-2-(1Н,3Н)-индолон общей формулы



(II)

где  $A_2$  - Н или  $CH_3$ ;

$B_1$  - Н или  $CH_3$ ;

$C_1$  - Н,  $CH_3$  или  $-CH_2C_6H_5$ ;

или

$A_2$  - Н или  $CH_3$ ;

$B_1$  и  $C_1$ , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пирролидиновое, пиперидиновое или морфолиновое кольцо,

или

$A_2$  и  $B_1$  - вместе означают 1,4-бутилен;

$C_1$  -  $CH_3$  или  $-CH_2C_6H_5$ ;

W - водород,  $C_1-C_2$  - алкоксигруппа, хлор;

$W_1$ ,  $X_1$  и  $Y_1$  каждый независимо друг от друга означают водород,  $C_1-C_2$  - алкокси,  $C_1-C_2$  - алкил или  $C_1-C_2$  - алкилтиогруппу, хлор, фтор, трифторметилгруппу, формил, циано-, нитрогруппы, ди- $C_1-C_2$  - алкилкарбоксамидогруппу, ди- $C_1-C_2$  - алкиламиногруппу, обладающих габаэргической активностью.

Цель изобретения - разработка, на основе известного метода, способа получения новых соединений, обладающих ценным фармакологическим свойством.

**Пример 1.** 1-(3-Метоксифенил)-3-(диметиламинометил)-2-(1Н,3Н)-индолон.

В осушенной над пламенем колбе в атмосфере азота гидрид натрия (50%-ная дисперсия в масле, 0,96 г, 20 ммоль) промывают гексаном, свободным от масла. К смеси добавляют сухой диметилформамид (ДМФ, 50 мл) и 3-(диметиламинометил)-2-(1Н,3Н)-индолон (3,77 г, 20 ммоль) и смесь перемешивают в течение 30 мин (до прекращения выделения газа). К смеси добавляют и-ионданол (9,36 г, 40 ммоль) в 20 мл ДМФ, после чего добавили  $Cu_2Br_2$  (5,74 г, 20 ммоль). Ре-

акционную смесь нагревают при 120-130°C в течение 40 ч, вливают в 300 г льда, перемешивают с 300 мл эфира, отфильтровывают и эфирный слой отделяют, высушивают над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют до масла. Последнее хроматографируют на силикагеле с использованием этилацетата в качестве элюента и целевое соединение сначала выделяют в виде масла, кристаллизуют из эфира. Получают 2,46 г (42%), т.пл. 106-108,5°C (разложение).

Элементный анализ.

Вычислено, %: С 73,45; Н 6,16; N 9,52; m/e 294.

$C_{18}H_{18}N_2O_2$ .

Найдено, %: С 73,83; Н 5,95; N 9,49; m/e 294.

**Пример 2.** 1-(3-Фтор-4-метоксифенил)-3-(диметиламинометил)-2-(1Н,3Н)-индолон.

По методике примера 1 без хроматографии, но с непосредственной кристаллизацией сырого продукта из смеси эфир/пентан, 3-(диметиламинометил)-2-(1Н,3Н)-индолон (3,77 г, 20 ммоль) и 4-бром-2-фторанизола (4,10 г, 20 ммоль) с гидридом натрия (0,96 г 50%-ной дисперсии в масле, 20 ммоль) и  $Cu_2Br_2$  (5,74 г, 20 ммоль) превращены в целевое соединение (0,79 г), т.пл. 113-114°C.

Элементный анализ.

Вычислено, %: С 69,21; Н 5,49; N 8,97; m/e 312.

$C_{18}H_{17}N_2O_2F$ .

Найдено, %: С 69,06; Н 5,55; N 8,95; m/e 312.

**Пример 3.** 1-(3-Трифторметилфенил)-3-(диметиламинометил)-2-(1Н,3Н)-индолон.

По методике примера 2 с использованием аналогичного количества реагентов, но заменяя анизол и-трифторметилфенилбромидом (7,9 мл, 50 ммоль), получают целевой продукт (1,43 г), т.пл. 103-106°C.

Элементный анализ.

Вычислено, %: С 65,05; Н 4,55; N 8,43; m/e 332.

$C_{18}H_{15}N_2OF_3$ .

Найдено, %: С 64,97; Н 4,53; N 8,65; m/e 332.

**Пример 4.** 1-(3-Метилфенил)-3-(диметиламинометил)-2-(1Н,3Н)-индолон.

По методике примера 1 с использованием аналогичного количества реагентов, но заменяя иоданизол н-иодтолуолом (5,1 мл, 40 ммоль), получают целевой продукт. После кристаллизации из смеси эфир/пентан получают 2,1 г продукта, с т.пл. 105-108°C.

Элементный анализ.

Вычислено, %: С 77,67; Н 6,52;  
N 10,07; m/e 278.

$C_{18}H_{16}N_2O$

Найдено, %: С 77,3; Н 6,46;  
N 10,06; m/e 278.

Пример 5. 1-(3-Цианофенил)-3-(диметиламинометил)-2-(1Н, 3Н)-индолон.

По методике примера 1 с использованием аналогичного количества реагентов, но заменяя н-иоданизол на 3-бромбензонитрил и с использованием в качестве элюанта смесь 1:1 гексан : этилацетат в хроматографии, и позволяя продукту кристаллизоваться при стоянии, получают целевой продукт (1,3 г), т.пл. 140-143°C.

Элементный анализ.

Вычислено, %: С 74,72; Н 5,13;  
N 14,52; m/e 289.

$C_{18}H_{15}N_3O$

Найдено, %: С 74,32; Н 5,30;  
N 14,43; m/e 289.

Пример 6. 1-(3-Метилфенил)-3-(1-диметиламиноэтилиден)-2(1Н, 3Н)-индолон.

С применением продолжительности реакции в течение 18 ч при кипячении с обратным холодильником и кристаллизации продукта из гексана после хроматографии, 3-(1-диметиламиноэтилиден)-2(1Н, 3Н)-индолон (4,06 г, 20 ммоль) превращают в целевой продукт (0,45 г), т.пл. 99-96°C.

Элементный анализ.

Вычислено, %: С 78,05; Н 6,90;  
N 9,58, O 5,47; m/e 292.

$C_{19}H_{20}N_2O$

Найдено, %: С 77,85; Н 6,89;  
N 9,57; O 5,69; m/e 292.

Пример 7. 1-(3-Метоксифенил)-3-(1-метил-2-пирролидинилиден)-2(1Н, 3Н)-индолон.

В атмосфере азота 3-(1-метил-2-пирролидинилиден)-2(1Н, 3Н)-индолон (1,0 г, 5 ммоль) добавляют порциями к суспензии гидрида натрия (50%-ная дисперсия в масле, 265 мг, 5,5 ммоль), суспензированной в 50 мл ДМФ, и смесь перемешивают при 25°C в течение 2 ч.

К смеси добавляют  $Cu_2Br_2$  (1,43 г, 5 ммоль) и затем добавляют н-броманизол (1,9 мл, 15 ммоль). Смесь нагревают при 130°C в течение 3,5 дней, охлаждают, вливают в лед с этилацетатом, подщелачивают гидроокисью аммония и отфильтровывают через слой диатомитовой земли. Водный слой отделяют из фильтрата и экстрагируют свежим этилацетатом. Объединенные органические слои вновь промывают водой, сушат над сульфатом магния, обрабатывают активированным углем, выпаривают досуха и остаток перетирают эфиром и отфильтровывают с получением исходного вещества (110 мг). Эфирный фильтрат выпаривают до маслообразного состояния и хроматографируют на силикагеле (75 мл), элюируя хлороформом. Фракции чистого продукта объединяют, выпаривают до маслообразного состояния и кристаллизуют из смеси хлороформ/эфир (320 мг), т.пл. 127-129°C (разложение).

Элементный анализ.

Вычислено, %: С 74,98; Н 6,29;  
N 8,74; m/e 320.

$C_{20}H_{20}O_2N_2$

Найдено, %: С 74,87; Н 6,28;  
N 8,69; m/e 320.

Примеры 1-7 применяют в дальнейшем для получения следующих дополнительных соединений. Перечисление характеристик дается в следующей последовательности: номер примера, наименование продукта, наименование исходных веществ, элюант для хроматографии, растворитель для кристаллизации, выход, температура плавления, С, Н и N микроанализы (рассчитано) найдено.

Пример 8. 1-(3-Хлор-4-метоксифенил)-3-(диметиламинометил)-2(1Н, 3Н)-индолон, 3-(диметиламинометил)-2(1Н, 3Н)-индолон, 3-(диметиламинометил)-2(1Н, 3Н)-индолон/2-хлор-4-иоданизол, этилацетат/гексан, бензол/пентан, 38%, 148-151°C, С (65,75) 66,15; Н (5,21) 5,26; N (8,52) 8,47.

Пример 9. 1-(3-Этилфенил)-3-(диметиламинометил)-2(1Н, 3Н)-индолон, 3-(диметиламинометил)-2(1Н, 3Н)-индолон/3-этилфенил иодид, этилацетат, эфир/пентан, 34%, 112-114°C, С (78,05) 77,75; Н (6,90) 6,88; N (9,58) 9,53.

Пример 10. 1-(3-Хлор-4-метокси-5-метилфенил)-3-(диметиламинометил)-2(1Н,3Н)-индолон, 3-(диметиламинометил)-2(1Н,3Н)-индолон/2-хлор-4-бром-6-метиланизол, 1:1 этилацетат/гексан, эфир/пентан, 33%, 147-150°C, С (66,56) 66,48; Н (5,59) 5,48; N (8,17) 7,91.

Пример 11. 1-(2-Метилпентен)-3-(диметиламинометил)-2(1Н,3Н)-индолон, 3-(диметиламинометил)-2(1Н,3Н)-индолон/2-иодтолуол, этилацетат, гексан и затем эфир, 10%, 105-107°C, С (77,67) 77,23; Н (6,52) 6,44; N (10,07) 10,06.

Пример 12. 1-(4-Метоксифенил)-3-(диметиламинометил)-2(1Н,3Н)-индолон, 3-(диметиламинометил)-2(1Н,3Н)-индолон/4-броманизол, без хроматографии, эфир/пентан, 30%, 136-138°C, С (73,45) 73,49; Н (6,16) 6,20; N (9,52) 9,69.

Пример 13. 1-(2-Хлор-5-трифторметилфенил)-3-(диметиламинометил)-2(1Н,3Н)-индолон, 3-(диметиламинометил)-2(1Н,3Н)-индолон/2-хлор-5-трифторметилфенил иодид, 1:1 этилацетат : гексан, этилацетат/гексан, 14%, 167-165°C; С (58,94) 58,91; Н (3,85) 3,94; N (7,64) 7,57.

Пример 14. 1-(3,5-Дихлорфенил)-3-(диметиламинометил)-2(1Н,3Н)-индолон, 3-(диметиламинометил)-2(1Н,3Н)-индолон/3,5-дихлорфенилиодид, этилацетат, без кристаллизации, 72%, 147-149,5°C; С (61,27) 61,02; Н (4,23) 4,15; N (8,41) 8,57.

Пример 15. 5-Хлор-1-(3-хлорфенил)-3-(диметиламинометил)-2(1Н,3Н)-индолон, 5-хлор-3-(диметиламинометил)-2(1Н,3Н)-индолон/3-хлорфенилбромид, хлороформ, без перекристаллизации, 24%, 165-168°C, С (61,28) 61,34; Н (4,24) 4,26; N (8,40) 8,32.

Пример 16. 1-(2-Нитрофенил)-3-(диметиламинометил)-2(1Н,3Н)-индолон, 3-(диметиламинометил)-2(1Н,3Н)-индолон/н-бромнитробензол, без хроматографирования, эфир, 29%, 213-215°C, С (66,01) 66,04; Н (4,89) 4,91; N (13,59) 13,63.

Пример 17. 1-(3-Бромфенил)-3-(диметиламинометил)-2(1Н,3Н)-индолон, 3-(диметиламинометил)-2(1Н,3Н)-индолон/н-дибромбензол без хроматографии, эфир, 24%, 118-121°C,

С (59,49) 59,56; Н (4,41) 4,16; N (8,16) 8,06.

Пример 18. 1-(2-Хлорфенил)-3-(диметиламинометил)-2(1Н,3Н)-индолон, 3-(диметиламинометил)-2(1Н,3Н)-индолон/О-хлориодбензол, без хроматографии, эфир/пентан, 12%, 169-171°C, С (68,34) 67,95; Н (5,06) 4,30; N (9,38) 9,45.

Пример 19. 1-(2,5-Дихлорфенил)-3-(диметиламинометил)-2(1Н,3Н)-индолон, 3-(диметиламинометил)-2(1Н,3Н)-индолон/2,5-дихлориодбензол, этилацетат, эфир, 19%, 161-163°C, С (61,27) 61,13; Н (4,23) 4,28; N (8,41) 8,40.

Пример 20. 1-(3,4-Дихлорфенил)-3-(диметиламинометил)-2(1Н,3Н)-индолон, 3-(диметиламинометил)-2(1Н,3Н)-индолон/3,4-дихлориодбензол, без хроматографии, эфир, 28%, 149-151°C, С (61,27) 61,10; Н (4,23) 4,21; N (8,41) 8,33.

Пример 21. 1-(3-Нитрофенил)-3-(диметиламинометил)-2(1Н,3Н)-индолон, 3-(диметиламинометил)-2(1Н,3Н)-индолон/н-иодонитробензол, без хроматографии, этилацетат/гексан, 51%, 113-116°C, С (66,01) 65,90; Н (4,89) 4,92; N (13,59) 13,53.

Пример 22. 1-(4-Нитрофенил)-3-(диметиламинометил)-2(1Н,3Н)-индолон, 3-(диметиламинометил)-2(1Н,3Н)-индолон/н-бромнитробензол, без хроматографии, этилацетат/гексан, 6%, 189-192°C, С (64,14) 63,84; Н (5,07) 4,88; N (13,20) 13,18 с 0,5 Н<sub>2</sub>O.

Пример 23. 1-(3-Формилфенил)-3-(диметиламинометил)-2(1Н,3Н)-индолон, 3-(диметиламинометил)-2(1Н,3Н)-индолон/3-иодбензальдегид, этилацетат, эфир, 18%, 120-122°C, С (73,95) 73,76; Н (5,52) 5,66; N (9,59) 9,89.

Пример 24. 1-(3,4-Диметоксифенил)-3-(диметиламинометил)-2(1Н,3Н)-индолон, 3-(диметиламинометил)-2(1Н,3Н)-индолон/3,4-диметоксифенилбромид, без хроматографии, эфир, 6%, 164-167°C, С (70,35) 70,02; Н (6,22) 6,06; N (8,64) 8,69.

Пример 25. 5-Метокси-1-(3-хлорфенил)-3-(диметиламинометил)-2(1Н,3Н)-индолон, 5-метокси-3-(диметиламинометил)-2(1Н,3Н)-индолон/н-хлориодбензол, хлороформ, ме-

танол/эфир, 9%, 128-130°C, С (65,75) 65,27; Н (5,21) 5,19; N (8,52) 8,53.

Пример 26. 1-(3-Диметилкарбамоилфенил)-3-(диметиламинометил)-2(1Н,3Н)-индолон, 3-(диметиламинометил)-2(1Н,3Н)-индолон/м-иодо-N,N-диметилбензамид, 1:1 этилацетат: гексан, толуол/пентан, 24%, 180,5-183°C, С (70,67) 70,95; Н (6,38) 6,18; N (12,36) 12,35 с 0,25 Н<sub>2</sub>O.

Пример 27. 4-Хлор-1-(3-хлорфенил)-3-(диметиламинометил)-2(1Н,3Н)-индолон, 4-хлор-3-(диметиламинометил)-2(1Н,3Н)-индолон/м-хлориодбензол, хлороформ, хлороформ/эфир, 5%, 169-170°C, С (61,28) 60,99; Н (4,23) 4,13; N (8,40) 8,40.

Пример 28. 1-(4-Диметиламинофенил)-3-(диметиламинометил)-2(1Н,3Н)-индолон, 3-(диметиламинометил)-2(1Н,3Н)-индолон/н-бром-N,N-диметиланилин, этилацетат, 32%, 192-195°C, С (74,24) 73,92; Н (6,89) 6,84; N (13,67) 13,99.

Пример 29. 1-(4-Метилфенил)-3-(диметиламинометил)-2(1Н,3Н)-индолон, 3-(диметиламинометил)-2(1Н,3Н)-индолон/н-бромтолуол, этилацетат, бензол/пентан, 23%, 135-137°C, С (77,67) 77,44; Н (6,52) 6,54; N (10,07) 10,29.

Пример 30. 1-(4-Метилтиофенил)-3-(диметиламинометил)-2(1Н,3Н)-индолон, 3-(диметиламинометил)-2(1Н,3Н)-индолон/н-метилтиофенилбромид, этилацетат, этилацетат/пентан, 32%, 144-147°C, С (69,64) 69,45; Н (5,84) 5,88; N (9,03) 8,85.

Пример 31. 6-Хлор-1-(3-хлорфенил)-3-(диметиламинометил)-2(1Н,3Н)-индолон, 6-хлор-3-(диметиламинометил)-2(1Н,3Н)-индолон/м-хлориодбензол, этилацетат, циклогексан, 2%, 128-130°C, С (61,28) 61,07; Н (4,23) 4,25; N (8,40) 8,37.

Пример 32. 7-Хлор-1-(3-хлорфенил)-3-(диметиламинометил)-2(1Н,3Н)-индолон, 7-хлор-3-(диметиламинометил)-2(1Н,3Н)-индолон/м-хлориодбензол, этилацетат, метанол/эфир, 31%, 172-175°C, С (61,28) 61,31; Н (4,23) 4,31; N (8,40) 8,32.

Пример 33. 1-(3-Метил-4-метоксифенил)-3-(диметиламинометил)-2(1Н,3Н)-индолон, 3-(диметиламинометил)-2(1Н,3Н)-индолон/н-бромортометиланизол, этилацетат, бензол/пен-

тан, 18%, 172-174°C, С (74,00) 74,09; Н (6,54) 6,61; N (9,09) 9,08.

Пример 34. 1-(3-Бифенил)-3-(диметиламинометил)-2(1Н,3Н)-индолон, 3-(диметиламинометил)-2(1Н,3Н)-индолон/3-бромбифенил, этилацетат, эфир, 34%, 131-133°C, С (81,15) 81,55; Н (5,92) 5,93; N (8,23) 8,10.

Пример 35. 1-(5-Хлор-2-метоксифенил)-3-(диметиламинометил)-2(1Н,3Н)-индолон, 3-(диметиламинометил)-2(1Н,3Н)-индолон/н-хлорортоброманизол, этилацетат, эфир/бензол, 27%, 161-163°C, С (65,75) 65,39; Н (5,21) 5,09; N (8,52) 8,39.

Пример 36. 1-(3-Изопропил-4-метоксифенил)-3-(диметиламинометил)-2(1Н,3Н)-индолон, 3-(диметиламинометил)-2(1Н,3Н)-индолон/н-бромортоизопропиланизол, этилацетат, эфир/пентан, 7%, 133-136°C, С (74,97) 74,82; Н (7,19) 7,23; N (8,33) 8,10.

Пример 37. 1-(3-Цианофенил)-3-(1-метил-2-пирролидинилиден)-2(1Н,3Н)-индолон, 3-(1-метил-2-пирролидинилиден)-2(1Н,3Н)-индолон/м-бромбензонитрил, хлороформ, эфир/хлороформ, 16%, 172-174°C, С (76,17) 75,86; Н (5,43) 5,19; N (13,32) 13,43.

Пример 38. 1-(3-Диметилкарбамоилфенил)-3-(1-метил-2-пирролидинилиден)-2(1Н,3Н)-индолон, 3-(1-метил-2-пирролидинилиден)-2(1Н,3Н)-индолон/м-иодо-N,N-диметиланилин, хлороформ, эфир/хлороформ, 17%, 170-172°C, С (72,20) 72,22; Н (6,47) 6,38; N (11,48) 11,38 с 0,25 Н<sub>2</sub>O.

Пример 39. 6-Хлор-1-(3-хлорфенил)-3-(1-метил-2-пирролидинилиден)-2(1Н,3Н)-индолон, 6-хлор-3-(1-метил-2-пирролидинилиден)-2(1Н,3Н)-индолон/м-хлориодбензол, хлороформ, эфир/циклогексан, 43%, 103-106°C, С (63,52) 63,54; Н (4,49) 4,57; N (7,80) 7,86.

Пример 40. 1-(4-Хлорфенил)-3-(1-метил-2-пирролидинилиден)-2(1Н,3Н)-индолон, 3-(1-метил-2-пирролидинилиден)-2(1Н,3Н)-индолон/н-хлориодбензол, этилацетат, без перекресталлизации, 48%, 174-176°C, С (70,25) 69,93; Н (5,28) 5,24; N (8,63) 8,52.

Пример 41. 1-(3-Хлорфенил)-3-(1-(н-хлорбензил)-2-пирролидинилиден)-2(1Н,3Н)-индолон, 3-(1-(н-хлорбензил)-2-пирролидинилиден)-2(1Н,3Н)-

индолон/м-хлоридбензол, 1:1 этилацетат : гексан, эфир, 29%, 115-117°C, С (67,57) 67,67; Н (4,76) 4,73; N (6,30) 6,35 для 0,5 Н<sub>2</sub>O.

Пример 42. 1-(4-Метоксифенил)-3-(1-метил-2-пирролидинилиден)-2(1Н,3Н)-индолон, 3-(1-метил-2-пирролидинилиден)-2(1Н,3Н)-индолон/н-броманизол, этилацетат, эфир, 8,7%, 130-132°C, С (74,97) 74,87; Н (6,29) 6,32; N (8,75) 8,73.

Пример 43. 1-(3-Хлорфенил)-3-(пирролидинометил)-2(1Н,3Н)-индолон.

Пирролидин (0,42 мл, 5,0 ммоль) добавляют к раствору целевого соединения примера 3 (0,3 г, 1,0 ммоль) в 10 мл этанола. Смесь перемешивают в течение 3 ч и затем отстаивают в течение 16 ч при 25°C. Реакционную смесь выпаривают досуха в вакууме. Остаток растирают с эфиром и отфильтровывают с промывкой пентаном с получением целевого продукта 0,253 г, т.пл. 108-112°C.

Элементный анализ.

Вычислено, %: С 70,25; Н 5,28; N 8,63; m/e 326/324.

$C_{19}H_{17}N_2OCl$ .

Найдено, %: С 70,50; Н 5,36; N 8,80; m/e 326/324.

Пример 44. 1-(3-Хлорфенил)-3-(морфолинометил)-2(1Н,3Н)-индолон.

Целевой продукт примера 3 (0,3 г, 1,0 ммоль), морфолин (0,45 мл, 5 ммоль) и этанол (10 мл) объединяют и перемешивают в течение 18 ч при 25°C. Затем добавляют дополнительное количество морфолина (2 мл) и смесь кипятят с обратным холодильником в течение 4 ч. Реакционную смесь выпаривают в вакууме с получением маслообразного вещества, хроматографируют на силикагеле (4,5×18 см), элюируя с помощью этилацетата и первоначально выделяя целевой продукт в виде масла, которое кристаллизуют при стоянии в смеси эфир/пентан (0,27 г), т.пл. 130-132,5°C.

Элементный анализ.

Вычислено, %: С 66,96; Н 5,03; N 8,22; m/e 342/340.

$C_{19}H_{17}N_2O_2Cl$ .

Найдено, %: С 66,62; Н 5,07; N 8,32; m/e 342/340.

Пример 45. 1-(3-Хлорфенил)-3-(аминометил)-2(1Н,3Н)-индолон.

1-(3-Хлорфенил)-3-(диметиламинометил)-2(1Н,3Н)-индолон (0,3 г, 1,0 ммоль) перемешивают с 10 мл этанола в течение 3 мин и затем смесь обливают аммиаком в течение 1 ч при 25°C, дополнительно перемешивают 16 ч и концентрируют до маслообразного состояния, которое кристаллизуют при стоянии в вакууме. Перетирание с пентаном приводят к получению очищенного целевого продукта (0,15 г), т.пл. 141-143°C.

Элементный анализ.

Вычислено, %: С 65,46; Н 4,21; N 10,18; m/e 272/270.

$C_{15}H_{17}N_2OCl$  1/4 Н<sub>2</sub>O.

Найдено, %: С 65,22; Н 4,40; N 10,29; m/e 272-270.

Аналогично получают следующие соединения. Перечисление характеристик представлено в следующей последовательности: номер примера, наименование продукта, исходные вещества, элюант в хроматографии, растворитель для кристаллизации, выход, температура плавления, С, Н и N микроанализ (расчитано) найдено.

Пример 46. 1-(3-Хлорфенил)-3-(бензиламинометил)-2(1Н,3Н)-индолон, целевой продукт по примеру 3/бензиламин, без хроматографии, этанол, 90%, 97-99°C, С (73,32) 73,65; Н (4,75) 4,94; N (7,77) 7,98.

Пример 47. 1-(3-Хлорфенил)-3-(метиламинометил)-2(1Н,3Н)-индолон, целевой продукт по примеру 3/метиламин, без хроматографии, этанол, 73%, 151,5-153°C, С (67,49) 67,75; Н (4,60) 4,77; N (9,84) 9,82.

Пример 48. 1-(3-Хлорфенил)-3-метил-Н-бензиламинометил)-2(1Н,3Н)-индолон, целевой продукт по примеру 3/Н-метилбензиламин, этилацетат/гексан, 3%, 118-120°C, С (71,96) 71,70; Н (5,25) 5,22; N (7,30) 7,26 с 0,5 Н<sub>2</sub>O.

Пример 49. 6-Хлор-1-фенил-3-(аминоэтилиден)-2(1Н,3Н)-индолон, первый целевой продукт по примеру 2/аммиак, без хроматографии, этанол, 29%, 170-172,5°C, С (67,49) 67,21; Н (4,60) 4,62; N (9,84) 9,77.

Пример 50. 6-Хлор-1-фенил-3-пирролидиноэтилиден)-2(1Н,3Н)-индолон, первый целевой продукт по примеру 2/пирролидин, этилацетат, эфир/пентан, 28%, 128-121°C, С (70,89) 70,75; Н (5,65) 5,65; N (8,27) 8,32.

Пример 51. 1-(3-Хлорфенил)-3-(пиперидинометилен)-2(1Н,3Н)-индолон, целевой продукт по примеру 3/ пиперидин, этилацетат/гексан, 62%, 153-155°C, С (70,89) 70,49; Н (5,65) 5,72; N (8,27) 8,32.

Пример 52. 1-(3-Хлорфенил)-3-(1-аминоэтилиден)-2(1Н,3Н)-индолон, второй целевой продукт по примеру 2/аммиак, без хроматографии, этанол, 70%, 200-202°C, С (67,49) 67,37; Н (4,60) 4,67; N (9,84) 9,95.

Для исследований габаэргической активности использованы самцы мыши Charles-River линии Swiss CD весом 17-21 г, выдержанные без пищи в течение 18 ч перед испытанием. Соединения применены подкожно или орально в разбавителе, состоящем из 5% этанола, 5% эмульфора 620 и 90% физиологического раствора, который сам по себе служил в качестве контрольной обработки. Соединения были испытаны на шкале доз  $0,5 \times \log_{10}$ , чтобы получить данные для определения  $ED_{50}$  величины. Концентрации растворов варьировали при различных дозах, чтобы получить постоянный инъекционный объем 10 мл/кг. Разделенные на группы мыши были обработаны испытываемыми соединениями и через 1 ч после этого им интраперитонеально ввели 3-меркаптопропионовую кислоту (МПА) при дозе 32 мг/кг, после чего мышей наблюдали непрерывно в течение 10 минут. В не-  
35 обработанных мышцах МПА вызывает конвульсии в течение 4 мин обработки. Защита против конвульсий, вызванных МПА для данной мыши, как было определено, имеет место, если не наблюда-  
40 ют конвульсий в течение 10 мин испытываемого периода времени. В этом испытании соединения формулы (I) показали сильную активность. Например, величины  $ED_{50}$  при подкожном введении  
45 находятся в диапазоне от 6,6 для 1-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-(диметиламинометилен)-2(1Н,3Н)-индолона до 56 мг/кг для других соединений, соответствующих 1-(4-метилфенил)- и  
50 1-(4-метилтиофенил) аналогам. 1-Фенил-3-(диметиламинометилен)-2(1Н,3Н)-индолон и большое число аналогичных соединений не показали активности в этом тесте даже при дозах 100 мг/кг. 55  
Только очень небольшое число соединений продемонстрировали такую активность, например, 1-(3-фтор-4-мет-

оксифенил)-3-(2-пирролидинилен)-2-(1Н,3Н)-индолон, N-метилловый его аналог, и, в особенности, 1-(4-метоксифенил)-3-(1-метил-2-пирролидинилен)-2-(1Н,3Н)-индолон, который показал  $ED_{50}$  3,2-5,6 мг/кг при подкожном введении и 18-32 мг/кг при оральном введении.

Исследования полученных соединений предлагаемого изобретения для борьбы с паранойей отражается по их сильному воздействию *in vivo* на связывание 3Н-флунитразепам. Группам из  
15 пяти мышей описанного типа ввели подкожно 320 мкмоль/кг испытываемого соединения или разбавителя за 1 ч перед внутривенной инъекцией 200 мкг  $^3H$ -FNP. Через 20 мин после инъекции  
20  $^3H$ -FNP мыши были умерщвлены и их мозговое вещество удалили и немедленно заморозили. Каждый мозг быстро взвесили и гомогенизировали в 40 об.  
25 (масса на объем) охлаждаемого льдом 50 мМ трис-HCl pH 7,7 буфера с использованием Brinkman Polytron. Три экземпляра по 1,0 мл образцов отфильтровали через стеклянные фильтры Whatman GF/B под вакуумом и про-  
30 мыли двумя аликвотами по 5 мл буфера, охлаждаемого льдом. Связанный  $^3H$ -FNP измеряли путем добавления фильтров к пузырькам емкостью 10 мл. Aquasol-2 и измеряли радиоактив-  
35 ность. Связанный  $^3H$ -FNP для мышей, обработанных препаратом, рассчитывали как процент от связанного  $^3H$ -FNP для мышей, обработанных только раз-  
40 бавителем. В этом испытании соединения формулы (II) или (III) проявляют усиленное связывание  $^3H$ -FNP, напри-  
45 мер в диапазоне от 126% для 1-(3-хлорфенил)-3-(морфолинометилен)-2(1Н,3Н)-индолона и 1-(3-цианофенил)-3-(1-метил-2-пирролидинилен)-2(1Н,3Н)-индолона, до более чем 250% для  
50 наиболее активных соединений, таких как 1-(3-хлор-4-метоксифенил)-3-(диметиламинометилен)-2(1Н,3Н)-индолон и 1-(3-фтор-4-метокси)-3-(1-метил-2-пирролидинилен)-2-(1Н,3Н)-индолон.

Эффективная доза, ингибирующая 50% меркаптопропионовой кислоты (габаэргическая активность), вызывающая конвульсии у мышей, приведена в табл. 1.

Т а б л и ц а 1

| Соединение<br>по примеру | Подкожное применение,<br>ED <sub>50</sub> , мг/кг |
|--------------------------|---------------------------------------------------|
|--------------------------|---------------------------------------------------|

|    |                       |    |
|----|-----------------------|----|
| 1  | 27,9                  | 5  |
| 2  | 6,6                   |    |
| 3  | 22,2                  | 10 |
| 4  | 14,1                  |    |
| 6  | 17,8                  | 15 |
| 8  | 7,2                   |    |
| 9  | 14,1                  |    |
| 10 | 15,3                  | 20 |
| 11 | 18,0                  |    |
| 12 | 48,2                  | 25 |
| 29 | 56                    |    |
| 30 | 56                    |    |
| 33 | 9,1                   | 30 |
| 43 | 22,2                  |    |
| 52 | (56 на одно животное) | 35 |

Результаты эффекта воздействия в естественных условиях на <sup>3</sup>H-FNP (3H-флонитразепам, эффект связывания) со-единения приведены в табл. 2.

Т а б л и ц а 2

| Соединение<br>по примеру | Связывание <sup>3</sup> H-FNP,<br>% контроля |
|--------------------------|----------------------------------------------|
|--------------------------|----------------------------------------------|

|   |         |    |
|---|---------|----|
| 1 | 2       | 45 |
| 1 | 246     | 50 |
| 2 | 218     |    |
| 3 | 141 (d) |    |
| 4 | 204 (d) | 55 |
| 5 | 221     |    |

Продолжение табл. 2

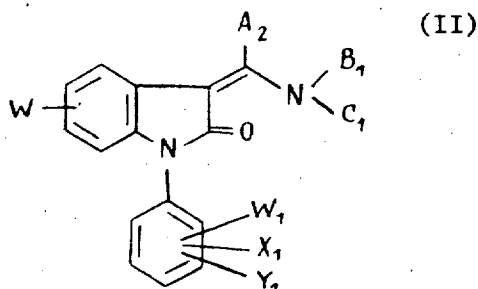
| 1  | 2       |
|----|---------|
| 7  | 243     |
| 8  | 250     |
| 12 | 165     |
| 14 | 166     |
| 16 | 163     |
| 18 | 140     |
| 19 | 162     |
| 20 | 155     |
| 21 | 187     |
| 22 | 145     |
| 24 | 148     |
| 26 | 161     |
| 32 | 190     |
| 35 | 165     |
| 37 | 126     |
| 38 | 172     |
| 39 | 219     |
| 40 | 135     |
| 41 | 160 (b) |
| 45 | 151     |
| 47 | 149     |
| 48 | 145     |
| 50 | 248     |
| 51 | 142     |

П р и м е ч а н и е. b - Процент ингибирования в дозе 100 мк-моль/кг  
d - Процент ингибирования в дозе 178 мк-моль/кг.

Для всех исследованных соединений токсичность не обнаружена.

# Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я 5

Способ получения производных 1-фенил-2(1Н,3Н)-индолона общей формулы



где  $A_2$  - Н или  $CH_3$ ;  
 $B_1$  - Н или  $CH_3$ ;  
 $C_1$  - Н или  $-CH_2C_6H_5$ ;  
 или

$A_2$  - Н или  $CH_3$ ;  
 $B_1$  и  $C_1$ , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пирролидиновое, пиперидиновое или морфолиновое кольцо;

или

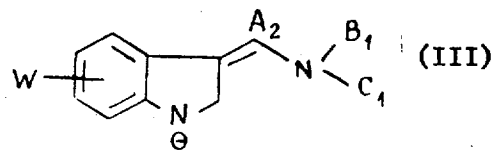
$A_2$  и  $B_1$  - вместе означают 1,4-бутилен;

$C_1$  -  $CH_3$  или  $-CH_2C_6H_5$ ;

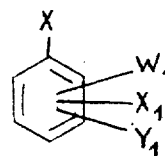
W - водород,  $C_1$ - $C_2$ -алкоксигруппа, хлор;

$W_1$ ,  $X_1$  и  $Y_1$  каждый независимо друг от друга означают водород,  $C_1$ - $C_2$ -алкокси,  $C_1$ - $C_2$ -алкил или  $C_1$ - $C_2$ -алкил-

тиогруппу, хлор, фтор, трифторметил-группу, формил, циано-, нитрогруппы, ди- $C_1$ - $C_2$ -алкилкарбоксамидогруппу, ди- $C_1$ - $C_2$ -алкиламиногруппу, от л и - ч а ю щ и й с я т е м , ч т о с о л ь щ е л о ч н о г о м е т а л л а с о е д и н е н и я о б щ е й ф о р м у л ы



где W,  $A_2$ ,  $B_1$  и  $C_1$  имеют указанные значения, подвергают взаимодействию с фенилгаллоидом общей формулы



где X - иод или бром;

$W_1$ ,  $X_1$  и  $Y_1$  имеют указанные значения;

в присутствии  $Cu_2Br_2$  в среде реакционно-инертного растворителя с последующим выделением целевого продукта или в случае необходимости, когда в

группе  $-N \begin{smallmatrix} B_1 \\ C_1 \end{smallmatrix}$   $B_1$  и  $C_1$  - оба низший алкил, последнюю переводят в другую указанную аминогруппу действием избытка соответствующего амина в реакционно-инертном растворителе.

Составитель И. Бочарова

Редактор Н. Рогулич

Техред Л. Сердюкова

Корректор И. Муска

Заказ 6352/58

Тираж 379

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР

по делам изобретений и открытий

113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-полиграфическое предприятие, г. Ужгород, ул. Проектная, 4