



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 162 463** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) МПК⁷ **C 07 D 209/30, 209/22, 209/24,**
A 61 K 31/405, C 07 F 9/40

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ**

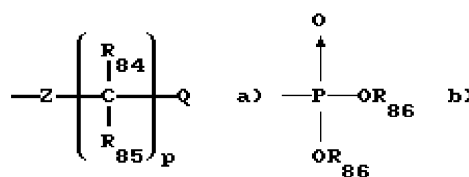
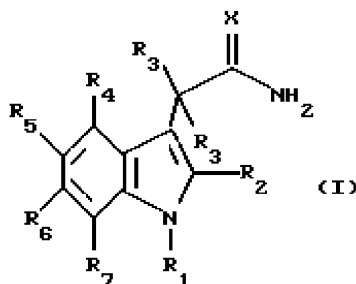
(21), (22) Заявка: 94012930/04, 15.04.1994
(24) Дата начала действия патента: 15.04.1994
(30) Приоритет: 16.04.1993 US 08/048,629
15.03.1994 US 08/208,721
(46) Дата публикации: 27.01.2001
(56) Ссылки: Bull. Soc. Chim. France 962, p.1060
- 1068. US 4874759 A1, 17.10.1989. US
5145845 A1, 08.09.1992. МАШКОВСКИЙ М.Д.
Лекарственные средства. - М.: Медицина,
1972, ч.1, с.72, ч.2, с.165 и 169.
(98) Адрес для переписки:
129010, Москва, ул. Большая Спасская 25,
стр.3, ООО "Городисский и Партнеры",
Лебедевой Н.Г.

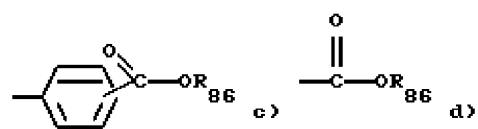
(71) Заявитель:
ЭЛИ ЛИЛЛИ ЭНД КОМПАНИ (US)
(72) Изобретатель: Николас Джеймс БАХ (US),
Роберт Дилейн ДИЛЛАРД (US), Сюзан
Элизабет ДРАХАЙМ (US), Роберт Белл
ХЕРМАНН (US), Ричард Уолтер ШЕВИЦ (US)
(73) Патентообладатель:
ЭЛИ ЛИЛЛИ ЭНД КОМПАНИ (US)

(54) **НОВЫЕ 1Н-ИНДОЛ-3-АЦЕТАМИДЫ КАК ИНГИБИТОРЫ $sPLA_2$ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ
НА ИХ ОСНОВЕ**

(57) Изобретение относится к 1Н-индол-3-ацетидам общей формулы I, где X - кислород; R_1 выбирают из групп (i), (iii), где (i) - C_6-C_{20} -алкил, C_4-C_{12} -циклоалкил; (iii) - $(CH_2)_n-(R_{80})$, где n - 1-8 и R_{80} является группой, указанной в (i); R_2 - водород, галоген, C_1-C_3 -алкил, C_1-C_2 -алкилтио, C_1-C_2 -алкокси; из R_3 каждый независимо - водород или метил; R_4 - R_7 каждый независимо - C_1-C_{10} -алкил, C_2-C_{10} -алкенил, C_3-C_8 -циклоалкил, C_1-C_{10} -алкокси, C_4-C_8 -циклоалкокси, фенокси, галоген, гидроксиль, карбоксиль, $-C(O)O(C_1-C_{10})$ -алкил, гидразид, гидразино, NH_2 , NO_2 , $-C(O)NR_{82}R_{83}$, где R_{82} и R_{83} независимо - водород, C_1-C_{10} -алкил или группа формулы а), где R_{84} и R_{85} независимо - водород, C_1-C_{10} -алкил; p = 1-5; z - связь, -O-, -NH-; Q - $-CON(R_{82}R_{83})$, $-SO_3H$, фенил, группа формул б), в), г), где R_{86} независимо выбирают из водорода, C_1-C_{10} -алкила, и их фармацевтически приемлемым солям, или их эфирам, или амидам. Соединения формулы I обладают ингибирующей активностью в отношении высвобождения жирных кислот,

медируемого $sPLA_2$ фосфолипазой, их используют для приготовления фармацевтической композиции. Описаны промежуточные соединения для получения соединений формулы I. 7 с. и 8 з.п. ф-лы, 2 табл.





RU 2 1 6 2 4 6 3 C 2

RU 1 6 2 4 6 3 C 2



RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 162 463** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **C 07 D 209/30, 209/22,**
209/24, A 61 K 31/405, C 07 F 9/40

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: 94012930/04, 15.04.1994

(24) Effective date for property rights: 15.04.1994

(30) Priority: 16.04.1993 US 08/048,629
15.03.1994 US 08/208,721

(46) Date of publication: 27.01.2001

(98) Mail address:
129010, Moskva, ul. Bol'shaja Spasskaja 25,
str.3, OOO "Gorodisskij i Partnery",
Lebedevoy N.G.

(71) Applicant:
EhLI LILLI EhND KOMPANI (US)

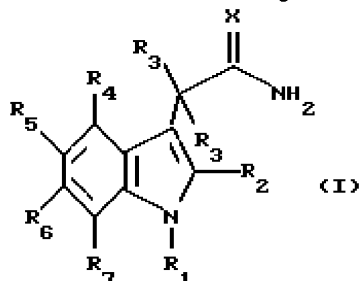
(72) Inventor: Nikolas Dzhejms BAKh (US),
Robert Dilejn DILLARD (US), Sjuzan Ehlizabet
DRAKhAJM (US), Robert Bell KhERMANN
(US), Richard Uolter ShEVITs (US)

(73) Proprietor:
EhLI LILLI EhND KOMPANI (US)

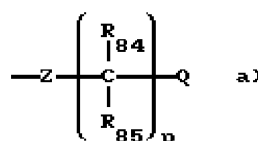
(54) NOVEL 1H-INDOLE-3-ACETAMIDES AS INHIBITORS OF SPLA₂ AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION BASED ON THEREOF

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, pharmacy.
SUBSTANCE: invention relates to 1H-indole-3-acetamides of the general formula (I) where X

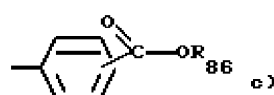
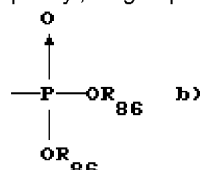


means oxygen atom; R₁ is taken among the group (i), (iii) where: (i) means C₆-C₂₀-alkyl, C₄-C₁₂-cycloalkyl; (iii) means -(CH₂)_n-(R₈₀) where n = 1-8 and R₈₀ is the group indicated in (i); R₂ means hydrogen, halogen atom, C₁-C₃-alkyl, C₁-C₂-alkylthio-, C₁-C₂-alkoxy-group; each of R₃ means independently hydrogen atom or methyl group; R₄, R₅, R₆, R₇ each means independently C₁-C₁₀-alkyl, C₂-C₁₀-alkenyl, C₃-C₈-cycloalkyl, C₁-C₁₀-alkoxy-, C₄-C₈-cycloalkoxy-, phenoxy-group, halogen atom, hydroxy-group, carboxyl, -C(O)O(C₁-C₁₀)-alkyl, hydrazide, hydrazino-group, NH₂, NO₂, -C(O)NR₈₂R₈₃ where R₈₂ and R₈₃ means independently hydrogen atom, C₁-C₁₀-alkyl or the group of the formula: a)



where R₈₄ and

R₈₅ mean independently hydrogen atom, C₁-C₁₀-alkyl; p = 1-5; Z means a bond, -O-, -NH-; Q means -CON(R₈₂R₈₃), -SO₃H, phenyl, group of the formula: b)



is taken independently among hydrogen atom, R₈₆-alkyl and its pharmaceutically acceptable salts, esters or amides. Compounds of the formula (I) show inhibitory activity with respect to fatty acids release mediated by C₁-C₁₀, phospholipase and they can be used for preparing the pharmaceutical composition. Invention describes intermediate compounds used for synthesis of compounds of the formula (I). EFFECT: new compounds indicated

above, valuable pharmacological properties.

15 cl, 2 tbl, 101 ex

RU 2162463 C2

RU 162463 C2

Изобретение касается принципиально новых 1Н-индол-3-ацетамидов, пригодных для ингибирования высвобождения жирных кислот, контролируемого sPLA₂ в условиях, подобных септическому шоку.

Структура и физические свойства фосфолипазы A₂ человека непанкреотического происхождения (называемая здесь sPLA₂) описаны в двух статьях, а именно "Cloning and Recombinant Expression of Phospholipase A₂ Present in Rheumatoid Arthritic Synovial Fluid"; Seilhamer, Jeffrey J.; Pruzanski, Waldemar; Vadas, Peter; Plant, Shelley; Miller, Judy A; Kloss, Jean; Johnson, Lozin R. ; The Journal of Biological Chemistry, Vol. 264, N 10, Issue of April 5, pp. 5335-5338, 1989; и "Structure and Properties of a Human Non-pancreatic Phospholipase A₂"; Kramer, Ruth M.; Hession, Catherine; Johansen, Berit; Hayes, Gretchen; McGray, Paula; Chow, E. Pingchang; Tizard, Richard; Pepinsky, R.Blake; The Journal of Biological Chemistry, Vol. 264, N 10, Issue of April 5, pp. 5768-5775, 1989; раскрытие которых включается здесь ссылками.

Полагают, что sPLA₂ является лимитирующим ферментом в каскаде арахидоновой кислоты, которая гидролизует фосфолипиды мембран. Таким образом, важно получить соединения, которые ингибируют контролируемое sPLA₂ высвобождение жирных кислот (например, арахидоновой кислоты). Такие соединения были бы ценны при общем лечении для индуцирования и/или поддержания высокого уровня sPLA₂ таких случаев, как септический шок, синдрома расстройства дыхания у взрослых, панкреатит, травма, бронхиальная астма, аллергический ринит, ревматический артрит и т.д.

Индолил-3 замещенные соединения, содержащие глиоксиамидную группу, описаны в пат. США 2825734. Этот патент касается способа получения глиоксиамидов 3-(2-амино-1-гидроксиэтил)индол-3-ола.

Пат. США N 3271416 описывает индолил-алифатические кислоты в качестве конечных агентов и промежуточных продуктов. Эти кислоты могут быть -NH₂ замещенными (смотри определение M в пункте 1) и требуют замещения в 5- или 6-положениях азот- или серосодержащими группами.

Пат. США N 2890223 и статья "The Synthesis of Tryptamines Related to Serotonin"; Elliott Shaw, J. Am. Chem. Soc. Vol. 77, 1955 (pp. 4319-4324) описывают различные производные амидов 3-индолуксусной кислоты. Эти соединения применяются для получения 5-(низший алкокси)триптамина и, как установлено, являются полезными в плане их влияния на функцию мозга, контролируемую серотином. Кроме того, статья "Recherches en serie indolique. VI sur tryptamines substitues"; Marc Julia, Jean Igolen, Bull. Soc. Chim. France, 1962, pp. 1060-1068 описывает некоторые индол-3-ацетамиды и их превращение в производные триптамина.

Отдельные соединения типа индолиламидов описаны в литературе пригодными для лечения артрита. Так, пат. США N 3196162, 3242162, 3242163 и 3242193 (смотри с. 3, строки 55-60, пример 56)

описывают индолил алифатические кислоты, их соли, эфиры и амиды. Эти соединения тесно связаны с соединениями типа индометацина, имеют замещенную бензильную группу в 1 положении и вероятно обладают их благотворным действием ингибиторов циклооксигеназы.

Статья "Some Analogs of 1-p-Chlorobenzyl-5-methylindole-3-acetic Acid"; E. Walton, et al., J. Med. Chem. Vol. 11, 1968, pp. 1252-1255 описывает получение изомерного метилового эфира 3-(1-п-хлорбензил-5-метокси-3-метилиндол-2)-пропионовой кислоты.

Статья "2-Aryl-3-Indoleacetamides (FGIN-1): A New Class of Patent and Specific Ligands for the Mitochondrial DBI Receptor (MDR)"; E.Romeo, et al. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics Vol. 262, N 3 (pp. 971-978) описывает 2-арил-3-индолацетамиды, имеющие исследовательское применение на центральной нервной системе млекопитающих.

Рассмотрено получение новых соединений и применение их для лечения болезней, индуцируемых sPLA₂.

Это изобретение является новым использованием класса соединений, известных как 1Н-индол-3-ацетамиды, для ингибирования медируемого sPLA₂ человека высвобождения жирных кислот.

Это изобретение представляет также новый класс 1Н-индол-3-ацетамидов, обладающих сильным и избирательным действием в качестве ингибиторов sPLA₂ человека.

Это изобретение дает также фармацевтические составы, содержащие 1Н-индол-3-ацетамиды.

Это изобретение предлагает также метод предупреждения и лечения септического шока с использованием 1Н-индол-3-ацетамидов.

Определения:

1Н-индол-3-ацетамиды изобретения употребляют некоторые определяющие понятия, например следующие:

Понятие "алкил" само по себе или как часть другого заместителя означает, если особо не указано, прямую или разветвленную цепочку моновалентного углеводородного радикала, например, метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, третичный бутил, изобутил, втор.бутил, н-пентил и н-гексил.

Понятие "алкенил", употребляемое одно или в комбинации с другими понятиями, означает прямую цепочку или разветвленную моновалентную углеводородную группу, имеющую установленное количество атомов углерода, примерами являются такие группы, как винил, пропенил, кротоноил, изопентенил и различные изомеры бутенила.

Термин "галоген" означает фтор, хлор, бром или йод.

Термин "гетероциклический радикал" относится к радикалам моноциклических или полициклических, насыщенных или ненасыщенных, замещенных или незамещенных гетероциклических колец, имеющих 5-14 атомов и содержащих от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода или серы. Типичными гетероциклическими радикалами являются пирролил, фуранил,

тиофенил, пиразолил, имидазолил, фенилимидазолил, триазолил, изоксазолил, оксазолил, тиазолил, тиадиазолил, индолил, карбазолил, норхарманил, азаиндолил, бензофуранил, дибензофуранил, тианафтенил, дибензотиофенил, индазолил, имидазо(1,2-А)пиридилил, бензотриазолил, антранилил, 1,2-бензоксазолил, бензоксазолил, бензотиазолил, пуририл, пиридилил, дипиридилил, фенилпиридилил, бензилпиридилил, пиримидинил, фенилпиримидинил, пиразинил, 1,3,5-триазилил, хинолинил, фталазинил, хиназолинил, хиноксалинил.

Термин "карбоциклический радикал" относится к радикалам насыщенных или ненасыщенных, замещенных или незамещенных 5-14-членных органических колец, которые состоят исключительно из атомов углерода. Типичными карбоциклическими радикалами являются циклоалкил, циклоалкенил, фенил, нафтил, норборнанил, бициклогептадиенил, толуил, ксиленил, бифенил, инденил, аценафтиленил и антраценил.

Понятие "немешающий заместитель" относится к заместителям, пригодным для замещения по положениям 4, 5, 6 и/или 7 индольного кольца (как представлено ниже в формуле I) и к радикал(ам), пригодным для замещения по гетероциклическому или карбоциклическому радикалам, которые показаны выше. Примерами таких радикалов являются C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ алкенил, C₁-C₆ алкинил, C₇-C₁₂ аралкил, C₇-C₁₂ алкарил, C₃-C₈ циклоалкил, C₃-C₈ циклоалкенил, фенил, толуил, ксиленил, бифенил, C₁-C₆ алкоксил, C₁-C₆ алкенилокси, C₁-C₆ алкинилокси, C₂-C₁₂ алкоксиалкил, C₂-C₁₂ алкоксиалкилокси, C₂-C₁₂ алкилкарбонил, C₂-C₁₂ алкилкарбониламино, C₂-C₁₂ алкоксиамино, C₂-C₁₂ алкоксиаминокарбонил, C₂-C₁₂ алкиламино, C₁-C₆ алкилтио, C₂-C₁₂ алкилтиокарбонил, C₁-C₆ алкилсульфинил, C₁-C₆ алкилсульфонил, C₁-C₆ галогеналкоксил, C₁-C₆ галогеналкилсульфонил, C₁-C₆ гидроксиалкил, -C(O)O(C₁-C₆ алкил), -(CH₂)_n-O-(C₁-C₆ алкил), бензилокси, фенокси, фенилтио, (-CONHSO₂R), -CHO, amino, амидино, бром, карбамил, карбоксил, -(CH₂)_n-CO₂H, хлор, циано, цианогуанидинил, фтор, гуанидино, гидразид, гидразино, гидразидо, гидроксил, гидроксиамино, йод, нитро, фосфоно, -SO₃H, тиоацеталь, тиокарбонил, трифторметил и C₁-C₆ карбонил; где n = 1-8.

Термин "амин" включает первичные, вторичные и третичные амины.

Термин "гидрокарбил" означает органическую группу, содержащую только углерод и водород.

Понятие "кислотная группа" означает органическую группу, которая присоединяется к индольному кольцу через соединительный атом, действует как донор протонов, способный связывать водород. Примерами кислотных групп являются: -5-тетразолил, -SO₃H,

5

10

15

20

25

30

35

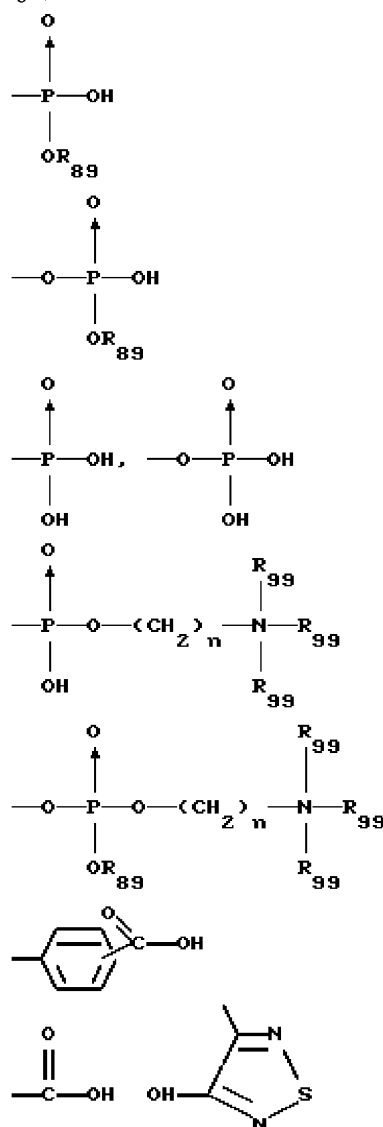
40

45

50

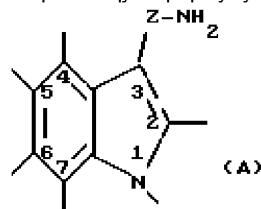
55

60

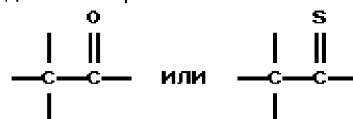


где n = 1-8, R₈₉ - металл или C₁-C₁₀ алкил и R₉₉ - водород или C₁-C₁₀ алкил.

Соединения изобретения, обладающие способностью ингибировать sPLA₂ человека посредством высвобождения жирных кислот, выбираются из "1H-индол-3-ацетамидов", имеющих общую формулу (A):



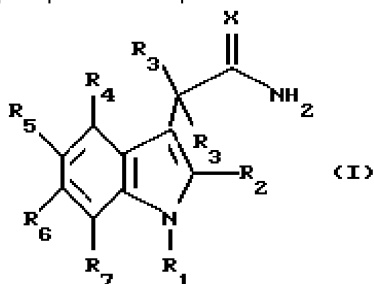
где Z - бивалентный органический радикал, представляющий собой:



и незамещенные положения индольного кольца могут включать независимо водород или немешающий заместитель. Индольный

атом азота формулы (A) предпочтительно замещается $-(CH_2)_{1-8}$ - (карбоциклический радикал) лом или $-(CH_2)_{1-8}$ - (гетероциклический радикал).

Предпочтительным классом соединений согласно этому изобретению являются соединения, имеющие в качестве заместителя у индольного атома азота арил, алкил, галогеналкил, алкенил или алкинил группы и в положении 2 индольного кольца (примыкающем к индольному азоту) относительно короткую группу (вплоть до приблизительно 3 атомов углерода или аналогичную). Также 1Н-индол-3-ацетамиды выражаются формулой (I) и их фармацевтически приемлемые соли:



где X - кислород или сера;

R₁ выбирается из групп (i), (ii) и (iii), где:

(i) - C₆-C₂₀ алкил, C₆-C₂₀ алкенил, C₆-C₂₀ алкинил, C₆-C₂₀ галогеналкил, C₄-C₁₂ циклоалкил;

(ii) - выбирается из групп: фенил, нафтил, инденил, бифенил, каждая из групп является замещенной или незамещенной заместителями галогеном, -CN, -CHO, -OH, нитро, -SH, C₁-C₁₀ алкоксил, C₁-C₁₀ алкил, карбоксил, amino или гидроксиамино;

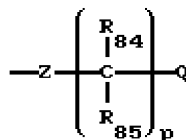
(iii) $-(CH_2)_n-(R_{80})$, или $-(NH)-(R_{81})$, где n - 1-8 и R₈₀ является группой, значения которой перечислены в (i), и R₈₁ выбирается из групп, перечисленных в (i) или (ii);

R₂ - водород, галоген, C₁-C₃ алкил, этенил, циклопропил, C₁-C₂ алкилтио, C₁-C₂ алкокси, -CHO или -CN;

каждый R₃ независимо друг от друга является водородом, галогеном или метилом;

R₄, R₅, R₆ и R₇ каждый независимо друг от друга является водородом, C₁-C₁₀ алкилом, C₁-C₁₀ алкенилом, C₁-C₁₀ алкинилом, C₃-C₈ циклоалкилом, арилом, аралкилом или любые две смежные гидрокарбильные группы в серии R₄, R₅, R₆ и R₇ соединяются с атомами углеводорода кольца, к которым они присоединены, с образованием 5- или 6-членного и замещенного или незамещенного углеводородного кольца; или это - C₁-C₁₀ галогеналкил, C₁-C₁₀ алкокси, C₁-C₁₀ галогеналкокси, C₄-C₈ циклоалкокси, фенокси, галоген, гидроксил, карбоксил, -H, -CN, C₁-C₁₀ алкилтио, арилтио, тиацеталь, -C(O)O(C₁-C₁₀ алкил), гидразид, гидразино, гидразида, -NH₂, -NO₂, -NR₈₂R₈₃ и -C(O)NR₈₂R₈₃, где R₈₂ и R₈₃ - независимо друг от друга водород, C₁-C₁₀ алкил, C₁-C₁₀ гидроксиалкил или R₈₂ и R₈₃ вместе с атомом N образуют 5- или 8-членное гетероциклическое кольцо; или это группа

формулы:

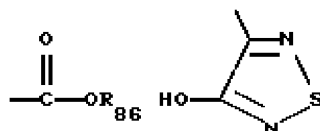
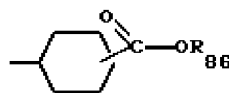
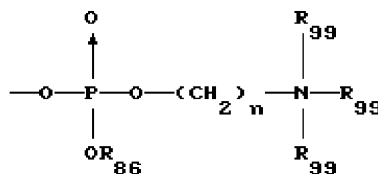
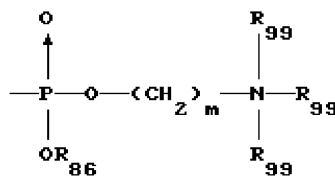
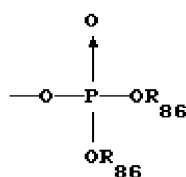
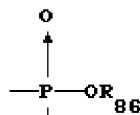


где R₈₄ и R₈₅ - каждый независимо друг от друга выбираются из водорода, C₁-C₁₀ алкила, гидроксила, или R₈₄ и R₈₅ вместе являются группой =O;

p = 1-5,

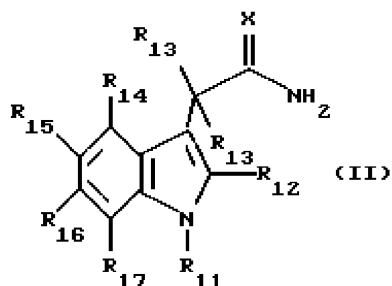
Z - связь, -O-, -N(C₁-C₁₀ алкил)-, -NH, или -S-;

Q - -CON(R₈₂R₈₃), -5-тетразолил, -SO₃H;



где n = 1-8, R₈₆ - независимо друг от друга выбираются из группы водород, металл или C₁-C₁₀ алкил, R₉₉ - водород или C₁-C₁₀ алкил.

Другим предпочтительным классом индолов, соответствующих этому изобретению, являются соединения, содержащие алкил, арил или бензил группы или их производные в положении азота индольного кольца. Такие 1Н-индол-3-ацетамиды выражаются формулой (II) и их фармацевтически приемлемые соли:



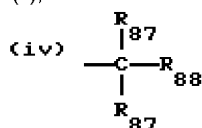
где X - кислород или сера;

R₁₁ выбирают из групп (i), (ii), (iii) и (iv), где:

(i) - C₆-C₂₀ алкил, C₆-C₂₀ алкенил, C₆-C₂₀ алкинил, C₆-C₂₀ галогеналкил, C₄-C₁₂ циклоалкил или

(ii) - арил, замещенный арил заместителями: галоген, нитро, -CN, -CHO, -OH, -SH, C₁-C₁₀ алкил, C₁-C₁₀ алкилтио, C₁-C₁₀ алкоксил, карбоксил, amino, гидроксиамино; или

(iii) - -(CH₂)_n-(R₈₀), -(NH)-(R₈₁), где n - 1-8, R₈₀ - группы, перечисленные в (i), R₈₁ выбирают из групп, перечисленных в (i) или (ii);



где R₈₇ - водород, C₁-C₁₀ алкил и R₈₈ выбирают из групп: фенил, нафтил, инденил и бифенил, замещенных или незамещенных галогеном, -CN, -CHO, -OH, -SH, C₁-C₁₀ алкилтио, C₁-C₁₀ алкоксил, фенилом, нитро, C₁-C₁₀ алкилом, C₁-C₁₀ галогеналкилом, карбоксил, amino, гидроксиамино; или замещенный или незамещенный 5-8-членный гетероциклический остаток;

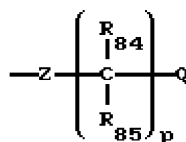
R₁₂ - галоген, C₁-C₂ алкилтио, C₁-C₂ алкокси;

каждый из R₁₃ независимо друг от друга водород, галоген, метил;

R₁₄, R₁₅, R₁₆ и R₁₇ - каждый независимо друг от друга водород, C₁-C₁₀ алкил, C₁-C₁₀ алкенил, C₁-C₁₀ алкинил, C₃-C₈ циклоалкил, арил, алкил или любые две смежные гидрокарбильные группы в серии R₁₄, R₁₅, R₁₆ и R₁₇ соединяются с атомами углерода кольца, к которым они присоединены, с образованием 5- или 6-членного замещенного или незамещенного карбоциклического кольца; или

C₁-C₁₀ галогеналкил, C₁-C₁₀ алкокси, C₁-C₁₀ галогеналкокси, C₄-C₈ циклоалкокси, фенокси, галогенгидрокси, карбоксил, -SH, -CN, C₁-C₁₀ алкилтио, арилтио, тиацеталь, -C(O)O(C₁-C₁₀ алкил), гидразид, гидразино, гидразида, -NH₂, -NO₂, -NR₈₂R₈₃,

-C(O)NR₈₂R₈₃, где R₈₂ и R₈₃ - независимо друг от друга водород, C₁-C₁₀ алкил, C₁-C₁₀ гидроксиалкил, или вместе в атомом NR₈₂ и R₈₃ образуют 5-8-членное гетероциклическое кольцо: или группа, имеющая формулу:

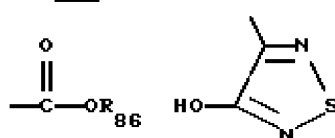
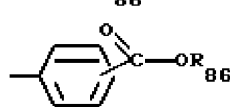
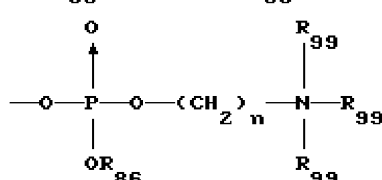
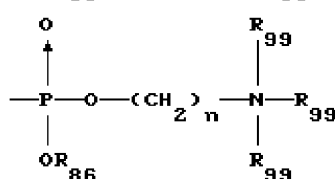
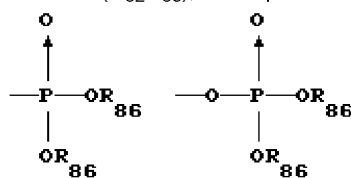


где R₈₄ и R₈₅ - каждый независимо друг от друга выбирают из водорода, C₁-C₁₀ алкил, гидроксил; R₈₄ и R₈₅ вместе являются -O;

p = 1-5,

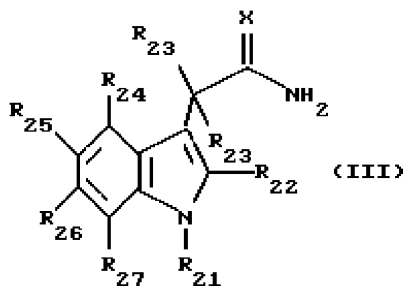
Z - связь, -O-, -N(C₁-C₁₀ алкил)-, -NH-, -S-;

Q - CON(R₈₂R₈₃), -5-тетразолил, -SO₃H,



где n = 1-8, R₈₆ - независимо друг от друга выбирают из водорода, металла или C₁-C₁₀ алкила, R₉₉ выбирают из водорода или C₁-C₁₀ алкила.

Другой предпочтительной группой индолов являются соединения, содержащие два ключевых заместителя, а именно, (1) кислотную группу в одном или двух положениях 4 или 5 (то есть R₂₄ и R₂₅), перечисленные в формуле (III), и (2) бензильную или замещенную бензильную группу по атому азота индольного кольца. Такие 1H-индол-3-ацетамиды выражаются формулой (III) и их фармацевтически приемлемые соли:



где X - кислород или сера;

R₂₁ - -(CH₂)_n-(R₈₀) или -(NH)-(R₈₀), где n = 1-8, R₈₀ - арил, арил, замещенный C₁-C₁₀ алкилом, C₁-C₁₀ алкенилом, C₁-C₁₀ алкинилом, C₁-C₁₀ галогеналкилом,

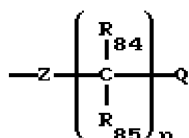
C₄-C₁₂ циклоалкилом,
C₁-C₁₀ гидроксиалкилом, карбоксилем,
галогеном, -CN, -CHO, -OH, -SH,
C₁-C₁₀ алкилтио, C₁-C₁₀ алкоксилем,
карбоксилем, амино или гидроксиамино, или
замещенный или незамещенный 5-8-членный
гетероциклический остаток;

R₂₂ - водород, галоген, C₁-C₃ алкил,
этилен, циклопропил, C₁-C₂ алкилтио,
C₁-C₂ алкокси, -CHO, -CN;

каждый R₂₃ независимо друг от друга -
водород, галоген, метил;

R₂₄ и R₂₅ выбирается каждый независимо
друг от друга из (а) и (b), где:

(а) - водород, галоген, алкил, алкокси и
(b) - группа формулы:



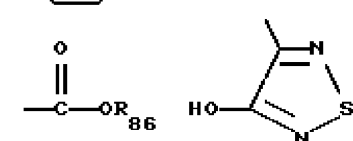
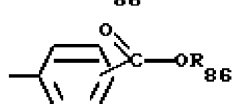
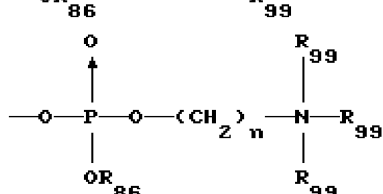
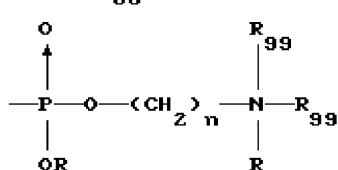
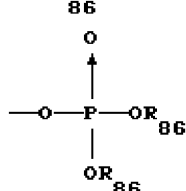
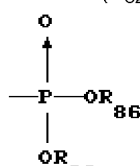
при условии, что по крайней мере один из
R₂₄ и R₂₅ может быть выбран из (b) и где:

R₈₄ и R₈₅ каждый независимо выбирается
из водорода, C₁-C₁₀ алкила, гидрокси, или
R₈₄ и R₈₅ образуют вместе =O;

p = 1-5,

Z - связь, -O-, -N(C₁-C₁₀ алкил)-, -NH- или
-S-; и

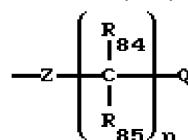
Q - -CON(R₈₂R₈₃), -5-тетразолил, -SO₃H



где n = 1-8, R₈₆ независимо друг от друга
выбираются из водорода, металла или
C₁-C₁₀ алкила и R₉₉ выбирается из водорода

или C₁-C₁₀ алкила;

R₂₆ и R₂₇ каждый независимо друг от друга
является C₁-C₁₀ алкил, C₁-C₁₀ алкенил,
C₁-C₁₀ алкинил, C₃-C₈ циклоалкил, арил,
аралкил; или смежные гидрокарбильные
группы в группах R₂₆ и R₂₇ соединяются с
атомами углерода кольца, к которым они
присоединены, с образованием 5- или
6-членного замещенного или незамещенного
карбоциклического кольца; или
C₁-C₁₀ галогеналкил, C₁-C₁₀ алкокси,
C₁-C₁₀ галогеналкокси, C₄-C₈ циклоалкокси,
фенокси, галоген, гидрокси, карбоксил, -SH,
-CN, C₁-C₁₀ алкилтио, арилтио, тиацеталь,
-C(O)O(C₁-C₁₀ алкил), гидразид, гидразино,
гидразидо, -NH₂, -NO₂, -NR₈₂R₈₃,
-C(O)NR₈₂R₈₃, где R₈₂ и R₈₃ являются
независимо друг от друга водородом,
C₁-C₁₀ алкилом, C₁-C₁₀ гидроксиалкилом, или
R₈₂ и R₈₃ вместе с атомом азота образуют
5-8-членное гетероциклическое кольцо; или
группа, имеющая формулу:

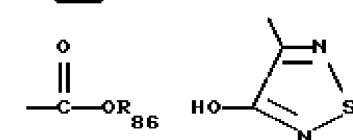
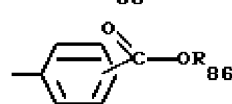
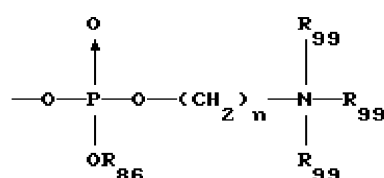
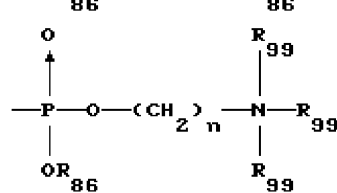
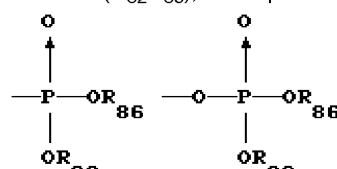


где R₈₄ и R₈₅ каждый независимо друг от
друга выбирается из водорода,
C₁-C₁₀ алкила, гидрокси, или R₈₄ и
R₈₅ образуют вместе =O;

p = 1-5,

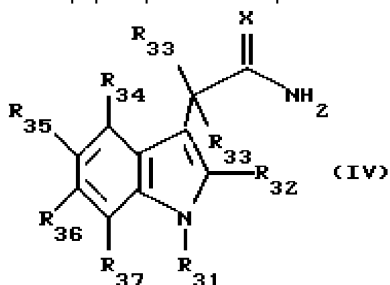
Z - связь, -O-, -N(C₁-C₁₀ алкил)-, -NH-,
или -S-;

Q - -CON(R₈₂R₈₃), -5-тетразолил, -SO₃H,



где n = 1-8, R₈₆ независимо друг от друга
выбирается из водорода, металла или
C₁-C₁₀ алкила и R₉₉ выбирается из водорода
или C₁-C₁₀ алкила.

Другой предпочтительной группой индолов, соответствующих изобретению, являются соединения, имеющие два ключевых заместителя, а именно, (1) кислотная группа в одном или двух положениях 4 или 5 (то есть R₃₄ и R₃₅), перечисленных в формуле (IV), и (2) небольшой заместитель, содержащий галоген, серу или кислород, во 2 положении индольного кольца (R₃₂ формулы IV). Такие 1H-индол-3-ацетамиды выражаются формулой (IV) и их фармацевтически приемлемые соли:



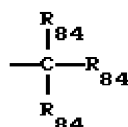
где X - кислород или сера;

R₃₁ выбирают из групп (i), (ii), (iii), где

(i) - C₆-C₂₀ алкил, C₆-C₂₀ алкенил, C₆-C₂₀ алкинил, C₆-C₂₀ галогеналкил, C₄-C₁₂ циклоалкил; или

(ii) - арил или замещенный арил галогеном, -CN, -CHO, -OH, -SH, C₁-C₁₀ алкилтио, C₁-C₁₀ алкоксил, карбоксил, amino или гидроксиамино;

(iii)



где R₈₄ - водород, C₁-C₁₀ алкил,

R₈₇ выбирают из групп: фенил, нафтил, инденил и бифенил, которые могут быть замещенными и незамещенными галогеном, -CN, -CHO, -OH, -SH, C₁-C₁₀ алкилтио, C₁-C₁₀ алкокси, карбоксил, amino, гидроксиамино; или из замещенных или незамещенных 5-8-членных гетероциклических остатков;

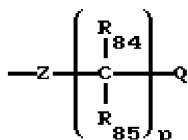
R₃₂ - галоген, C₁-C₂ алкилтио, C₁-C₂ алкокси;

каждый R₃₃ независимо друг от друга водород, галоген или метил;

R₃₄ и R₃₅ каждый независимо друг от друга выбирается из (a) и (b), где:

(a) - водород, галоген, алкил или алкокси и

(b) - группа формулы:



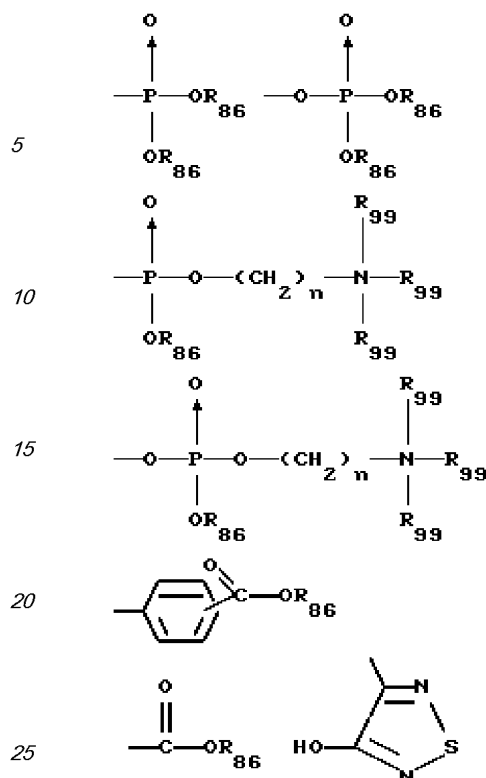
при условии, что по крайней мере один из R₃₄ и R₃₅ может быть выбран из (b) и где:

R₈₄ и R₈₅ каждый независимо друг от друга представляет собой водород, C₁-C₁₀ алкил, гидрокси или R₈₄ и R₈₅ вместе образуют =O;

p = 1-5,

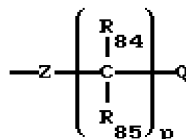
Z - связь, -O-, -N(C₁-C₁₀ алкил)-, -NH-, -S-;

Q - -CON(R₈₂R₈₃), -5-тетразолил, -SO₃H,



где n = 1-8, R₈₆ независимо друг от друга выбирают из водорода, металла или C₁-C₁₀ алкила и R₉₉ представляет собой водород или C₁-C₁₀ алкил;

R₂₆ и R₂₇ независимо друг от друга представляют собой водород, C₁-C₁₀ алкил, C₁-C₁₀ алкенил, C₁-C₁₀ алкинил, C₃-C₈ циклоалкил, арил, аралкил; или смежные гидрокарбильные группы в группах R₂₆ и R₂₇ соединяются с атомами углерода кольца, к которым они присоединены, с образованием 5- или 6-членного замещенного или незамещенного карбоциклического кольца; или C₁-C₁₀ галогеналкил, C₁-C₁₀ алкокси, C₁-C₁₀ галогеналкокси, C₄-C₈ циклоалкокси, фенокси, галоген, гидрокси, карбоксил, -SH, -CN, C₁-C₁₀ алкилтио, арилтио, тиацеталь, -C(O)O-(C₁-C₁₀ алкил), гидразид, гидразино, гидразидо, -NH₂, -NO₂, -NR₈₂R₈₃, и -C(O)ONR₈₂R₈₃, где R₈₂ и R₈₃ независимо друг от друга представляют собой водород, C₁-C₁₀ алкил, C₁-C₁₀ гидроксипалкил; или R₈₂ и R₈₃ вместе с атомом азота образуют 5-8-членное гетероциклическое кольцо; или группа формулы:

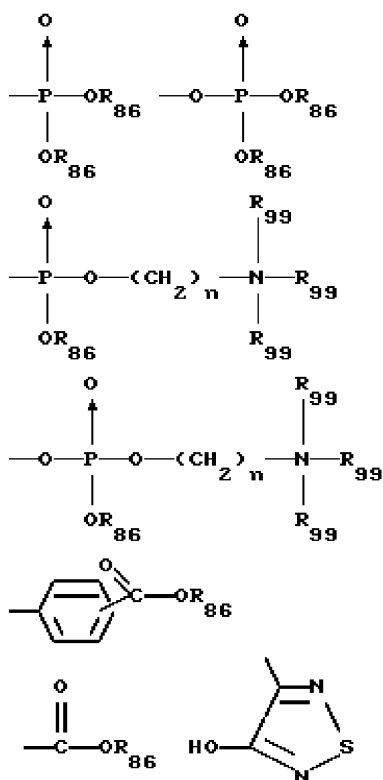


где R₈₄ и R₈₅ каждый независимо друг от друга выбирается из водорода, C₁-C₁₀ алкила, гидрокси или R₈₄ и R₈₅ образуют вместе =O;

p = 1-5,

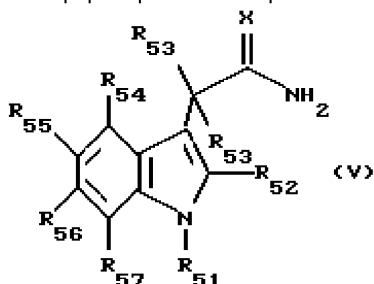
Z - связь, -O-, -N(C₁-C₁₀ алкил)-, -NH-, или -S-; и

Q - -CON(R₈₂R₈₃), -5-тетразолил, -SO₃H,

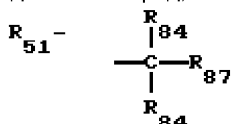


где $n = 1-8$, R_{86} независимо друг от друга представляют собой водород, металл или C_1-C_{10} алкил, R_{99} выбирают из водорода или C_1-C_{10} алкила.

Наиболее предпочтительным классом индолов, соответствующих этому изобретению, являются соединения, где X является кислородом в формуле V, азот индольного кольца является замещенным бензил или бифенил метил группой и в положении 2 индольного кольца (то есть R_{52} в формуле V) находится заместитель галоген, метилтио или C_1-C_3 алкил. Такие 1H-индол-3-ацетамиды выражаются формулой (V) и их фармацевтически приемлемые соли:



где X - кислород;



где R_{84} - водород или C_1-C_{10} алкил и $R_{87} - (CH_2)_m$ -(фенил) или $-(CH_2)_m$ -(бифенил), где $m = 0-2$ и фенил или бифенил радикалы являются незамещенными или замещенными галогеном, -CN, -CHO, -OH, нитро, фенилом, -SH, C_1-C_{10} алкилтио, C_1-C_{10} алкилом, C_1-C_{10} алкоксилем, карбоксилем, амина, гидроксиамином, или замещенным или незамещенным 5-8-членным гетероциклическим кольцом;

R_{52} - галоген, метилтио, циклопропил или C_1-C_3 алкил;

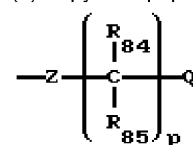
каждый из R_{53} - водород или галоген;

R_{54} и R_{55} каждый независимо друг от друга

выбирают из (a) и (b), где:

(a) - водород и

(b) - группа формулы:



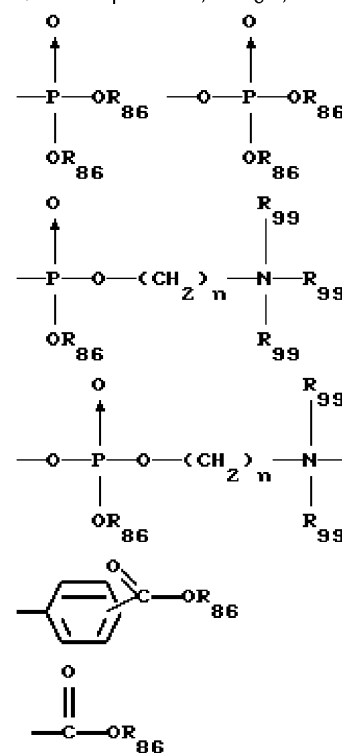
при условии, что по крайней мере один из R_{54} и R_{55} могут быть выбраны из (b), и где:

R_{84} и R_{85} каждый независимо друг от друга представляет собой водород, C_1-C_{10} алкил, гидрокси или R_{84} и R_{85} вместе образуют $=O$;

$p = 1-5$,

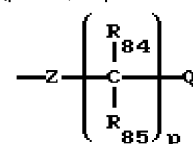
Z - связь, -O-, -N(C_1-C_{10} алкил)-, -NH-, -S-; и

Q - 5-тетразолил, -SO₃H,



где $n = 1-8$, R_{86} независимо друг от друга являются водородом, метилом или C_1-C_{10} алкилом.

R_{56} и R_{57} каждый является независимо друг от друга C_1-C_{10} алкил, арил, алкил, C_1-C_{10} галогеналкил, C_1-C_{10} алкокси, C_1-C_{10} галогеналкокси, фенокси, галоген, гидрокси, карбоксил или группа формулы:

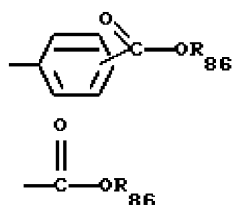
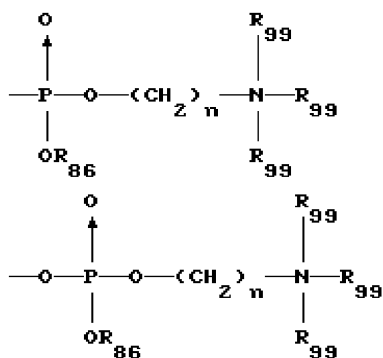
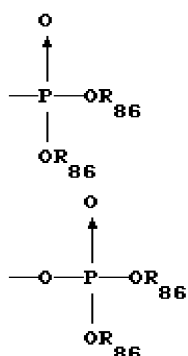


где R_{84} и R_{85} независимо друг от друга представляют собой водород, C_1-C_{10} алкил, гидрокси или R_{84} и R_{85} вместе являются $=O$;

$p = 1-5$,

Z - связь, -O-, -N(C_1-C_{10} алкил)-, -NH-, или -S-; и

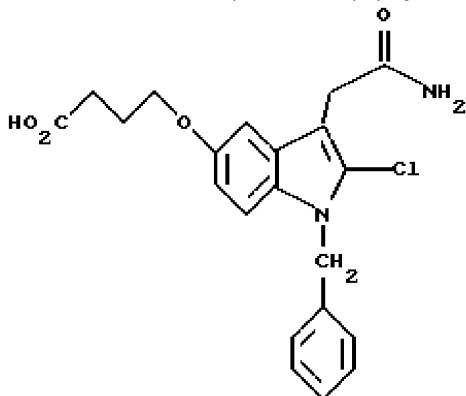
Q - 5-тетразолил, -SO₃H,



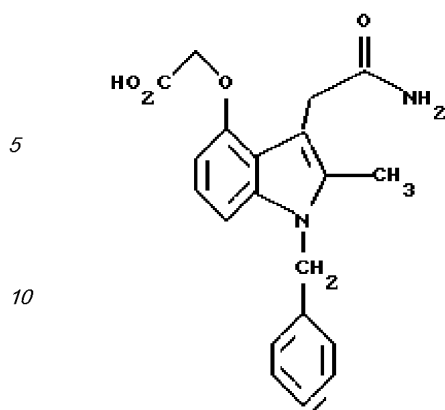
где $n = 1-8$, R_{86} независимо друг от друга являются водородом, металлом или C_1-C_{10} алкилом и R_{99} является водородом или C_1-C_{10} алкилом.

Иллюстративными примерами новых соединений данного изобретения являются следующие:

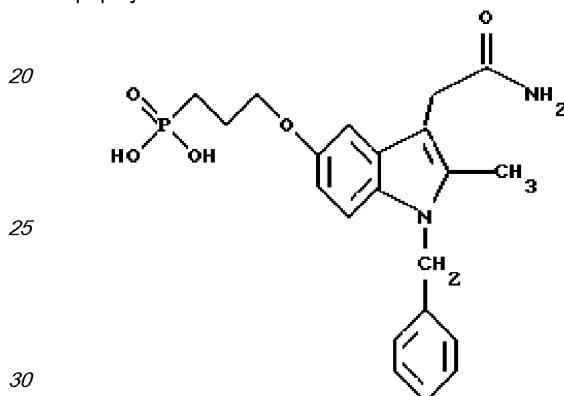
4-[[3-(2-Амино-2-оксоэтил)-2-хлор-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси] бутановая кислота, соединение, выраженное формулой:



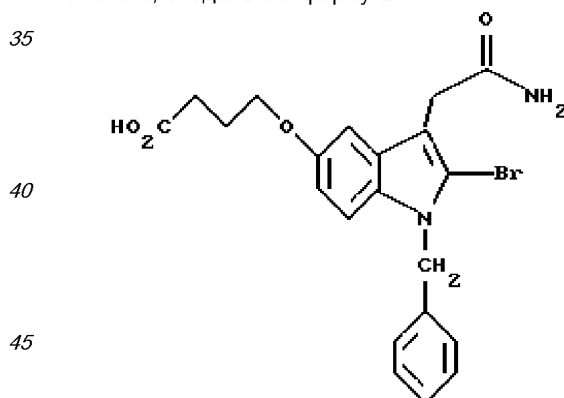
2-[[3-(2-Амино-2-оксоэтил)-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-4-ил]окси] уксусная кислота, соединение, выраженное формулой:



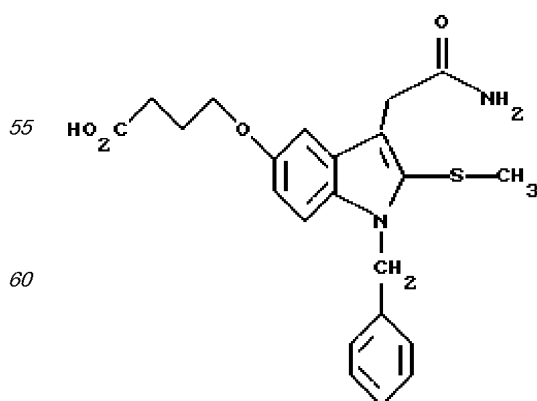
5
10
15 [3-[[3-(2-Амино-2-оксоэтил)-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси]пропил]фосфоновая кислота, соединение формулы:



20
25
30 4-[[3-(2-Амино-2-оксоэтил)-2-бром-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси] бутановая кислота, соединение формулы:

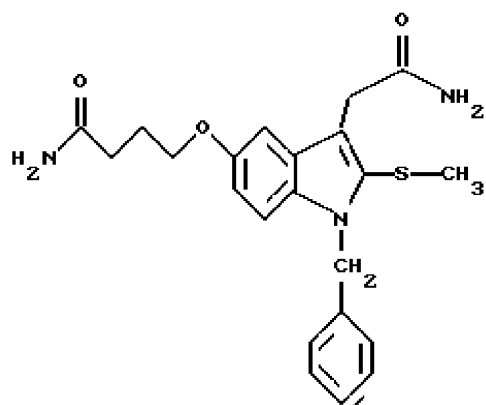


35
40
45 4-[[3-(2-Амино-2-оксоэтил)-2-(метилтио)-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси]бутановая кислота, соединение формулы:

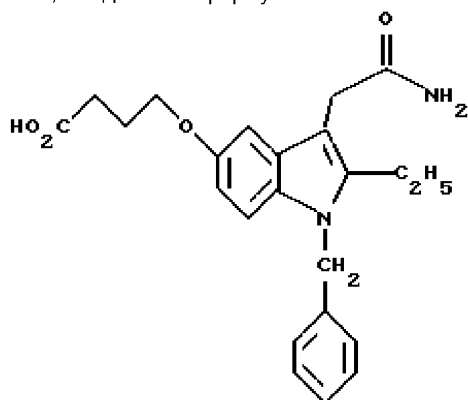


55
60 5-(4-Амино-5-оксобутоксид)-2-(метилтио)-1-(

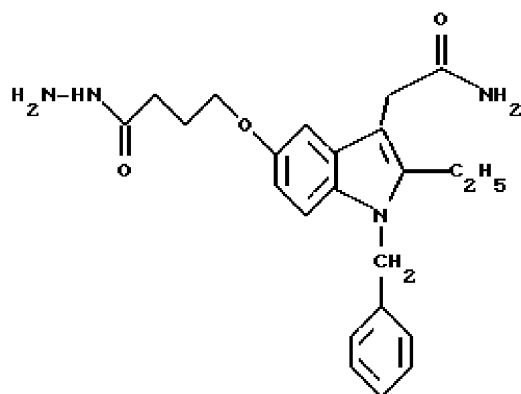
фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамид,
соединение формулы:



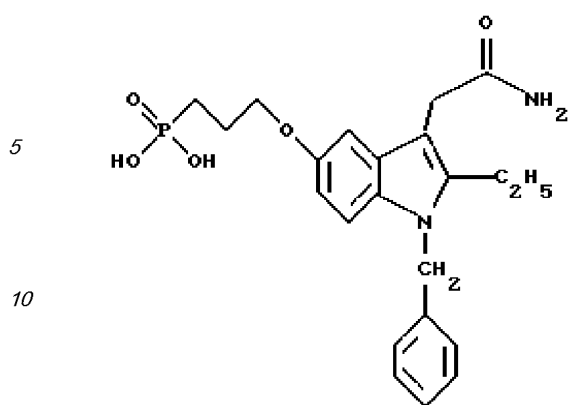
[4-[[3-(2-Амино-2-оксоэтил)-2-этил-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси] бутановая кислота, соединение формулы:



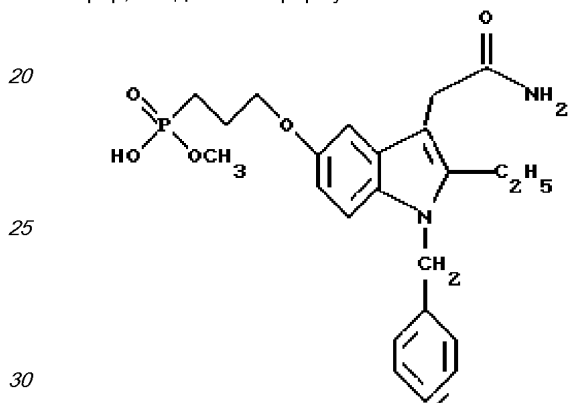
2-Этил-5-(4-гидразино-4-оксобутокс)-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамид, соединение формулы:



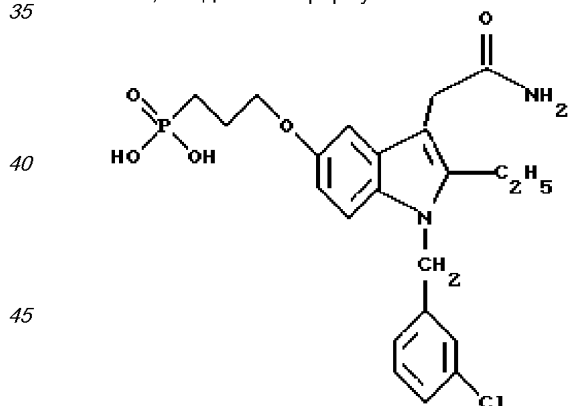
[3-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-этил-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси]пропил]фосфоновая кислота, соединение формулы:



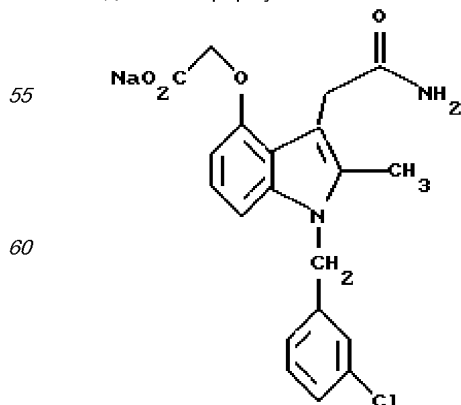
[3-[[3-(2-Амино-2-оксоэтил)-2-этил-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси]пропил]фосфоновая кислота, метиловый эфир, соединение формулы:



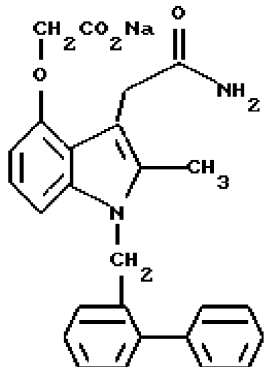
[3-[[3-(2-Амино-2-оксоэтил)-1-(3-хлорфенил)метил]-2-этил-1Н-индол-5-ил]окси]пропил]фосфоновая кислота, соединение формулы:



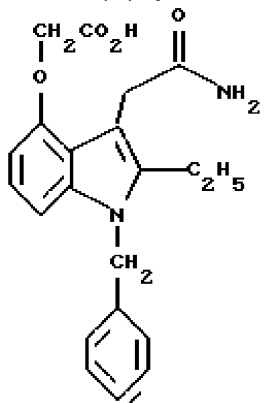
[[3-(2-Амино-2-оксоэтил)-1-(3-хлорфенил)метил]-2-метил-1Н-индол-4-ил]окси]метил]уксусная кислота, натриевая соль, соединение формулы:



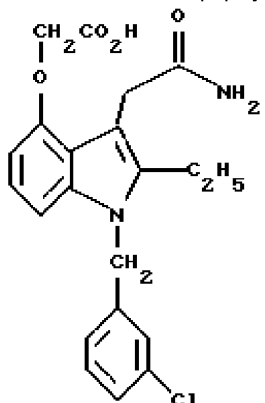
[[3-(2-Амино-2-оксоэтил)-1-(1,1'-бифенил)-2-илметил]-2-метил-1Н-индол-4-ил]окси]уксусная кислота, натриевая соль, соединение формулы:



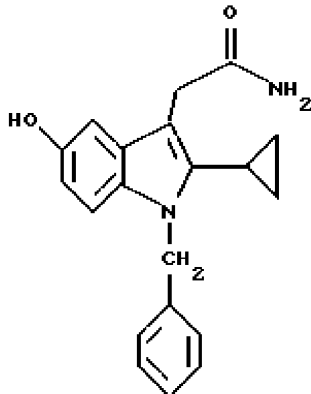
[[3-(2-Амино-2-оксоэтил)-2-этил-1-(фенилметил)-1Н-индол-4-ил]окси]уксусная кислота, соединение формулы:



2-[[3-(2-Амино-2-оксоэтил)-1-[(3-хлорфенил)метил]-2-этил-1Н-индол-4-ил]окси]уксусная кислота, соединение формулы:

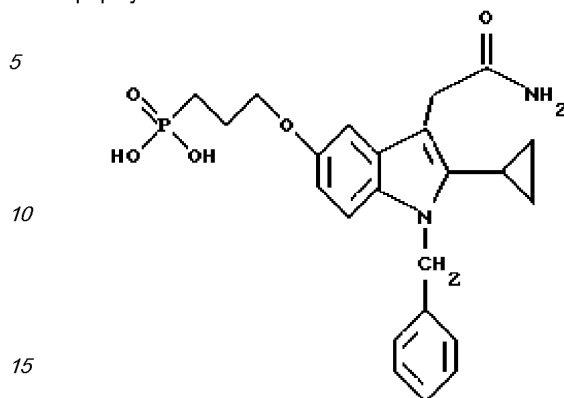


2-Циклопропил-5-гидрокси-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамид, соединение формулы:

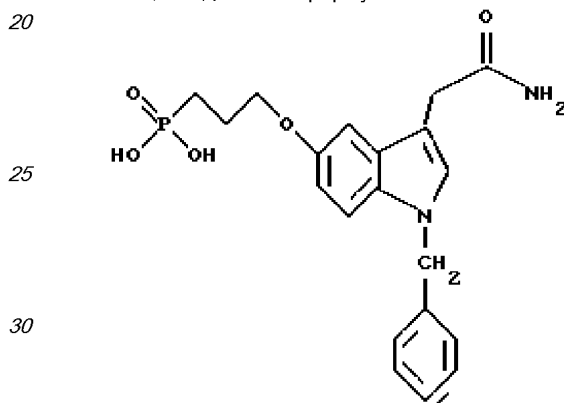


3-[[3-(2-Амино-2-оксоэтил)-2-циклопропил-

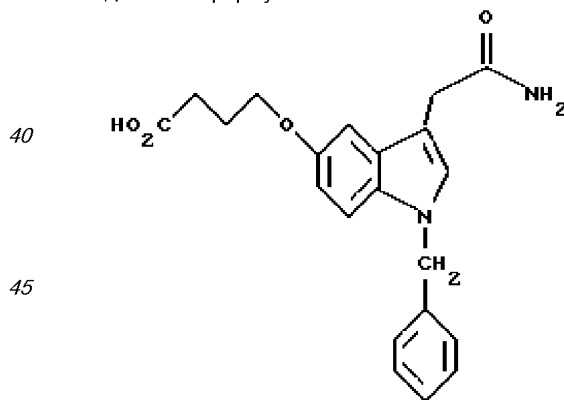
1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси]пропил]фосфоновая кислота, соединение формулы:



[3-[[3-(2-Амино-2-оксоэтил)-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси]пропил] фосфоновая кислота, соединение формулы:

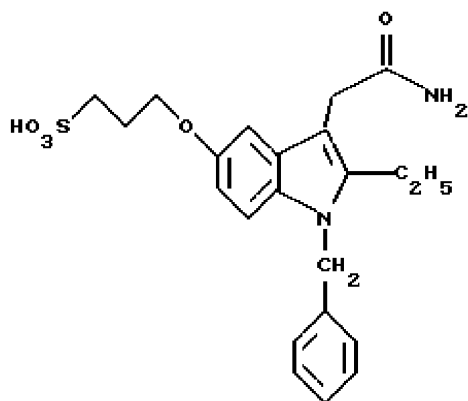


4-[[3-(2-Амино-2-оксоэтил)-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси]бутановая кислота, соединение формулы:

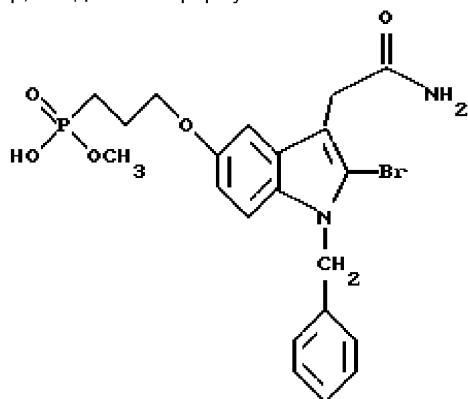


3-[4-[[3-(2-Амино-2-оксоэтил)-2-этил-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси]пропан]сульфоновая кислота, соединение формулы:

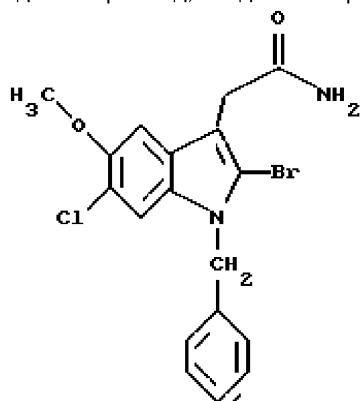




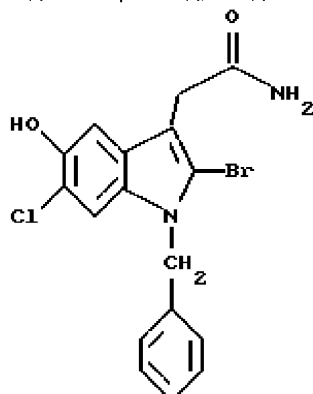
3-[[3-(2-Амино-2-оксоэтил)-2-бром-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]пропил]фосфоновая кислота, метиловый эфир, соединение формулы:



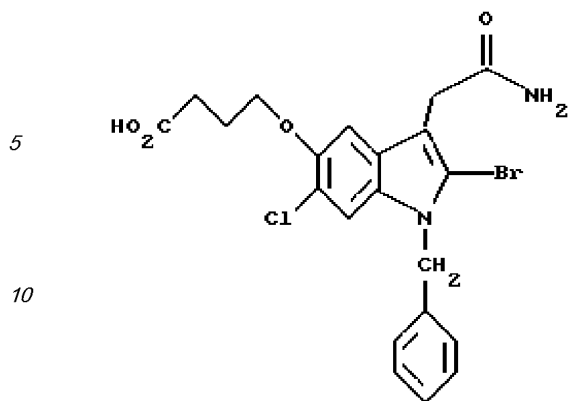
2-Бром-6-хлор-5-метокси-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамид, соединение формулы:



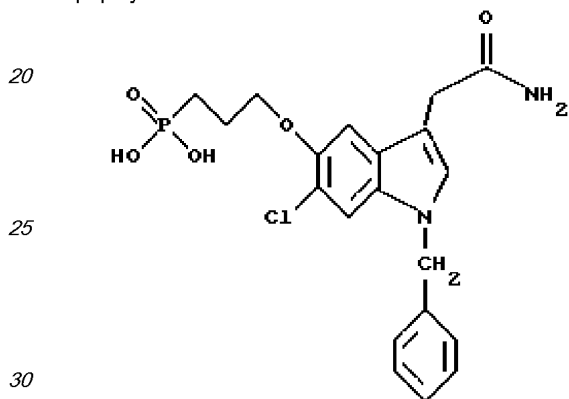
2-Бром-6-хлор-5-гидрокси-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамид, соединение формулы:



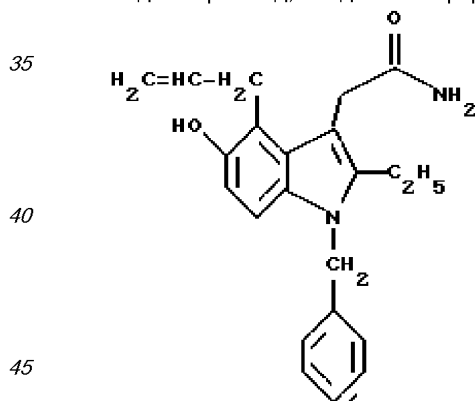
4-[[3-(2-Амино-2-оксоэтил)-2-бром-6-хлор-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси]бутановая кислота, соединение формулы:



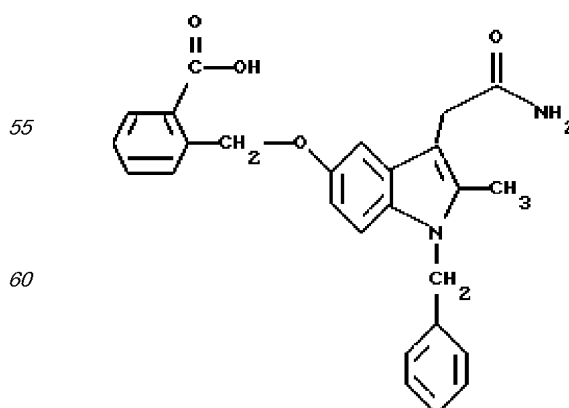
3-[4-[[3-(2-Амино-2-оксоэтил)-6-хлор-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси]пропил]фосфоновая кислота, соединение формулы:



4-Аллил-2-этил-5-гидрокси-1-(фенилметил)-1Н-индол-ацетамид, соединение формулы:



2-[[[3-(2-Амино-2-оксоэтил)-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси]метил]бензойная кислота, соединение формулы:



и фармацевтически приемлемые соли

каждого из вышеназванного соединения.

Соли приведенных выше 1Н-индол-3-ацетамидов формул А, I, II, III, IV, V, VI и вышеназванные специфические соединения являются дополнительным аспектом изобретения. В тех случаях, когда соединения изобретения обладают кислотными или основными функциональными группами, могут образовываться различные соли, которые являются более водорастворимыми и физиологически более приемлемыми, чем исходные соединения. Представленные фармацевтически приемлемые соли включают, но не ограничиваются этим, соли щелочных и щелочноземельных металлов, такие как соли лития, натрия, калия, кальция, магния, алюминия и другие подобные. Соли обычно готовят из свободных кислот обработкой кислот в растворе основаниями или пропуская кислоту на ионообменной смоле.

В определение фармацевтически приемлемой соли включают относительно нетоксичные, неорганические и органические соли оснований соединений изобретения, например с аммониевым, четвертичным аммониевым и аминным катионом, производным азотного основания (то есть производные глюкозамина, морфолина, холина или диэтиламина) достаточной основности до образования солей с соединениями этого изобретения (смотри, например, S.M.Berge, et al., "Pharmaceutical Salts", J. Phar. Sci. 66: 1-19 (1977)). Кроме того, основные группы соединения изобретения могут реагировать с подходящими органическими или неорганическими кислотами до образования солей, таких как ацетат, бензолсульфонат, бензоат, бикарбонат, бисульфат, битартрат, борат, бромид, камсилат, карбонат, хлорид, клавуланат, цитрат, хлорид, эдетат, эдизилат, эстолат, эзилат, фторид, фумарат, глюцептат, глюконат, глютамат, глюколиларсанлат, гексилрезорцинат, бромид, хлорид, гидроксинафтоат, иодид, изоцианат, лактат, лактобионат, лаурат, малат, малсеат, манделат, мезилат, метилбромид, метилнитрат, метилсульфат, мукат, напсилат, нитрат, олеат, оксалат, палмитат, пантотенат, фосфат, полигалактуронат, салицилат, стеарат, субацетат, сукцинат, таннат, тартрат, тозилат, трифторацетат, трифторметансульфонат и валерат.

Некоторые соединения изобретения могут обладать одним или более хиральными центрами и могут, поэтому, существовать в виде оптически активных форм. Так же, когда соединения содержат алкенил или алкенилен группу, существует возможность цис- и транс-изомерных форм соединений, R- и S-изомеры и их смеси, включая рацемические смеси, так же как и смеси цис- и транс-изомеров, рассматриваются этим изобретением. Дополнительный асимметрический атом углерода может присутствовать в заместителе, таком как алкил группа. Все такие изомеры, так же как и их смеси, включают в изобретение. Если требуется отдельный стереоизомер, то он может быть получен методом, известным ранее, при использовании стереоспецифических реакций и исходного

материала, который содержит асимметрические центры и уже разделенные, или альтернативно методом, который приводит к смеси стереоизомеров и последующим ее разделением известными методами.

Пропрепараты являются производными соединений изобретения, которые имеют химически или метаболически отщепляемые группы и становятся при сольволизе или при других физиологических условиях соединениями изобретения, которые фармацевтически активны in vivo. Производные соединений этого изобретения имеют активность в виде обеих форм, и в виде кислотных, и в виде основных производных, но кислотные производные часто представляют преимущества в растворимости; совместимости тканей или замедлений высвобождения в организме млекопитающих (см. Bundgard, H., Design of Prodrugs, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam, 1985). Пропрепараты включают кислотные производные, известные по предыдущим работам в этой области, такие как, например, эфиры, полученные реакцией исходных кислотных соединений с подходящими спиртами, или амины, полученные реакцией исходных кислотных соединений с подходящими аминами. Простые алифатические или ароматические эфиры являются производными от кислотных групп в соединениях изобретения, представляют собой пропрепараты. В некоторых случаях требуется получить пропрепараты типа двойных эфиров, такие как (ацилокси)алкил эфиры или (алкоксикарбонил)окси)алкил эфиры.

Методы синтеза

Синтез структуры 1Н-индол-3-ацетамидов может выполняться известными методами. Методики, пригодные для синтеза соединений этого изобретения, описываются схемами реакций 1 и 2 (см. в конце описания).

По первой схеме эфиры 1Н-индол-3-уксусной кислоты II могут легко алкилироваться галогеналкилами или галогенарилалкилами в растворителе, таком как 11,11-диметилформамид (ДМФА), в присутствии основания (метод а) с образованием промежуточного продукта, эфира 1-алкил-1Н-индол-3-уксусной кислоты III. Пригодны в качестве основания трет.-бутилат калия и гидрид натрия. Целесообразно проводить реакцию индола II с основанием для первоначального образования соли II и затем прибавлять алкилирующий агент. При обработке эфиров 1-алкил-1Н-индол-3-уксусной кислоты II гидразином или гидразин гидратом в этаноле (метод б) получают требуемые гидразиды 1-алкил-1Н-индол-3-уксусной кислоты IV. Такая конденсация с образованием IV может выполняться при температуре кипения растворителя в течение 1-24 часов. Гидразиды уксусной кислоты IV гидрируют с получением ацетамидов I с помощью нагревания с никелем Ренея в этаноле (метод с). Промежуточные эфиры уксусной кислоты III могут быть сначала гидролизваны до производных уксусной кислоты V (метод d), которые после обработки алкилхлорформиаом и последующей обработкой безводным аммиаком образуют также амиды I (метод е).

Промежуточные эфиры 1Н-индол-3-уксусной кислоты II могут быть получены различными синтетическими путями, как показано на схеме 2.

1Н-Индол-3-уксусные кислоты IV легко этерифицируются в спирте, например в метаноле, в присутствии сильной кислоты, такой как серная кислота (метод f) до образования II. Замещенные фенилгидразины VII могут реагировать с производными левулиновой кислоты VIII по известному синтезу индолов по Фишеру (метод g) прямо с образованием индолов II. (См. ссылку B.Carlin и E.E.Fisher, J. Am. Chem. Soc., 1948, 70, 3421). В большинстве случаев используются этанол в качестве растворителя, температура кипения растворителя и хлористый водород в качестве кислотного катализатора. Индолы, незамещенные в 3 положении IX, могут алкилироваться с помощью первоначального получения цинковой соли IX, а затем обработки этой соли алкил 2-бромалканоатом (см. ссылку Yoshihito Ito, Hideaki Sato, Masahiro Murakami, J. Org. Chem., 1991, 56, 4864-4867) по (методу h) до получения II. Цинковую соль IX могут получать реакцией индолов IX вначале с н-бутиллитием в тетрагидрофуране в качестве растворителя и затем с хлоридом цинка в эфире. Растворитель для этой реакции обычно изменяют после образования цинковой соли на толуол с помощью удаления эфира и растворителя ТГФ при уменьшенном давлении и добавлением толуола.

Для дополнительных замещенных производных IX используют реакции по схеме 3 (см. в конце описания) (смотри ссылку Robin D. Clark, Joseph M. Muchowski, Lawrence E. Fisher, Lee A. Flippin, David B. Repke, Michel Souchet, Synthesis, 1991, 1871-1878).

Орто-метиланилины X обрабатывают ди-трет.-бутилкарбонатом в ТГФ при температуре кипения (метод i) с образованием N-трет.-бутоксикарбониланилинов XI. Дианион XI образуется в ТГФ при обработке двумя эквивалентами втор-бутиллития и реагирует с одним эквивалентом амида N-метокси-N-метилалкановой кислоты с получением по (методу j) арил кетона XII. При обработке этих кетонов трифторуксусной кислотой (метод k) идет циклизация и снятие защитной группы на атоме азота с образованием индолов IX. Индолы типа IX, замещенные нитро-группой в 5 положении, получают при добавлении нитрата натрия к соответствующему индолу, предварительно растворенному в серной кислоте (метод l) (см. ссылку Wayland E. Noland, Lowell R. Smith, Donald C. Johnson, J. Org. Chem., 1963, 28, 2262-2266) (схему 4 см. в конце описания).

Для того чтобы получить производные I, в которых заместитель R₁ представляет собой гидроксильную или алкоксильную, кроме метокси, используют методы, описанные на схеме 5 (см. в конце описания). 5-Метокси-индол-3-уксусные кислоты быстро деметилируются (метод m) обработкой в BBr₃ (см. ссылку Tsung-Ying Shen and Charles A. Winter, Adv. Drug Res., 1977, 12, 176) с образованием 5-гидроксильного индола V, который превращают с помощью методов, описанных выше, в I, в котором R₁ - гидроксильный.

1Н-индол-3-ацетамиды, в которых

R₁ является 4-, или 5-, или 6-метокси, могут также прямо метилироваться до I (R₁ = гидроксильный) методом m. Эти соединения могут затем алкилироваться с получением соединений структуры XIII. При использовании алкилакрилатов получают производные XIII, в которых x равняется 2. Бромацетаты и 4-бромбутираты дают эфиры структуры XIII, в которых x = 1 и 3, соответственно. Все соединения, в которых R₇ содержат эфирную группу, могут превращаться в их соответствующие карбоновые кислоты XVI.

2-Хлор-1Н-индол-3-ацетамиды лучше всего получают реакциями, представленными на схеме 6 (см. в конце описания). Для прямого введения лития во второе положение с помощью втор-бутиллития используют 1-диметиламино-замещенные производные XV. Литиевое производное обрабатывают бензолсульфонилхлоридом и получают XVI, который после обработки водным HCl теряет диметиламинную группу и образует 2-хлор-5-метокси-1Н-индол. Реакции этого индола с использованием методик, описанных ранее, дают 2-хлор эфиры III. Эти эфиры могут превращаться в 2-хлорамиды I с использованием реагента (CH₃)₂AlNH₂ (метод q). Полученные соединения могут O-деметиловаться и образующийся промежуточный фенольный продукт повторно алкилироваться, как описано в схеме 5, с получением соединения структуры XIII, в которой R₃ - хлор.

Промежуточные эфиры 1Н-индол-3-уксусной кислоты III, где R₃ - бром, получают реакцией эфира, в котором R₃ - водород, с N-бромсукцинимидом (метод S). Подобным образом реакцией с метансульфенилхлоридом получают 3-метилтиоиндол III (схема A), где R₃ = CH₃S (см. в конце описания).

Соединения структуры I, где R₁ - фенил, получают с помощью введения фенильной группы в промежуточный продукт, где R₁ - Br (метод t) (см. ссылку N. Miyaura, T. Yamaguchi, A. Suzuki, Synthesis, Commun. 1981, 11, p. 513-519). Такое введение фенильной группы может выполняться на любых соответствующих замещенных бромом промежуточных продуктах (см. схему 7 в конце описания).

1Н-Индол-3-ацетамид I, в котором R₁ является аминокарбонилем, могут быть получены через соответствующие дизфиры XVII, которые превращаются по описанным ранее методам в конечные диамины I (см. схему Б).

Амины I, в которых заместители R₁ содержат азот, так же как и соединения, где заместители по аминной группе включают остатки эфира или карбоновой кислоты, такие как XXI и XXII, могут быть получены с помощью методик, представленных на схеме 8 (см. в конце описания).

2-Метил-5-нитро-1Н-индол вначале бензилируют и получают N-замещенное производное XVIII. При обработке этого индола оксалилхлоридом (метод u) с последующим добавлением газообразного аммиака получают оксамид XIX, проводят ступенчатое восстановление этого соединения. Амид гликолевой кислоты XX получают реакцией XVIII с NaBH₄ (метод v).

Восстановление этого промежуточного продукта с триэтилсианом (метод w) в трифторуксусной кислоте приводит к образованию ацетамида I ($R_1 = O_2N$). Нитро группа может быть восстановлена каталитически (метод x) до получения 5-амино амида (I, $R_1 = NH_2$). При обработке этого amino производного метилакрилатом получают эфираамид XXI (по этой реакции также получают некоторые N,N-дизамещенные производные). Этот эфир может быть гидролизован гидроокисью натрия с получением амида карбоновой кислоты XXII. Тот же промежуточный эфир XXI реагирует с гидразином с образованием гидразинокарбонильного производного XXIII.

6-Метокси-2-метил-1Н-индол превращают в 6-метокси-2-метил-1Н-индол-3-ацетамида с помощью последовательности реакций, представленных на первых 4 ступенях схемы 8 (см. в конце описания).

Ниже описаны примеры настоящего изобретения, которые предлагаются только для иллюстративных целей. Они не ограничивают область настоящего изобретения, во всяком случае как многочисленные воплощения внутри области пунктов будут очевидны.

Примеры

Пример 1

Получение

2,6-Диметил-1-(фенилметил)-1Н-3-ацетамида А.

Н-трет.-Бутоксикарбонил-2,5-диметиланилин. Раствор 2,5 диметиланилина (24,2 г, 0,2 моля) и 50,0 г (0,299 молей) дитрет.-бутилдикарбоната в 200 мл тетрагидрофурана медленно нагревают до кипения и непрерывно кипятят 2 часа, охлаждают, реакционную смесь упаривают при уменьшенном давлении, остаток растворяют в EtOAc. Раствор в этилацетате промывают 1N лимонной кислотой, сушат над Na_2SO_4 , упаривают при уменьшенном давлении. Остаток перекристаллизовывают из гексана и получают 24,0 г (54% выход) Н-трет.-бутоксикарбонил-2,5-диметиланилина с т. пл. 103-104°C.

Анализ для $C_{13}H_{19}NO_2$

Вычислено: C 70,56 H 8,65 N 6,32

Найдено: C 70,28 H 8,51 N 6,60

В. 2,6-Диметил-1Н-индол. К 11,05 г (0,05 молям)

Н-трет.-бутоксикарбонил-4-этокси-2-метиланилин в 150 мл ТГФ при температуре ниже -40 °C, сохраняемой с помощью бани сухой лед-этанол, медленно прибавляют раствор 1,3 М втор-бутиллития/циклогексан (81,0 мл, 0,105 молей), через 0,25 часа вносят по каплям 7,21 г (0,07 молей)

Н-метокси-N-метилацетамида в равном объеме ТГФ, реакционную смесь перемешивают 1 час, охлаждающую баню удаляют, дополнительно перемешивают 1 час и выливают в смесь 500 мл эфира и 500 мл 1N HCl. Органический слой отделяют, промывают водой, сушат над Na_2SO_4 , упаривают растворитель и получают 12,5 г сырого 1-(2-трет.-бутоксикарбониламино-4-метилфенил)-2-пропанола, к которому добавляют 15 г трифторуксусной кислоты в 250 мл CH_2Cl_2 , перемешивают при комнатной температуре 16 часов. Смесь промывают дважды водой, насыщенным Na_2CO_3 раствором, сушат над

Na_2SO_4 , упаривают растворитель. Остаток хроматографируют на силикагеле при элюировании толуолом и получают 3,2 г (44% выход) 2,6-диметил-1Н-индола с т. пл. 74-76 °C.

Элементный анализ для $C_{10}H_{11}N$:

Вычислено: C 82,72 H 7,64 N 9,65

Найдено: C 82,47 H 7,34 N 9,92

С. 2,6-Диметил-1Н-индол-3-уксусная

кислота, метиловый эфир. К охлажденному раствору 2,9 г (0,02 молей) 2,6-диметил-1Н-индола в 440 мл ТГФ прибавляют при температуре ниже 10 °C при охлаждении на бане сухой лед-этанол 12,5 мл (0,02 молей) 1,6 М раствора н-бутиллития в гексане, через 0,25 часа добавляют 20,0 мл (0,0277 молей) 1 М раствора $ZnCl_2$ в эфире, охлаждающую баню удаляют, смесь перемешивают 2 часа, упаривают при уменьшенном давлении до воскообразного остатка, который растворяют в 40 мл толуола. К этому раствору прибавляют 1,89 мл (0,02 молей) метил 2-бромацетата, перемешивают 24 часа и выливают в 100 мл

1 N HCl и 100 мл EtOAc. Органический слой промывают дважды водой, сушат над Na_2SO_4 и упаривают при уменьшенном давлении. Остаток хроматографируют на силикагеле при элюировании 10% EtOAc/толуолом до получения 3,17 г (73%) метилового эфира

2,6-диметил-1Н-индол-3-уксусной кислоты в виде масла.

Элементный анализ для $C_{13}H_{15}NO_2$:

Вычислено: C 71,87 H 6,96 N 6,45

Найдено: C 71,61 H 6,95 N 6,30

D. Метиловый эфир

2,6-диметил-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-уксусной кислоты. К 1,89 г (0,0087 молей) метилового эфира

2,6-диметил-1Н-индол-3-уксусной кислоты в 25 мл ДМФА прибавляют трет-бутилат калия (0,975 г, 0,0087 молей), перемешивают 0,25 часа, вносят 1,0 мл бензилхлорида, перемешивают 72 часа, разбавляют водой и экстрагируют EtOAc. Этилацетатный раствор промывают четыре раза водой, сушат над Na_2SO_4 , растворитель упаривают при

уменьшенном давлении, остаток хроматографируют на силикагеле при элюировании толуолом и получают 1,76 г (66% выход) метилового эфира 2,6-диметил-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-уксусной кислоты в виде масла.

Элементный анализ для $C_{20}H_{21}NO_2$:

Вычислено: C 78,15 H 6,89 N 4,56

Найдено: C 78,18 H 7,10 N 4,53

E.

2,6-Диметил-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-уксусная кислота. Раствор 1,7 г (0,0055 молей) метилового эфира

2,6-диметил-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-уксусной кислоты и 2 мл 5N NaOH в 50 мл MeOH нагревают при температуре кипения 3 часа, разбавляют водой, подкисляют 5N HCl раствором и экстрагируют EtOAc. Этилацетатный раствор сушат над Na_2SO_4 , упаривают при уменьшенном давлении, остаток кристаллизуют из толуола и получают 0,85 г (выход 58%) 2,6-диметил-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-уксусной кислоты, т. пл. 179-180°C.

Элементный анализ для $C_{19}H_{19}NO_2$:

Вычислено: C 77,79 H 6,53 N 4,77

Найдено: C 78,01 H 6,60 N 4,80

F.

2,6-Диметил-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамид.

К раствору 0,48 г (1,64 ммоль) 2,6-диметил-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-уксусной кислоты в 25 мл тетрагидрофурана (ТГФ) при охлаждении баней лед-вода прибавляют 0,45 мл триэтиламина, затем 0,13 мл (1,7 ммоль) метилхлорформиата, через 0,5 часа в реакционную смесь в течение 0,5 часа пропускают газообразный NH_3 , охлаждающую баню удаляют, перемешивают дополнительно 2 часа, выливают в воду и экстрагируют EtOAc. Этилацетатный раствор промывают раствором Na_2CO_3 , сушат (Na_2SO_4), упаривают при уменьшенном давлении. Остаток кристаллизуют из MeOH/вода и получают 0,19 г (выход 39%) 2,6-диметил-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамид, т. пл. 160-163°C.

Элементный анализ для $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$:

Вычислено: C 78,05 H 6,89 N 9,58

Найдено: C 78,31 H 6,97 N 9,31

Пример 2

Получение

5-гидрокси-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамида

А. Метилловый эфир 5-метокси-2-метил-1Н-индол-3-уксусной кислоты. Раствор 12,2 г (0,0557 моль) 5-метокси-2-метил-1Н-индол-3-уксусной кислоты в 150 мл MeOH и 1 мл серной кислоты кипятят 15 часов, охлаждают, разбавляют раствором бикарбоната натрия, экстрагируют EtOAc. Этилацетатный слой промывают насыщенным раствором NaCl, сушат над Na_2SO_4 , растворитель упаривают при уменьшенном давлении и получают 13 г сырого метилового эфира 5-метокси-2-метил-1Н-индол-3-уксусной кислоты.

В.

5-Метокси-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-уксусная кислота. Сырой метиловый эфир 5-метокси-2-метил-1Н-индол-3-уксусной кислоты из А (56 ммоль) растворяют в 250 мл ДМФА и приблизительно 10 мл ТГФ, вносят 2,5 г (62 ммоль) 60% NaH/минеральное масло, выдерживают 0,5 часа, добавляют 8 мл (67 ммоль) бензилбромид, перемешивают 0,75 часа, разбавляют водой и экстрагируют EtOAc. Продукт хроматографируют на силикагеле (20% эфир/гексан ---> 50% эфир/гексан) и получают 10,1 г смеси метилового и этилового эфиров 5-метокси-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-уксусной кислоты. Эту смесь растворяют в 200 мл EtOH и 20 мл 5N NaOH, кипятят 20,75 часа, охлаждают, подкисляют 5N HCl и экстрагируют EtOAc. Этилацетатный слой промывают NaCl, сушат над Na_2SO_4 , упаривают при уменьшенном давлении и получают 7,9 г (выход 46%) сырой 5-метокси-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-уксусной кислоты.

С. Метилловый эфир 5-гидрокси-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-уксусной кислоты. К 3,1 г (10 ммоль) 5-метокси-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-уксусной кислоты в 250 мл CH_2Cl_2 прибавляют 3 мл (30 ммоль) BBr_3 , перемешивают 17 часов, обрабатывают 1N HCl, добавляют

некоторое количество EtOH. Органический слой отделяют, промывают насыщенным раствором NaCl, сушат, упаривают при уменьшенном давлении и получают 2,95 г (выход 100%) сырой

5-гидрокси-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-уксусной кислоты, 1,7 г которой растворяют в метаноле, раствор обрабатывают серной кислотой, как описано в части А, и получают после хроматографирования на силикагеле (30% эфир/гексан ---> 60% эфир/гексан) 1,5 г метилового эфира 5-гидрокси-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-уксусной кислоты.

D.

5-Гидрокси-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамид. Раствор 750 мг (2,4 ммоль) метилового эфира

5-гидрокси-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-уксусной кислоты и 2 мл гидразина в 75 мл этанола кипятят 72 часа, охлаждают, вносят 2 г никеля Ренея осторожно, кипятят 4 часа, охлаждают, растворитель декантируют и твердое вещество промывают EtOAc с помощью декантирования. Растворители объединяют, фильтруют через целит, упаривают при уменьшенном давлении. Остаток кристаллизуют из EtOH и получают 570 мг (выход 80%) 5-гидрокси-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамида, т. пл. 185-187°C.

Элементный анализ для $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$:

Вычислено: C 73,45 H 6,16 N 9,52

Найдено: C 73,23 H 6,32 N 9,69

Пример 3

Получение

5-метокси-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамид

А. Этиловый эфир 5-метокси-1Н-индол-3-уксусной кислоты. Как описано в примере 1 части С, 29,44 г (0,02 моль) 25-метокси-1Н-индола обрабатывают 125 мл (0,2 моль) 1,6 М н-бутиллития в гексане, 200 мл (0,2 моль) 1 М ZnCl_2 в эфире и 22,2 мл (0,2 моль) этил 2-бромацетата, хроматографируют на силикагеле при элюировании 5% EtOAc/толуолом и получают 20 г (выход 43%) этилового эфира 5-метокси-1Н-индол-8-уксусной кислоты в виде масла.

В. Этиловый эфир 5-метокси-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-уксусной кислоты. С использованием методики, описанной в части D примера 1, 3,15 г (0,0135 моль) этилового эфира 5-метокси-1Н-индол-3-уксусной кислоты реагирует с 1,51 г (0,0135 моль) трет-бутилата калия и 1,55 мл (0,0135 моль) бензилхлорида, и после хроматографирования на силикагеле (при элюировании толуолом ---> 5% EtOAc/толуолом) получают этиловый эфир

5-метокси-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-уксусной кислоты в виде масла, 3,6 г (83%).

Элементный анализ для $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_3$:

Вычислено: C 74,28 H 6,55 N 4,23

Найдено: C 75,53 H 6,67 N 4,08

С. Гидразид

5-метокси-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-уксусной кислоты. Раствор 1,4 г (4,33 ммоль) этилового эфира 5-метокси-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-уксусной кислоты и 10 мл гидразина в 75 мл EtOH кипятят 16 часов, охлаждают, образовавшийся осадок фильтруют и получают 1,33 г (выход

93%) гидразида
5-метокси-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-уксусной кислоты, т. пл. 143-144°C.

Элементный анализ для $C_{18}H_{19}N_3O_2$:

Вычислено: С 69,88 Н 6,19 N 13,58

Найдено: С 69,91 Н 6,19 N 13,37

D.

5-Метокси-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамид.

К 790 мг (2,4 ммоль) гидразида 5-метокси-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-уксусной кислоты в 120 мл EtOH прибавляют 1 г никеля Ренея, кипятят 2 часа, катализатор отфильтровывают, фильтрат упаривают при уменьшенном давлении, остаток обрабатывают эфиром и получают 675 мг (выход 89%)

5-метокси-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамид, т. пл. 156-158°C.

Элементный анализ для $C_{18}H_{18}N_2O_2$:

Вычислено: С 73,45 Н 6,16 N 9,52

Найдено: С 70,18 Н 5,96 N 8,93

Пример 4

Получение

1-циклогексилметил-5-метокси-2-метил-1Н-индол-3-ацетамида

A. Этиловый эфир 5-метокси-2-метил-1Н-индол-3-уксусной кислоты

Сухой хлористый водород пропускают в течение 0,5 часа при охлаждении на бане лед-вода через раствор 27,95 г (0,16 молей) гидрохлорида 4-метоксифенилгидразина и 19,72 г (0,17 молей) левулиновой кислоты в 500 мл этанола, затем баню удаляют, реакционную смесь медленно нагревают до кипения, кипятят 20 часов, охлаждают, выливают в воду и экстрагируют EtOAc. Этилацетатный экстракт промывают раствором бикарбоната натрия, сушат над Na_2SO_4 , упаривают растворитель при уменьшенном давлении, остаток хроматографируют на силикагеле при элюировании 5% EtOAc/толуолом и получают 14,2 г (36% выход) этилового эфира, 5-метокси-2-метил-1Н-индол-3-уксусной кислоты, т. пл. 38-40°C.

Элементный анализ для $C_{14}H_{17}NO_3$:

Вычислено: С 67,99 Н 6,93 N 5,66

Найдено: С 68,24 Н 6,88 N 5,75

B. Этиловый эфир 1-циклогексилметил-5-метокси-2-метил-1Н-индол-3-уксусной кислоты

По методике, описанной в части D примера 1, 4,7 г (0,19 молей) этилового эфира 5-метокси-1Н-индол-3-уксусной кислоты взаимодействуют с 2,13 г (0,019 молей) трет-бутилата калия и 2,65 мл (0,019 молей) циклогексилметилбромидом и после хроматографирования на силикагеле (градиент, толуол ----> 5% EtOAc/толуол) и получают 3,16 г (выход 48%) этилового эфира 1-циклогексилметил-5-метокси-2-метил-1Н-индол-3-уксусной кислоты в виде масла.

Элементный анализ для $C_{21}H_{29}NO_3$:

Вычислено: С 73,44 Н 8,51 N 4,08

Найдено: С 73,68 Н 8,64 N 4,14

C.

1-Циклогексилметил-5-метокси-2-метил-1Н-индол-3-уксусная кислота

По методике, описанной в части E примера 1, 3,1 г (9,0 ммоль) этилового эфира 1-циклогексилметил-5-метокси-2-метил-1Н-индол-3-уксусной кислоты и 5 мл NaOH реагируют

в 50 мл EtOH с образованием 2,1 г (выход 74%)

1-циклогексил-5-метокси-1Н-индол-3-уксусной кислоты с т. пл. 173-175°C после кристаллизации из толуола.

Элементный анализ для $C_{19}H_{25}NO_3$:

Вычислено: С 72,35 Н 7,99 N 4,44

Найдено: С 72,64 Н 8,00 N 4,52

D.

1-Циклогексилметил-5-метокси-2-метил-1Н-индол-3-ацетамид

Раствор 0,63 г (2,0 ммоль) 1-циклогексилметил-5-метокси-2-метил-1Н-индол-3-уксусной кислоты и 0,56 мл (4 ммоль) триэтиламина в 25 мл тетрагидрофурана (ТГФ) реагирует с 0,162 мл (2,1 молей) метилхлорформиата, затем обрабатывают газообразным NH_3 , как описано в части F примера 1, и получают 0,3 г (выход 48%) 1-циклогексилметил-5-метокси-2-метил-1Н-индол-3-ацетамида, т. пл. 125-126°C.

Элементный анализ для $C_{19}H_{26}N_2O_2$:

Вычислено: С 72,58 Н 8,33 N 8,91

Найдено: С 72,57 Н 8,35 N 8,81

Пример 5

Получение

5-метокси-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамид

A. Этиловый эфир 5-метокси-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-уксусной кислоты

По методике, описанной в части D примера 1, 4,07 г (0,0165 молей) этилового эфира 5-метокси-2-метил-1Н-индол-3-уксусной кислоты (часть A примера 4) реагируют с 1,85 г (0,0165 молей) трет-бутилата калия и 1,96 мл (0,0165 молей) бензилхлорида и образуют 3,78 г (выход 68%) этилового эфира 5-метокси-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-уксусной кислоты, который очищают хроматографически на силикагеле при элюировании толуол ----> 10% EtOAc/толуол, т. пл. 63-64°C.

Элементный анализ для $C_{21}H_{23}NO_3$:

Вычислено: С 74,75 Н 6,87 N 4,15

Найдено: С 74,76 Н 6,89 N 4,28

B. Гидразид

5-метокси-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-уксусной кислоты.

1,0 г (2,96 ммоль) этилового эфира 5-метокси-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-уксусной кислоты и 5 мл гидразина в 50 мл MeOH взаимодействуют по методике, описанной в части C примера 3, и получают при затирании в эфире 920 мг (96% выход) гидразида

5-метокси-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-уксусной кислоты, т. пл. 161-162°C.

Элементный анализ для $C_{19}H_{21}N_3O_2$:

Вычислено: С 70,53 Н 6,54 N 12,99

Найдено: С 70,41 Н 6,58 N 12,93

C.

5-Метокси-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамид

По методике, описанной в части D примера, 3,945 мг (2,9 ммоль) гидразида 5-метокси-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-уксусной кислоты гидрируют в 50 мл EtOH в присутствии 1,5 г никеля Ренея. После окончания реакции выделяют сырой продукт, который фильтруют через двуокись кремния с использованием EtOAc и перекристаллизируют из CH_2Cl_2 /MeOH, и получают 225 мг (выход 25%)

5-метокси-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамида, т. пл. 128-130°C.

Элементный анализ для $C_{19}H_{20}N_2O_2$:

Вычислено: С 74,00 Н 6,54 N 9,08

Найдено: С 74,00 Н 6,51 N 9,05

Пример 6

Получение

1-(2,6-дихлорфенилметил)-5-метокси-2-метил-1Н-индол-3-ацетамида

А. Этиловый эфир

1-(2,6-дихлорфенилметил)-5-метокси-2-метил-1Н-индол-3-уксусной кислоты. Суспензию 80 мг (2 ммоль) 60% NaH/минеральное масло промывают гексаном, добавляют 8 мл ДМФА, охлаждают на бане со льдом, добавляют 494 мг (2 ммоль) этилового эфира 5-метокси-2-метил-1Н-индол-3-уксусной кислоты, затем вносят 391 мг (2 ммоль) альфа, 2,6-трихлортолуола, перемешивают 1,5 часа, разбавляют водой, экстрагируют EtOAc. Этилацетатный экстракт промывают водой/NaCl, сушат над $MgSO_4$, упаривают растворитель при уменьшенном давлении, остаток хроматографируют на двуокиси кремния, элюируют с 25% EtOAc/гексаном и получают 556 мг (выход 68%) этилового эфира 1-(2,6-дихлорфенилметил)-5-метокси-2-метил-1Н-индол-3-уксусной кислоты, который кристаллизуется при стоянии, т. пл. 131-133 °C.

Элементный анализ для $C_{21}H_{21}Cl_2NO_3$:

Вычислено: С 62,08 Н 5,21 N 3,45

Найдено: С 61,79 Н 5,23 N 3,51

В. Гидразид

1-(2,6-дихлорфенилметил)-5-метокси-2-метил-1Н-индол-3-уксусной кислоты.

К 533 мг (1,3 ммоль) этилового эфира 1-(2,6-дихлорфенилметил)-5-метокси-2-метил-1Н-индол-3-уксусной кислоты в 10 мл EtOH прибавляют гидразин (1,3 мл), кипятят 6 часов, охлаждают смесь разбавленной водой, экстрагируют EtOAc. Этилацетатный экстракт промывают раствором хлористого натрия, сушат над $MgSO_4$, растворитель упаривают при уменьшенном давлении, остаток кристаллизуют из MeOH и получают 250 мг (выход 61%) гидразида 1-(2,6-дихлорфенилметил)-5-метокси-2-метил-1Н-индол-3-уксусной кислоты, т. пл. 194-196 °C.

Элементный анализ для $C_{19}H_{19}Cl_2N_3O_2$:

Вычислено: С 58,17 Н 4,88 N 10,71

Найдено: С 58,65 Н 4,98 N 10,68

С.

1-(2,6-Дихлорфенилметил)-5-метокси-2-метил-1Н-индол-3-ацетамид

К 168 мг (0,43 ммоль) гидразида 1-(2,6-дихлорфенилметил)-5-метокси-2-метил-1Н-индол-3-уксусной кислоты в 10 мл EtOH прибавляют никель Ренея, кипятят 3,5 часа, охлаждают, растворитель декантируют от твердого вещества, твердый осадок промывают несколько раз EtOAc, растворители объединяют и упаривают при уменьшенном давлении. Остаток фильтруют через двуокись кремния с EtOAc и затем кристаллизуют из MeOH, и получают 24 мг (выход 15%)

1-(2,6-дихлорфенилметил)-5-метокси-2-метил-1Н-индол-3-ацетамида, т. пл. 203-205°C.

Элементный анализ для $C_{19}H_{18}Cl_2N_2O_2$:

Вычислено: С 60,49 Н 4,81 N 7,42

Найдено: С 60,75 Н 4,89 N 7,65

Пример 7

Получение 1-[(4-бензилоксифенил)метил]-5-метокси-2-метил-1Н-индол-3-ацетамид

А. 1-[(4-Бензилоксифенилметил)-5-метокси]-2-метил-1Н-индол-3-уксусная кислота.

По методике, описанной в примере 6, часть А, 2,0 г (8,12 ммоль) этилового эфира 5-метокси-2-метил-1Н-индол-3-уксусной кислоты, 0,325 г (8,12 ммоль) 60% NaH/минеральное масло и 1,88 г (8,12 ммоль) 4-бензилокси-1-хлорметилбензола реагируют с образованием 800 мг сырого этилового эфира 1-[(4-бензилоксифенил)метил]-5-метокси-2-метил-1Н-индол-3-уксусной кислоты. Сырой эфир в 50 мл MeOH и 15 мл 1N NaOH кипятят 3 часа, выдерживают 16 часов, разбавляют водой, смесь подкисляют 1N HCl и экстрагируют EtOAc. Этилацетатный экстракт сушат над Na_2SO_4 , упаривают, остаток кристаллизуют из MeOH и получают 280 мг (выход 32%) 1-[(4-бензилоксифенил)метил]-5-метокси-2-метил-1Н-индол-3-уксусной кислоты, т. пл. 175-179°C.

Элементный анализ для $C_{26}H_{25}NO_4$:

Вычислено: С 75,16 Н 6,06 N 3,37

Найдено: С 75,05 Н 6,07 N 3,47

В.

25 1-[(4-Бензилоксифенил)метил]-5-метокси-2-метил-1Н-индол-3-ацетамид.

По методике, описанной в части F примера 1, 170 мг (0,41 ммоль)

1-[(4-бензилоксифенил)метил]

30 -5-метокси-2-метил-1Н-индол-3-уксусной кислоты, 0,1 мл этилхлорформиата и избыток NH_3 реагируют с образованием 60 мг (выход 35%) 1-[(4-бензилоксифенил)метил]-5-метокси-2-метил-1Н-индол-3-ацетамида, который кристаллизуют из MeOH, т. пл. 155-157°C.

Элементный анализ для $C_{26}H_{26}N_2O_3$:

Вычислено: С 75,34 Н 6,32 N 6,76

Найдено: С 75,09 Н 6,35 N 6,64

Пример 8

Получение

40 5-метокси-2-метил-1-[(2-пиридил)метил]-1Н-индол-3-ацетамид

А. Этиловый эфир 5-метокси-2-метил-1-[(2-пиридил)метил]-1Н-индол-3-уксусной кислоты

По методике, описанной в части А примера 6, 494 мг (2 ммоль) этилового эфира 5-метокси-2-метил-1Н-индол-3-уксусной кислоты реагируют с 160 мг (4 ммоль) 60% NaH/минерального масла и 328 мг (2 ммоль) гидрохлорида 2-пиколилхлорида и после хроматографии на двуокиси кремния (при элюировании с 50% EtOAc/гексаном) получают 510 мг (выход 75%) этилового эфира 5-метокси-2-метил-1-[(2-пиридил)метил]-1Н-индол-3-уксусной кислоты в виде масла.

Элементный анализ для $C_{20}H_{22}N_2O_3$:

Вычислено: С 70,99 Н 6,55 N 8,28

Найдено: С 71,28 Н 6,84 N 8,44

В. Гидразид

55 5-метокси-2-метил-1-[(2-пиридил)метил]-1Н-индол-3-уксусной кислоты.

По методике, описанной в части В примера 6, 480 мг (1,4 ммоль) этилового эфира 5-метокси-2-метил-1-[(2-пиридил)метил]-1Н-индол-3-уксусной кислоты реагируют с 1,4 мл гидразина и выделяют после кристаллизации из MeOH 304 мг (выход 67%) гидразида 5-метокси-2-метил-1-[(2-пиридил)метил]-1Н-индол-3-уксусной кислоты, т. пл. 147-148°C.

Элементный анализ для $C_{18}H_{20}N_4O_2$:

Вычислено: С 66,65 Н 6,22 N 17,27

Найдено: С 66,40 Н 6,21 N 17,34

С.

5-Метокси-2-метил-1-[(2-пиридил)метил]-1Н-индол-3-ацетамид

По методике, описанной в части С примера 6, 200 мг (0,62 ммоль) гидразида 5-метокси-2-метил-1-[(2-пиридил)метил]-1Н-индол-3-уксусной кислоты и приблизительно 1 г никеля Ренея в 10 мл EtOH реагируют и после хроматографии на двуокиси кремния при элюировании EtOAc ---> 5% MeOH/EtOAc выделяют 54 мг (выход 28%) 5-метокси-2-метил-1-[(2-пиридил)метил]-1Н-индол-3-ацетамида в виде полукристаллического продукта.

Элементный анализ для $C_{18}H_{19}N_3O_2$:

Вычислено: С 69,88 Н 6,19 N 13,58

Найдено: С 70,04 Н 6,32 N 13,85

Пример 9

Получение

2-этил-5-метокси-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамид

А.

Н-трет-Бутоксикарбонил-4-метокси-2-метиланилин

По методике, описанной в части А примера 1, 13,7 г (0,1 моль) 4-метокси-2-метиланилина реагируют с 25 мг (0,1145 моль) дитрет-бутилдикарбоната и после кристаллизации из гексана получают 17,25 г (выход 73%) Н-трет-бутоксикарбонил-4-метокси-2-метиланилина, т. пл. 80-82°C.

Элементный анализ для $C_{13}H_{19}NO_3$:

Вычислено: С 65,80 Н 8,07 N 5,90

Найдено: С 65,86 Н 8,15 N 5,61

В.

1-[2-(трет-Бутоксикарбониламино)-5-метоксифенил]-2-бутанон

К 11,85 г (0,05 моль)

Н-трет-бутоксикарбонил-4-метокси-2-метиланилина в 80 мл ТГФ при температуре ниже -40 °С при охлаждении на бане сухой лед-этанол прибавляют раствор 1,3 М втор-бутиллития/циклогексана (81 мл/0,105 моль), баню удаляют, температура смеси поднимается до -20°C, затем баню заменяют. Реакционную массу охлаждают до -60°C, вносят по каплям 6,1 г (0,052 моль) N-метокси-N-метилпропанамида в равном объеме ТГФ, перемешивают 1 час, охлаждающую баню удаляют, дополнительно перемешивают 1 час, выливают в смесь 200 мл эфира и 200 мл 1N HCl. Органический слой отделяют, промывают водой, сушат над Na_2SO_4 , упаривают при уменьшенном давлении и получают 10,9 г (выход 74%) 1-(2-(трет-бутоксикарбониламино)-5-метоксифенил)-2-бутанона, т. пл. 80-81°C после хроматографии на двуокиси кремния при элюировании 5% EtOAc/толуолом.

Элементный анализ для $C_{16}H_{23}NO_4$:

Вычислено: С 65,51 Н 7,90 N 4,77

Найдено: С 65,69 Н 7,89 N 4,90

С. 2-Этил-5-метокси-1Н-индол.

Смесь

1-[2-(трет-бутоксикарбониламино)-5-метоксифенил]-2-бутанона (7,33 г, 0,025 моль) в 120 мл CH_2Cl_2 и 20 мл трифторуксусной кислоты перемешивают 20 часов, промывают водой, раствором $NaHCO_3$, хроматографируют на

двуокиси кремния (при элюировании 20% EtOAc/гексаном) и получают 2,54 г (выход 58%) 2-этил-5-метокси-1Н-индола, в виде белого твердого вещества, т. пл. 49-50°C.

Элементный анализ для $C_{11}H_{13}NO$:

Вычислено: С 75,40 Н 7,48 N 7,99

Найдено: С 75,64 Н 7,61 N 8,04

Д. Метиловый эфир

2-этил-5-метокси-1Н-индол-3-уксусной кислоты

По методике, описанной в части С примера

1, 3,5 г (0,02 моль)

5-метокси-2-этил-1Н-индола обрабатывают 12,5 мл (0,02 моль) 1,6 М раствором н-бутиллития в гексане, 20 мл (0,02 моль) 1 М раствора $ZnCl_2$ в эфире и 1,89 мл (0,02 моль) метилового эфира 2-бромуксусной кислоты, хроматографируют на двуокиси кремния (толуол --- > 10% EtOAc/толуол) и получают метиловый эфир 2-этил-5-метокси-1Н-индол-3-уксусной кислоты в виде масла.

Элементный анализ для $C_{14}H_{17}NO_3$:

Вычислено: С 67,99 Н 6,93 N 5,66

Найдено: С 67,73 Н 6,94 N 5,39

Е. Метиловый эфир

2-этил-5-метокси-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-уксусной кислоты

Раствор 2,47 г (0,01 моль) метилового эфира 2-этил-5-метокси-1Н-индол-3-уксусной кислоты в 25 мл ДМФА обрабатывают 1,12 г (0,01 моль) трет-бутилата калия, перемешивают 0,5 часа, добавляют 1,15 мл (0,01 моль) бензилхлорида, выдерживают 72 часа, разбавляют водой и экстрагируют EtOAc. Этилацетатный экстракт промывают четыре раза водой, сушат над Na_2SO_4 , упаривают при уменьшенном давлении, остаток хроматографируют на двуокиси кремния при элюировании с градиентом толуол ---> 10% EtOAc/толуолом и получают 1,5 г (выход 44%) метилового эфира

2-этил-5-метокси-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-уксусной кислоты в виде масла.

Элементный анализ для $C_{21}H_{23}NO_3$:

Вычислено: С 74,75 Н 6,87 N 4,15

Найдено: С 75,00 Н 6,99 N 4,28

Ф. Гидразид

2-этил-5-метокси-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-уксусной кислоты

По методике, описанной в части С примера 3, 748 мг (2,2 ммоль) метилового эфира 2-этил-5-метокси-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-уксусной кислоты реагируют с 2,2 мл гидразида с образованием 552 мг (выход 72%) гидразида

2-этил-5-метокси-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-уксусной кислоты, который кристаллизуют при охлаждении реакционной смеси, т. пл. 138-140 °С.

Элементный анализ для $C_{20}H_{23}N_3O_2$:

Вычислено: С 71,19 Н 6,87 N 12,45

Найдено: С 71,13 Н 6,86 N 12,33

С.

2-Этил-5-метокси-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамид

Раствор 225 мг (0,67 ммоль) гидразида 2-этил-5-метокси-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-уксусной кислоты в этаноле обрабатывают приблизительно 1,5 г никеля Ренея, как описано в части С примера 6, образовавшийся сырой продукт хроматографируют на двуокиси кремния при элюировании 50% EtOAc/гексаном, EtOAc и затем 5% MeOH/EtOAc и получают после

кристаллизации из MeOH 46 мг (выход 21%)
2-этил-5-метокси-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамида, т. пл. 161-166°C.

Элементный анализ для $C_{20}H_{22}N_2O_2$:

Вычислено: C 74,51 H 6,88 N 8,69

Найдено: C 74,77 H 6,94 N 8,81

Пример 10

Получение

5-метокси-1-(фенилметил)-2-пропил-1Н-индол-3-ацетамида

А.

1-[2-(трет-бутоксикарбониламино)-5-метоксифенил]-2-пентанол.

По методике, описанной в части В примера 9, 15,17 г (0,064 молей) N-трет-бутоксикарбонил-4-метокси-2-метиланилина (пример 9, часть А), обрабатывают 1,3 М втор-бутиллитием/циклогексаном (100 мл, 0,13 молей) и 8,4 г (0,064 молей) N-метокси-N-метилбутанамида и после хроматографирования на двуокиси кремния при элюировании с 5% EtOAc/толуолом получают 14,31 г (выход 73%) 1-(трет-бутоксикарбониламино-5-метоксифенил)-2-пентанона, т. пл. 77-78°C.

Элементный анализ для $C_{17}H_{25}NO_4$:

Вычислено: C 66,43 H 8,20 N 4,56

Найдено: C 66,42 H 8,09 N 4,71

В. 5-Метокси-2-пропил-1Н-индол

1-[2-(трет-Бутоксикарбониламино)-5-метоксифенил]-2-пентанол (14,27 г, 0,0465 молей) обрабатывают 20 мл трифторуксусной кислоты, как описано в части С примера 9, образующийся продукт кристаллизуют из гексана и получают 5,5 г (выход 58%) 5-метокси-2-пропил-1Н-индола в виде белого кристаллического продукта, т. пл. 49-50°C.

Элементный анализ для $C_{12}H_{15}NO$:

Вычислено: C 76,16 H 7,99 N 7,40

Найдено: C 76,36 H 8,07 N 7,52

С. Метиловый эфир

5-метокси-2-пропил-1Н-индол-3-уксусной кислоты

По методике, описанной в примере 1, часть С, 5,125 г (0,0271 молей) 5-метокси-2-пропил-1Н-индола обрабатывают 16,9 мл (0,0271 молей) 1,6 М раствора н-бутиллития в гексане, 27,1 мл (0,0271 молей) 1 М раствора $ZnCl_2$ в эфире и 2,7 мл (0,0271 молей) метилового эфира 2-бромуксусной кислоты, хроматографируют на двуокиси кремния (20 EtOAc/гексаном) и получают 4,65 г (66%) метилового эфира 5-метокси-2-пропил-1Н-индол-3-уксусной кислоты в виде масла.

Элементный анализ для $C_{15}H_{19}NO_3$:

Вычислено: C 68,94 H 7,33 N 5,36

Найдено: C 68,69 H 7,36 N 5,63

Д. Метиловый эфир

5-метокси-1-(фенилметил)-2-пропил-1Н-индол-3-уксусной кислоты.

По методике, описанной в части D примера 1, 522 мг (2 ммоль) метилового эфира 5-метокси-2-пропил-1Н-индол-3-уксусной кислоты реагируют с 80 мг (2 ммоль) 60% NaH в минеральном масле и 0,24 мл (2 ммоль) бензилбромид и после хроматографирования на двуокиси кремния (25% EtOAc/гексаном) получают 501 мг (71%) метилового эфира 5-метокси-1-(фенилметил)-2-пропил-1Н-индол-3-уксусной кислоты в виде масла.

Е. Гидразид

5-метокси-1-(фенилметил)-2-пропил-1Н-индол-3-уксусной кислоты.

По методике, описанной в части С примера 3, 480 мг (1,37 ммоль) метилового эфира 5-метокси-1-(фенилметил)-2-пропил-1Н-индол-3-уксусной кислоты реагируют с 1,4 мл гидразина и после кристаллизации из MeOH получают 56 мг (выход 74%) гидразида 5-метокси-1-(фенилметил)-2-пропил-1Н-индол-3-уксусной кислоты, т. пл. 140-141°C.

Элементный анализ для $C_{21}H_{25}N_3O_2$:

Вычислено: C 71,77 H 7,17 N 11,96

Найдено: C 71,98 H 7,12 N 11,98

Ф.

5-Метокси-1-(фенилметил)-2-пропил-1Н-индол-3-ацетамид

Раствор в спирте 160 мг (0,46 ммоль) гидразида 5

метокси-1-(фенилметил)-2-пропил-1Н-индол-3-уксусной кислоты обрабатывают приблизительно 1,0 г никеля Ренея, как описано в части С примера 6, и после кристаллизации из MeOH, получают 55 мг (выход 36%)

5-метокси-1-(фенилметил)-2-пропил-1Н-индол-3-ацетамида, т. пл. 154-156°C.

Элементный анализ для $C_{21}H_{24}N_2O_2$:

Вычислено: C 74,97 H 7,19 N 8,33

Найдено: C 75,05 H 7,21 N 8,29

Пример 11

Получение

2-хлор-5-метокси-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамида

А.

1-Диметиламинометил-5-метокси-1Н-индол.

К 10 г (0,068 молей) 5-метокси-1Н-индола и 17 мл (0,176 молей) 40%-ного водного диметиламина в 100 мл Тетрагидрофурана прибавляют по каплям 37%-ный водный раствор формальдегида (11 г, 0,176 молей), кипятят 3 часа, охлаждают водой и экстрагируют EtOAc. Экстракт этилацетата промывают дважды водой, сушат (Na_2SO_4), упаривают при уменьшенном давлении, остаток хроматографируют на двуокиси кремния и градиентом $CH_2Cl_2 \rightarrow$ 2% MeOH/ CH_2Cl_2 и получают 6,26 г (выход 45%) 1-диметиламинометил-5-метокси-1Н-индола в виде масла.

Элементный анализ для $C_{12}H_{16}N_2O$:

Вычислено: C 70,56 H 7,56 N 13,71

Найдено: C 70,79 H 7,92 N 13,64

В. Метиловый эфир

2-хлор-5-метокси-1Н-индол-3-уксусной кислоты

К 5,1 г (0,025 молей)

1-диметиламинометил-5-метокси-1Н-индола в 100 мл ТГФ при температуре ниже -50°C при охлаждении на бане сухой лед-этанол прибавляют 20 мл (0,026 молей) 1,3 М втор-бутиллития в циклогексане, удаляют охлаждающую баню, температура при этом поднимается до 0°C, затем баню возвращают и при температуре -60°C прибавляют 3,32 мл (0,026 молей) бензолсульфонилхлорида в 10 мл ТГФ, перемешивают 0,3 часа, баню удаляют, выдерживают 1 час, температура при этом поднимается до 20 °C. К этой смеси добавляют 100 мл 1N HCl и 50 мл EtOAc, перемешивают 20 часов, подщелачивают 5N NaOH. Этилацетатный слой отделяют, сушат (Na_2SO_4), упаривают при уменьшенном давлении, остаток хроматографируют на двуокиси кремния при элюировании толуолом и получают 1,37 г (выход 29%) сырого

2-хлор-5-метокси-1Н-индола. К этому продукту (7,55 ммоль) в 30 мл ТГФ прибавляют при температуре ниже 10°C при охлаждении на бане этанол-лед 4,7 мл (7,55 ммоль) 1,6 М раствора н-бутиллития в гексане, выдерживают 0,25 часа, вносят 7,55 мл (7,55 ммоль) 1 М $ZnCl_2$ в эфире, перемешивают 2 часа, упаривают при уменьшенном давлении, вносят 40 мл толуола, затем 0,72 мл (7,55 ммоль) метилового эфира 2-бромуксусной кислоты, перемешивают 16 часов, нагревают 4 часа при 76°C, обрабатывают 50 мл 1N HCl и 40 мл EtOAc. Через 0,5 часа органический слой отделяют, сушат над Na_2SO_4 , упаривают при уменьшенном давлении, остаток хроматографируют на двуокиси кремния при элюировании с градиентом растворителей (толуол ---> 20% EtOAc/толуол) и получают 0,79 г (выход 41%) метилового эфира 2-хлор-5-метокси-1Н-индол-3-уксусной кислоты в виде масла.

Элементный анализ для $C_{12}H_{12}NO_3$:

Вычислено: C 56,82 H 4,77 N 5,52

Найдено: C 56,47 H 5,19 N 4,99

C.

2-Хлор-5-метокси-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетидамид

Метод, приведенный в части В примера 2, используется для реакции 660 мг (2,6 ммоль) метилового эфира

2-хлор-5-метокси-1Н-индол-3-уксусной кислоты, 140 мг (3,5 ммоль) 60% NaN в минеральном масле и 0,5 мл бромистого бензила и получают после хроматографирования на двуокиси кремния (при элюировании 5% эфир/гексан ---> 15% эфир/гексан) сырой промежуточный продукт, метиловый эфир

2-хлор-5-метокси-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-уксусной кислоты (710 мг, выход 79%). Один ммоль этого продукта (344 мг) растворяют в 20 мл бензола, добавляют 5 мл 0,67 М $(CH_3)_2AlNH_2$ в бензоле, кипятят 2 часа,

вносят дополнительное количество алюминиевого реагента, нагревают непрерывно 1,5 часа, охлаждают на бане со льдом, смесь обрабатывают 1N HCl, экстрагируют EtOAc. Экстракт этилацетата промывают насыщенным NaCl, сушат над Na_2SO_4 , упаривают при уменьшенном давлении, остаток хроматографируют на двуокиси кремния (при элюировании с CH_2Cl_2 ---> 2% MeOH/ CH_2Cl_2) и получают 50 мг исходного материала (эфира) и 165 мг (выход 50%)

2-хлор-5-метокси-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетидамид, т. пл. 166-168°C.

Элементный анализ для $C_{18}H_{17}ClN_2O_2$:

Вычислено: C 66,07 H 5,38 Cl 10,76 N 8,48

Найдено: C 65,75 H 6,21 Cl 10,78 N 8,52

Пример 12

Получение

5-метокси-2-(метилтио)-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетидамид

К раствору 1,0 мл диметилдисульфида в 25 мл метилхлорида при охлаждении на бане со льдом прибавляют сульфурилхлорид (0,8 мл, 10 ммоль), охлаждающую баню удаляют, смесь постепенно нагревают до комнатной температуры и 3 мл этого раствора (содержащего метансульфенилхлорид) прибавляют к 320 мг (1,1 ммоль) 5-метокси-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетам

ида (пример 3) в 100 мл метилхлорида, перемешивают 0,33 часа, добавляют насыщенный раствор $NaHCO_3$, встряхивают сосуд, раствор метилхлорида отделяют, промывают насыщенным раствором NaCl, сушат над Na_2SO_4 , упаривают при уменьшенном давлении, остаток хроматографируют на двуокиси кремния при элюировании с 40% EtOAc/гексаном ---> 100% EtOAc и получают 115 мг (выход 31%) 5-метокси-2-(метилтио)-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетидамид, т. пл. 195-197°C.

Элементный анализ для $C_{19}H_{20}N_2O_2S$:

Вычислено: C 67,03 H 5,92 N 8,22 S 9,42

Найдено: C 66,57 H 5,93 N 7,93 S 9,88

Пример 13

Получение

5-бензилокси-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетидамид

5-Гидрокси-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетидамид (400 мг, 1,4 ммоль) растворяют в 50 мл ДМСО, добавляют 40 мг (1,0 ммоль) 60% NaN в минеральном масле, перемешивают приблизительно 0,5 часа, прибавляют 0,2 мл бромистого бензила, перемешивают 2,5 часа, смесь разбавляют водой, экстрагируют EtOAc. Экстракт EtOAc промывают водой, насыщенным раствором NaCl, сушат над Na_2SO_4 , упаривают при уменьшенном давлении, остаток хроматографируют на двуокиси кремния (при элюировании с градиентом, CH_2Cl_2 ---> 2% MeOH/ CH_2Cl_2), кристаллизуют из CH_2Cl_2 /MeOH и получают 440 мг (выход 82%) 5-бензилокси-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетидамид, т. пл. 118-120°C.

Элементный анализ для $C_{25}H_{24}N_2O_2$:

Вычислено: C 78,10 H 6,29 N 7,29

Найдено: C 77,56 H 6,33 N 7,16

Пример 14

Получение

1-Децил-5-метокси-2-метил-1Н-индол-3-ацетидамид

А. Этиловый эфир
1-децил-5-метокси-2-метил-1Н-индол-3-уксусной кислоты.

По методике, приведенной в части D примера 1, 2,47 г (10,0 ммоль) этилового эфира 5-метокси-2-метил-1Н-индол-3-уксусной кислоты реагируют с 1,12 г (10,0 ммоль) трет-бутиллата калия и 2,07 мл (10,0 ммоль) бромистого децила и после хроматографии на двуокиси кремния (при элюировании с 5% EtOAc/толуолом) получают 2,16 г (выход 56%) этилового эфира

1-децил-5-метокси-2-метил-1Н-индол-3-уксусной кислоты.

Элементный анализ для $C_{24}H_{37}NO_3$:

Вычислено: C 74,38 H 9,62 N 3,61

Найдено: C 74,53 H 9,38 N 3,57

В. Гидразид

1-децил-5-метокси-2-метил-1Н-индол-3-уксусной кислоты

Раствор 2,1 г (5,4 ммоль) этилового эфира

1-децил-5-метокси-2-метил-1Н-индол-3-уксусной кислоты и 5 мл гидразина в 40 мл EtOH кипятят 5 часов, выдерживают 16 часов, выпавший осадок отфильтровывают, кристаллизуют из MeOH и получают 0,65 г (выход 32%) гидразида 1-децил-5-метокси-2-метил-1Н-индол-3-уксусной кислоты, т. пл. 129-131°C.

Элементный анализ для $C_{22}H_{35}N_3O_2$:

Вычислено: C 70,74 H 9,44 N 11,25

Найдено: C 70,79 H 9,60 N 11,13

С.

1-Децил-5-метокси-2-метил-1Н-индол-3-ацетамид.

К 1,5 г (4,0 ммоль) гидразида 1-децил-5-метокси-2-метил-1Н-индол-3-уксусной кислоты в 250 мл EtOH прибавляют приблизительно 1,5 г никеля Ренея, кипятят 3 часа, охлаждают, фильтруют, фильтрат упаривают при уменьшенном давлении, остаток кристаллизуют из EtOAc/гексана и получают 0,987 г (выход 69%) 1-децил-5-метокси-2-метил-1Н-индол-3-ацетамид, т. пл. 110-111°C.

Элементный анализ для $C_{22}H_{34}N_2O_2$:

Вычислено: C 73,70 H 9,56 N 7,81

Найдено: C 76,80 H 9,36 N 7,95

Пример 15

Получение

5-аминокарбонил-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамид

А. Этиловый эфир 5-этоксикарбонил-2-метил-1Н-индол-3-уксусной кислоты

Сухой хлористый водород пропускают через раствор 25 г (0,1643 моль) 4-гидразинобензойной кислоты и 20,5 мл (0,2 моль) левоулиновой кислоты в течение 0,5 часов, кипятят 20 часов, охлаждают, упаривают при уменьшенном давлении, добавляют воду, экстрагируют EtOAc/эфиром, экстракт сушат (Na_2SO_4), раствор упаривают, остаток хроматографируют на двуокиси кремния с градиентом растворителей (толуол ---> 20% EtOAc/толуол) и в последней фракции собирают 12 г смеси этилового эфира 5-этоксикарбонил-2-метил-1Н-индол-3-уксусной кислоты и промежуточный гидразон. Эту смесь обрабатывают сухим HCl в 250 мл EtOH, кипятят 16 часов, охлаждают, смесь выливают в воду и экстрагируют EtOAc. Экстракт EtOAc промывают раствором Na_2CO_3 , сушат (Na_2SO_4), хроматографируют из двуокиси кремния (толуол ---> 20% EtOAc/толуол) и получают 3,6 г (выход 7,6%) этилового эфира 5-этоксикарбонил-2-метил-1Н-индол-3-уксусной кислоты, т. пл. 74-76°C.

Элементный анализ для $C_{16}H_{19}NO_4$:

Вычислено: C 66,42 H 6,62 N 4,84

Найдено: C 66,54 H 5,00 N 10,39

В. Этиловый эфир 5-этоксикарбонил-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-уксусной кислоты

По методике, описанной в примере 2, часть В, 2,18 г (7,5 ммоль) этилового эфира 5-этоксикарбонил-2-метил-1Н-индол-3-уксусной кислоты реагируют с 320 мг (8 ммоль) 60% NaN в минеральном масле и 1,0 мл (8,4 ммоль) бромистого бензила и после хроматографии на двуокиси кремния (25% эфир/гексан ---> 50% эфир/гексан) получают 1,6 г (56%) этилового эфира 5-этоксикарбонил-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-уксусной кислоты.

С. Этиловый эфир 5-карбокси-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-уксусной кислоты.

Раствор 1,6 г (4,2 ммоль) этилового эфира

5-этоксикарбонил-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-уксусной кислоты и 4,2 мл 1N NaOH в 75 мл EtOH перемешивают 2,25 часов,

добавляют 10 мл 1N NaOH, перемешивают дополнительно 18,5 часов, подкисляют 1N HCl, экстрагируют EtOAc. Экстракт EtOAc промывают насыщенным раствором NaCl, сушат (Na_2SO_4), упаривают при уменьшенном давлении, остаток в 150 мл EtOH нагревают 4,5 часа, выдерживают 96 часов при комнатной температуре, упаривают при уменьшенном давлении, остаток хроматографируют на двуокиси кремния (25% эфир/гексан ---> 50% эфир/гексан) и получают 110 мг (7,5% выход) этилового эфира 5-карбокси-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-уксусной кислоты.

Д. Гидразид

5-гидразинокрбонил-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-уксусной кислоты.

По методике, описанной в части С примера 3, 110 мг (0,31 ммоль) этилового эфира 5-карбокси-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-уксусной кислоты реагирует с 3 мл гидразина (общее время кипячения 78 часов), затем при охлаждении реакционной смеси выделяют 40 мг (выход 38%) гидразида 5-гидразинокрбонил-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-уксусной кислоты, т. пл. 255°C.

Элементный анализ для $C_{19}H_{21}N_5O_2$:

Вычислено: C 64,94 H 6,02 N 19,93

Найдено: C 65,15 H 6,14 N 19,82

Е.

5-Аминокрбонил-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамид.

По методике, описанной в примере 3, часть Д, 40 мг (0,11 ммоль) гидразида 5-гидразинокрбонил-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-уксусной кислоты

гидрогенолизуют при использовании приблизительно 1 г никеля Ренея в 50 мл EtOH и после хроматографии на двуокиси кремния (градиент, CH_2Cl_2 ---> 8% MeOH/ CH_2Cl_2) получают 17 мг (выход 50%)

5-аминокрбонил-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамид.

Элементный анализ для $C_{19}H_{19}N_3O_2$:

Вычислено: C 71,01 H 5,96 N 13,07

Найдено: C 67,21 H 5,76 N 12,66

Пример 16

Получение

2-метил-5-нитро-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамид

А. 2-Метил-5-нитро-1Н-индол

К 26,9 г (0,205 моль) 2-метил-1Н-индола в 150 мл серной кислоты при температуре от 2-10 до 0°C при охлаждении на бане этанол-вода прибавляют по каплям 17,0 г (0,2 моль) нитрата натрия в 150 мл серной кислоты, через 0,25 часа смесь выливают на лед, экстрагируют EtOAc. Экстракт EtOAc промывают водой, раствором Na_2CO_3 , сушат (Na_2SO_4), упаривают при уменьшенном давлении, остаток кристаллизуют на EtOH и получают 20,86 г (выход 59%)

2-метил-5-нитро-1Н-индола, т. пл. 163-165°C.

Элементный анализ для $C_9H_8N_2O_2$:

Вычислено: C 61,36 H 4,58 N 15,90

Найдено: C 61,36 H 4,61 N 16,17

В.

2-Метил-5-нитро-1-(фенилметил)-1Н-индол

80 мг (2,0 ммоль) 60% NaN в минеральном масле промывают гексаном, добавляют 6 мл ДМФА, затем 352 мг (2,0 ммоль) 2-метил-5-нитро-1Н-индола, через 0,33 часа вносят 0,24 мл (2,0 ммоль) бромистого

бензила, перемешивают 0,5 часов, разбавляют водой, экстрагируют EtOAc. Экстракт EtOAc промывают насыщенным раствором NaCl, сушат (Na₂SO₄), упаривают при уменьшенном давлении. Образующиеся кристаллы промывают MeOH и получают 400 мг (выход 75%) 2-метил-5-нитро-1-(фенилметил)-1Н-индола, т. пл. 150-152°C.

Элементный анализ для C₁₆H₁₄N₂O₂:

Вычислено: C 72,17 H 5,30 N 10,52

Найдено: C 72,37 H 5,24 N 10,53

C. Амид

2-метил-5-нитро-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-г ликохлоридной кислоты

К раствору 380 мг (1,4 ммоль) 2-метил-5-нитро-1-(фенилметил)-1Н-индола в 10 мл хлористого метила прибавляют 0,12 мл оксалилхлорида, охлаждающую баню удаляют, реакционную смесь перемешивают 3 часа, упаривают при уменьшенном давлении до твердого осадка, который растворяют в 10 мл метилхлорида, и приблизительно в течение 5 минут пропускают безводный аммиак, упаривают

при уменьшенном давлении, остаток обрабатывают EtOAc, промывают водой, раствором NaCl, сушат (MgSO₄), упаривают, остаток кристаллизуют из MeOH и получают 315 мг (выход 67% амида 2-метил-5-нитро-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-г ликохлоридной кислоты, т. пл. 204-206°C.

Элементный анализ для C₁₈H₁₅N₃O₄:

Вычислено: C 64,09 H 4,48 N 12,46

Найдено: C 64,32 H 4,38 N 12,44

D. Амид

2-метил-5-нитро-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-г ликохлоридной кислоты

К смеси 1,04 г (3,1 ммоль) амида 2-метил-5-нитро-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-г ликохлоридной кислоты в 30 мл EtOH прибавляют 148 мг (3,9 ммоль) NaBH₄, смесь перемешивают 1 час, упаривают при уменьшенном давлении. Остаток обрабатывают водой и EtOAc, нерастворившийся осадок отфильтровывают и получают 1,05 мг (выход 100%) амида 2-метил-5-нитро-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-г ликохлоридной кислоты, т. пл. 120-124°C.

Элементный анализ для C₁₈H₁₇N₃O₄:

Вычислено: C 63,71 H 5,05 N 12,38

Найдено: C 64,88 H 5,38 N 12,17

E.

2-Метил-5-нитро-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-а цетамида

Раствор 0,927 г (2,7 ммоль) амида 2-метил-5-нитро-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-г ликохлоридной кислоты в 15 мл трифторуксусной кислоты обрабатывают 1,0 мл (6,0 ммоль) триэтилсилана, смесь перемешивают 1 час, упаривают при уменьшенном давлении, остаток хроматографируют на двуокиси кремния (при элюировании EtOAc), кристаллизуют из MeOH/CH₂Cl₂ и получают 455 мг (52% выход) 2-метил-5-нитро-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-а цетамида, т. пл. 189-192°C.

Элементный анализ для C₁₈H₁₇N₃O₃:

Вычислено: C 66,86 H 5,30 N 12,99

Найдено: C 66,99 H 5,26 N 12,95

Пример 17

Получение

5-амино-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-а цетамида

Раствор 205 мг (0,634 ммоль) 2-метил-5-нитро-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-а цетамида в 30 мл ТГФ/EtOH (2:1) гидрируют при 60 фунт/дюйм² (4218 г/см²) водородом в течение 4 часов при использовании в качестве катализатора 0,1 г/Pd/C. Катализатор отфильтровывают, фильтрат упаривают при уменьшенном давлении, остаток хроматографируют на двуокиси кремния при элюировании EtOAc и затем 5% MeOH/EtOAc и получают 52 мг (выход 28%) 5-амино-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-а цетамида, т. пл. 175-178°C.

Элементный анализ для C₁₈H₁₉N₃O:

Вычислено: C 73,69 H 6,53 N 14,32

Найдено: C 73,90 H 6,57 N 14,25

Пример 18

Получение этилового эфира 2-[[3-(2-амино-2-оксиэтил)-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси]уксусной кислоты.

A.

5-(Карбэтоксиметокси)-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-уксусная кислота

Раствор 590 мг (2,0 ммоль)

5-гидрокси-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-уксусной кислоты (пример 2, часть C) в 30 мл ТГФ и 10 мл ДМСО обрабатывают 180 мг (4,5 ммоль) 60% NaN в минеральном масле и через 10 минут вносят 0,25 мл (2,25 ммоль) этилового эфира 2-бромуксусной кислоты, перемешивают 0,5 часа, подкисляют 1N HCl, экстрагируют EtOAc. Экстракт EtOAc промывают водой, насыщенным раствором NaCl, сушат (Na₂SO₄), упаривают при уменьшенном давлении, хроматографируют на двуокиси кремния (при элюировании с градиентом CH₂Cl₂ ---> 3% MeOH/CH₂Cl₂) и получают 590 мг (выход 77%) 5-(карбэтоксиметокси)-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-уксусной кислоты.

В. Этиловый эфир 2[[3-амино-2-оксоэтил)-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси]уксусной кислоты

К 630 мг (1,6 ммоль) 5-(карбэтоксиметокси)-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-уксусной кислоты и 3,0 мл (2,2 ммоль) триэтиламина в 30 мл CH₂Cl₂ прибавляют при охлаждении при -5°C

0,16 мл (2,1 ммоль) метилхлорформиата, перемешивают 10 минут, в реакционную массу в течение 0,5 часов пропускают безводный аммиак, смесь промывают водой, насыщенным раствором NaCl, сушат (Na₂SO₄), упаривают при уменьшенном давлении, остаток хроматографируют на двуокиси кремния при элюировании с градиентом (CH₂Cl₂---> 3% MeOH/CH₂Cl₂), кристаллизуют из эфира и получают 270 мг (выход 44%) этилового эфира 2-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси]уксусной кислоты, т. пл. 160-161°C.

Элементный анализ для C₂₂H₂₄N₂O₄:

Вычислено: C 69,46 H 6,36 N 7,36

Найдено: C 69,69 H 6,38 N 7,18

Пример 19

Получение

2-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси]уксусной кислоты

Раствор 190 мг (0,5 ммоль) этилового эфира 2-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси]уксусной кислоты

2-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси]уксусной кислоты, т. пл. 160-161°C.

Элементный анализ для C₂₂H₂₄N₂O₄:

Вычислено: C 69,46 H 6,36 N 7,36

Найдено: C 69,69 H 6,38 N 7,18

Пример 19

Получение

2-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси]уксусной кислоты

Раствор 190 мг (0,5 ммоль) этилового эфира 2-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси]уксусной кислоты

-5-ил] окси] уксусной кислоты и 2 мл 5N NaOH в 30 мл EtOH и 10 мл ТГФ перемешивают 15 часов, подкисляют 5N HCl и экстрагируют EtOAc. Экстракт EtOAc промывают насыщенным раствором NaCl, сушат над Na_2SO_4 , упаривают при уменьшенном давлении, остаток промывают эфиром и получают 155 мг (выход 90%) 2-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси]уксусной кислоты, т.пл. 196-198°C.

Элементный анализ для $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$:

Вычислено: C 68,17 H 5,72 N 7,95

Найдено: C 68,35 H 5,73 N 7,73

Пример 20

Получение метилового эфира 3-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси]-пропановой кислоты

Смесь

5-гидрокси-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетида (550 мг, 1,8 ммоль), 550 мг (4 ммоль) K_2CO_3 и 0,2 мл метилакрилата в 40 мл ацетона кипятят 100 часов (в течение этого времени добавляют дополнительное количество метилакрилата), охлаждают, разбавляют водой и экстрагируют EtOAc. Экстракт EtOAc промывают насыщенным NaCl раствором, сушат над Na_2SO_4 , упаривают, остаток хроматографируют на двуокиси кремния (при элюировании с $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow 1\% \text{ MeOH/CH}_2\text{Cl}_2$), кристаллизуют из CH_2Cl_2 /эфира и получают 375 мг (выход 55%) метилового эфира 3-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси] пропановой кислоты, т.пл. 113-115°C.

Элементный анализ для $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$:

Вычислено: C 69,46 H 6,36 N 7,36

Найдено: C 69,52 H 6,38 N 7,33

Пример 21

3-[[3-(2-Амино-2-оксоэтил)-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил] окси] пропановая кислота

А. Бензиловый эфир 3-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси]пропановой кислоты

По методике, приведенной в примере 20, 270 мг (0,92 ммоль) 5-гидрокси-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетида, 0,5 г карбоната калия и 1 мл бензилакрилата в 30 мл метилэтилкетона реагируют с образованием 130 мг бензинового эфира

3-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил] окси] пропановой кислоты (хроматографируют на двуокиси кремния при элюировании с $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow 7\% \text{ MeOH/CH}_2\text{Cl}_2$).

В.

3-[[3-(2-Амино-2-оксоэтил)-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил] окси]пропановая кислота

Смесь 130 мг (0,29 ммоль) бензинового эфира

3-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил] - окси]пропановой кислоты и 0,2 г 10% Pd/C гидрируют при 40 фунт/дюйм² (2812 г/см²) водорода в течение 4,5 часов, смесь фильтруют, упаривают до кристаллического остатка, промывают эфиром и получают 80 мг (выход 75%) 3-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-метил-1-(фенилме

тил)-1Н-индол-5-ил]окси] пропановой кислоты, т.пл. 201-203°C.

Элементный анализ для $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$:

Вычислено: C 68,84 H 6,05 N 7,65

Найдено: C 65,88 H 6,32 N 6,68

Пример 22

4-[[3-(2-Амино-2-оксоэтил)-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил] окси] бутановая кислота

Раствор 430 мг (1,5 ммоль)

5-гидрокси-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетида (пример 2, часть D) в 50 мл ДМСО обрабатывают 60 мг (1,5 ммоль) 60% NaH в минеральном масле, затем 0,26 мл (1,8 ммоль) бромистого бензила, перемешивают 1,5 часа при комнатной

температуре, 1,5 часа при 85°C, 16 часов при комнатной температуре, разбавляют водой и экстрагируют EtOAc. Экстракт EtOAc промывают водой, насыщенным раствором NaCl, сушат над Na_2SO_4 , упаривают при

уменьшенном давлении, остаток хроматографируют на двуокиси кремния ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow 3\% \text{ MeOH/CH}_2\text{Cl}_2$) и получают 315 мг (выход 51%) этилового эфира

4-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси] бутановой кислоты. Этот продукт перемешивают 20 часов с 1 мл 5N NaOH в 15

мл EtOH, подкисляют 5N HCl, экстрагируют EtOAc, экстракт EtOAc промывают насыщенным раствором NaCl, сушат над Na_2SO_4 , упаривают, собирают

образовавшийся твердый осадок и получают 245 мг (выход 38%) 4-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси] бутановой кислоты,

т.пл. 218-221°C.

Элементный анализ для $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$:

Вычислено: C 69,46 H 6,36 N 7,36

Найдено: C 68,35 H 6,36 N 7,00

Пример 23

Получение

5-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси] пентановой кислоты Как описано в примере 22, 125 мг (0,43 ммоль)

5-гидрокси-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетида (пример 2), 30 мг 60% NaH в минеральном масле и 0,1 мл метилового эфира 5-бромпентановой кислоты в 15 мл ДМСО реагируют с образованием 80 мг метилового эфира

5-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси]пентановой кислоты после хроматографии на двуокиси кремния (при элюировании с $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow 2\% \text{ MeOH/CH}_2\text{Cl}_2$). Этот продукт в 5 мл ТГФ и

15 мл EtOH обрабатывают 2 мл 2N NaOH, перемешивают 18 часов, подкисляют 5N HCl, экстрагируют EtOAc. Экстракт EtOAc промывают насыщенным раствором NaCl, сушат над Na_2SO_4 , упаривают при

уменьшенном давлении, остаток растворяют в $\text{MeOH/CH}_2\text{Cl}_2$, упаривают, разбавляют эфиром и получают 80 мг (выход 100%)

5-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси]пентановой кислоты, т.пл. 168-169°C.

Элементный анализ для $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_4$:

Вычислено: C 62,92 H 5,28 N 6,99

Найдено: C 58,94 H 4,97 N 6,41

Пример 25
Получение метилового эфира
3-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]амино]пропановой кислоты.
Раствор 147 мг (0,5 ммоль) 5-амино-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамида (пример 18) и 2 мл метилакрилата в 5 мл MeOH перемешивают 65 часов, упаривают при уменьшенном давлении, остаток хроматографируют на двуокиси кремния, элюируют с градиентом (EtOAc ----> 5% MeOH/EtOAc) и получают в последней фракции основной и побочный продукты. Основным продуктом является 105 мг (выход 55%) метиловый эфир 3-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]амино] пропановой кислоты.
Элементный анализ для $C_{22}H_{25}N_3O_3$:
Вычислено: C 69,64 H 6,64 N 11,07
Найдено: C 69,87 H 6,39 N 11,10
Пример 26
Получение диметилового эфира
3,3'-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]имино]бис[пропановой кислоты].
При хроматографировании продуктов реакции, полученных в примере 25, на последней фракции выделяют неосновной продукт, 52 мг диметилового эфира 3,3'-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]имино] бис [пропановой кислоты).
Пример 27
Получение
3-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-метил-1-(фенилметил)-1Н- индол-5-ил]амино]пропановой кислоты
К раствору 110 мг (0,3 ммоль) метилового эфира
3-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил] амина] - пропановой кислоты (пример 26) в 5 мл MeOH прибавляют 1 мл 1N NaOH, перемешивают 1 час, вносят 1 мл 1N NaOH, перемешивают 0,5 часа, обрабатывают водой, затем 2 мл 1N HCl и экстрагируют EtOAc. Экстракт сушат над $MgSO_4$, упаривают при уменьшенном давлении и получают 21 мг (выход 20%) 3-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]амино] пропановой кислоты.
Пример 28
Получение гидразида
3-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]амино] пропановой кислоты
К 151 мг (0,4 ммоль) метилового эфира 3-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил] амина] пропановой кислоты в 5 мл MeOH прибавляют гидразин, кипятят 1 час, перемешивают при комнатной температуре 16 часов, разбавляют водой, экстрагируют EtOAc. Экстракт EtOAc промывают насыщенным раствором NaCl, сушат над $MgSO_4$, упаривают при уменьшенном давлении.
Пример 29
Получение
6-метокси-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамида
А.
1-[2-трет-Бутоксикарбониламино]-4-метоксифенил]-2- пропанон

По методу, приведенному в части А примера 1, 12 г (87 ммоль) 5-метокси-2-метиланилина обрабатывают 19 г (87 ммоль) ди-трет-бутилдикarbonата, упаривают и получают реакционную смесь, содержащую 16,4 г (выход 80%) N-трет-бутоксикарбонил-5-метокси-2-метиланилина. Этот продукт (69 ммоль) реагирует со 106 мл 1,3 М втор-бутиллития в циклогексане, затем с 7,1 г (69 ммоль) N-метокси-N-метилацетамида (как описано в части В примера 9), и получают после хроматографирования на двуокиси кремния при элюировании с 33% EtOAc/гексаном, 13,8 г (выход 72%)
1-[2-(трет-бутоксикарбониламино)-4-метоксифенил]-2-пропанона
Элементный анализ для $C_{15}H_{21}N_2O_4$:
Вычислено: C 64,50 H 7,58 N 5,01
Найдено: C 63,80 H 7,32 N 5,48
В.
Амид-6-метокси-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-глиоксалево-й кислоты
По методике, описанной в части С примера 9, 13,7 г (49 ммоль) 1-[2-(трет-бутоксикарбониламино)-4-метоксифенил] -2-пропанона реагируют с 20 мл трифторуксусной кислоты, продукт хроматографируют на двуокиси кремния при элюировании с 20% EtOAc/гексаном и получают 4,8 г (выход 61%) сырого 6-метокси-2-метил-1Н-индола. С помощью метода, приведенного в части А примера 6, этот продукт (30 ммоль) обрабатывают 1,2 г (30 ммоль) 60% NaH в минеральном масле и 3,6 мл бромистого бензила в ДМФА, хроматографируют на двуокиси кремния (при элюировании с 25% EtOAc/гексаном) и получают 4,77 г (выход 63%) 6-метокси-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индола. С помощью метода, приведенного в части С примера 16, 1,97 г (8 ммоль) 6-метокси-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индола реагируют с 0,73 мл (8,4 ммоль) оксалилхлорида, пропускают аммиак и получают 0,875 г (выход 34%) амида 6-метокси-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-глиоксалево-й кислоты на EtOAc, т.пл. 230-234 °C.
Элементный анализ для $C_{19}H_{18}N_2O_3$:
Вычислено: C 70,79 H 5,63 N 8,69
Найдено: C 70,11 H 5,71 N 8,70
С.
Амид-6-метокси-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-гликолевой кислоты.
По методике, приведенной в части А примера 17, при использовании в качестве растворителя EtOH 4,15 г (12,9 ммоль) амида 6-метокси-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-глиоксалево-й кислоты (пример 16) реагируют с 0,605 г (16 ммоль) $NaBH_4$, сырой продукт промывают EtOAc и водой и получают 2,6134 г (63%) амида 6-метокси-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-гликолевой кислоты, т.пл. 196-198°C.
Элементный анализ для $C_{19}H_{20}N_2O_2$:
Вычислено: C 70,35 H 6,22 N 8,64
Найдено: C 70,49 H 6,23 N 8,85
D.
6-Метокси-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамид
По методике, приведенной в части В примера 17, реагируют 720 мг (2,2 ммоль) амида

6-метокси-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-гликолевой кислоты, 0,4 мл (2,5 ммоль) триэтилсилана, 10 мл трифторуксусной кислоты, и продукт хроматографируют на двуокиси кремния (при элюировании с 33% EtOAc/гексана), кристаллизуют из метиленхлорида/MeOH и получают 164 мг (выход 24%)

6-метокси-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамида, т.пл. 136-139°C.

Элементный анализ для $C_{19}H_{20}N_2O_3$:

Вычислено: С 74,00 Н 6,54 N 9,08

Найдено: С 73,72 Н 6,57 N 9,00

Пример 30

Получение

6-гидрокси-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамида

К раствору 1,53 г (5 ммоль) 6-метокси-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамида прибавляют 20 мл (20 ммоль) 1М BBr_3 в метиленхлориде, смесь перемешивают 3 часа, добавляют воду, экстрагируют EtOAc, экстракт EtOAc промывают раствором NaCl, сушат ($MgSO_4$), упаривают при уменьшенном давлении, остаток хроматографируют на двуокиси кремния при элюировании с 5% MeOH/метиленхлорид и получают 658 мг (выход 45%)

6-гидрокси-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамида, т.пл. 174-179°C.

Элементный анализ для $C_{18}H_{18}N_2O_2$:

Вычислено: С 73,45 Н 6,16 N 9,52

Найдено: С 72,43 Н 6,08 N 9,92

Пример 31

Получение этилового эфира

4-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-6-ил]окси] масляной кислоты

Раствор 294 мг (1 ммоль) 6-гидрокси-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамида обрабатывают 40 мг (1 ммоль) 60% NaH в минеральном масле, выдерживают 1 час, вносят 0,15 мл (1 ммоль) этилового эфира 4-броммасляной кислоты, перемешивают 2 часа, разбавляют водой и экстрагируют EtOAc. Экстракт EtOAc промывают раствором NaCl, сушат ($MgSO_4$), упаривают при уменьшенной давлении, остаток хроматографируют на двуокиси кремния при элюировании с EtOAc, кристаллизуют из CH_2Cl_2 /MeOH/гексана и получают 228 мг (выход 76%) этилового эфира 4-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-6-ил]окси] масляной кислоты, т.пл. 126-133°C.

Элементный анализ для $C_{24}H_{28}N_2O_4$:

Вычислено: С 70,57 Н 6,91 N 6,86

Найдено: С 70,47 Н 6,97 N 6,80

Пример 32

Получение

4-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-6-ил]окси] масляной кислоты

Раствор 100 мг (0,245 ммоль) этилового эфира

4-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-6-ил]окси] масляной кислоты и 2 мл 1N NaOH в 5 мл EtOH перемешивают 1,5 часа, разбавляют водой и экстрагируют EtOAc. Водный слой подкисляют до pH 6 с 1N HCl и экстрагируют EtOAc. Экстракт EtOAc сушат ($MgSO_4$), упаривают при уменьшенном давлении, остаток кристаллизуют из MeOH/ CH_2Cl_2 и получают 44 мг (выход 47%)

4-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-метил-1-(фенилме

тил)-1Н-индол-6-ил] окси] масляной кислоты, т.пл. 180-184°C.

Элементный анализ для $C_{22}H_{24}N_2O_4$:

Вычислено: С 69,46 Н 6,36 N 7,36

Найдено: С 69,68 Н 6,38 N 6,37

Пример 33

Получение этилового эфира 5-[[3-(2-оксоэтил)-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-6-ил]окси]пентановой кислоты

10 По методике, приведенной в примере 31, 147 мг (0,5 ммоль)

6-гидрокси-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамида реагируют с 20 мг (0,5 ммоль) 60% NaH в минеральном масле и 0,08 мл (0,05 ммоль) этилового эфира

15 5-бромвалериановой кислоты.

Продукт хроматографируют на двуокиси кремния (при элюировании сначала EtOAc/гексаном, затем EtOAc), кристаллизуют из MeOH/ CH_2Cl_2 и получают 150 мг (выход 71%) этилового эфира 5-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-6-ил]окси] пентановой кислоты, т.пл. 123-135°C.

Элементный анализ для $C_{25}H_{30}N_2O_4$:

Вычислено: С 71,07 Н 7,16 N 6,63

Найдено: С 71,20 Н 7,15 N 6,73

Пример 34

Получение

5-[[2-(2-амино-2-оксоэтил)-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-6-ил]окси]пентановой кислоты

30 По методике, приведенной в примере 32, 100 мг (0,24 ммоль) этилового эфира 5-[[3-(2-амино-2-оксиэтил)-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-6-ил]окси] пентановой кислоты

гидролизуют 2 мл 1N NaOH, продукт кристаллизуют из MeOH/ CH_2Cl_2 и получают

35 53 мг (выход 56%) 5-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-6-ил]окси] пентановой кислоты,

т.пл. 103-107°C.

Элементный анализ для $C_{23}H_{26}N_2O_4$:

Вычислено: С 70,03 Н 6,64 N 7,10

Найдено: С 69,78 Н 6,81 N 7,34

Пример 35

Получение

4-метокси-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамида

А.

45 N-трет-Бутоксикарбонил-3-метокси-2-метиланилин.

По методике, приведенной в части А примера 1, 25,8 г (188 ммоль) 3-метокси-2-метиланилина обрабатывают 41 г (188 ммоль) ди-трет-бутилдикарбоната и с помощью хроматографии на двуокиси кремния (при элюировании с 25% EtOAc/гексаном) выделяют 16,4 г (выход 80%) N-третбуксоксикарбонил-3-метокси-2-метиланилина.

55 Элементный анализ для $C_{13}H_{19}NO_3$:

Вычислено: С 65,80 Н 8,07 N 5,90

Найдено: С 64,31 Н 7,76 N 6,58

В. 4-Метокси-2-метил-1Н-индол

60 N-трет-Бутоксикарбонил-3-метокси-2-метиланилин (43 г, 0,18 молей) реагируют с 280 мл (0,36 молей) 1,3М втор-бутиллития в циклогексане, затем вносят 18,5 г (0,18 молей) N-метокси-N-метилацетамида, как описано в части В примера 9, и получают смесь

1-2-(трет-буксоксикарбониламино)-6-метоксифенил-2-пропанона и исходного анилида. Эту

смесь растворяют в 100 мл метиленхлорида и 40 мл трифторуксусной кислоты, перемешивают 26 часов, промывают водой, сушат ($MgSO_4$), упаривают при уменьшенном давлении, остаток хроматографируют на двуокиси кремния при элюировании 20% $EtOAc$ /гексаном и получают после кристаллизации из CH_2Cl_2 /гексана 13,9 г 4-метокси-2-метил-1Н-индола, т.пл. 80-86°C.

Элементный анализ для $C_{10}H_{11}NO$:

Вычислено: С 74,51 Н 6,88 N 8,69

Найдено: С 74,41 Н 7,08 N 8,47

С. Этиловый эфир 4-метокси-2-метил-1Н-индол-3-уксусной кислоты

По методике, описанной в части С примера 1, 13,9 г (86 ммоль) 4-метокси-2-метил-1Н-индола, 54 мл (86 ммоль) 1,6 М н-бутиллития в гексане и 86 мл (86 ммоль) 1М $ZnCl_2$ в эфире реагируют, продукт выделяют хроматографией на двуокиси кремния (при элюировании с 20% $EtOAc$ /гексаном) и получают 11,2 г (выход 53%) этилового эфира 5 метокси-2-метил-1Н-индол-3-уксусной кислоты, т.пл. 117-121°C.

Элементный анализ для $C_{14}H_{17}NO_3$:

Вычислено: С 68,00 Н 6,93 N 5,66

Найдено: С 68,29 Н 6,98 N 5,73

Д. Этиловый эфир 4-метокси-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-уксусной кислоты

По методике, приведенной в части В примера 16, 7,4 г (30 ммоль) этилового эфира 4-метокси-2-метил-1Н-индол-3-уксусной кислоты, 1,2 г (30 ммоль) 60% NaH в минеральном масле и 3,6 мл (30 ммоль) бромистого бензила реагируют, продукт выделяют после хроматографии на двуокиси кремния и кристаллизации из $MeOH$ /гексана, получают 6,16 г (61% выход) этилового эфира 4-метокси-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-уксусной кислоты, т. плавления 75-80°C.

Элементный анализ для $C_{21}H_{23}NO_3$:

Вычислено: С 74,75 Н 6,87 N 4,15

Найдено: С 74,93 Н 6,66 N 4,02

Е. Гидразид 4-метокси-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-уксусной кислоты

Раствор 2,8 г (8,3 ммоль) этилового эфира

4-метокси-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-уксусной кислоты и 10 мл гидразина в 40 мл $EtOH$ кипятят 16 часов, разбавляют водой, экстрагируют $EtOAc$. Экстракт $EtOAc$ промывают раствором $NaCl$, сушат ($MgSO_4$), упаривают при уменьшенном давлении, остаток кристаллизуют из $MeOH$ и получают 2,0 г (выход 75%) гидразида 4-метокси-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-уксусной кислоты, т.пл. 145-147°C.

Элементный анализ для $C_{19}H_{21}N_3O_2$:

Вычислено: С 70,56 Н 6,55 N 12,99

Найдено: С 70,82 Н 6,67 N 13,16

Ф. 4-Метокси-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетиамид

Смесь 2,0 г (6,2 ммоль) гидразида 4-метокси-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-уксусной кислоты и приблизительно 1 г никеля Ренея кипятят 1 час, охлаждают, добавляют метиленхлорид, фильтруют. Фильтрат упаривают при уменьшенном давлении, остаток хроматографируют на

двуокиси кремния при элюировании с 5% $MeOH$ / $EtOAc$ и получают 1,5 г (выход 79%) 4-метокси-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетиамид, т.пл. 145-146°C.

5 Элементный анализ для $C_{19}H_{20}N_2O_2$:

Вычислено: С 74,08 Н 6,54 N 9,08

Найдено: С 75,09 Н 6,48 N 9,20

Пример 36

Получение

10 4-гидрокси-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетиамид

Раствор 1,45 г (4,7 ммоль)

15 4-метокси-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетиамид и 14,1 мл (14,1 ммоль) 1 М BBr_3 в метиленхлориде реагирует, как описано в методике части С примера 2, продукт хроматографируют на двуокиси кремния (при элюировании с $EtOAc$ /гексаном) и получают 908 мг (выход 66%) 4-гидрокси-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетиамид, т.пл. 200-208°C.

20 Элементный анализ для $C_{18}H_{18}N_2O_2$:

Вычислено: С 73,45 Н 6,16 N 9,52

Найдено: С 73,70 Н 6,42 N 9,52

Пример 37

Получение этилового эфира

25 4-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-4-ил]окси]масляной кислоты.

Раствор 294 мг (1 ммоль)

30 4-гидрокси-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетиамид обрабатывают 40 мг (1 ммоль) 60% NaH в минеральном масле, выдерживают 1 час, прибавляют 0,15 мл (1 ммоль) этилового эфира 4-броммасляной кислоты, перемешивают 2 часа, разбавляют водой и экстрагируют $EtOAc$. Экстракт $EtOAc$ промывают раствором $NaCl$, сушат ($MgSO_4$), упаривают при уменьшенном давлении, остаток кристаллизуют из $MeOH$ /гексана и получают 235 мг (выход 58%) этилового эфира 4-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-4-ил]окси]масляной кислоты, т.пл. 115-116°C.

40 Элементный анализ для $C_{24}H_{28}N_2O_4$:

Вычислено: С 70,57 Н 6,91 N 6,86

Найдено: С 70,68 Н 6,97 N 7,02

Пример 38

Получение

45 4-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-4-ил]окси]масляной кислоты.

Раствор 100 мг (0,245 ммоль) этилового эфира

50 4-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-4-ил]окси]масляной кислоты и 2 мл 1N NaOH в 5 мл $EtOH$ перемешивают 3 часа, разбавляют водой и экстрагируют $EtOAc$. Водный слой подкисляют до pH 6 1N HCl и экстрагируют $EtOAc$. Экстракт $EtOAc$ сушат ($MgSO_4$), упаривают при уменьшенном давлении, образующийся осадок отделяют, промывают $MeOH$ и получают 40 мг (выход 42%)

55 4-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-4-ил]окси]масляной кислоты, т.пл. 192-193°C.

60 Элементный анализ для $C_{22}H_{24}N_2O_4$:

Вычислено: С 69,46 Н 6,36 N 7,36

Найдено: С 68,17 Н 6,05 N 6,99

Пример 39

Получение метилового эфира

2-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-4-ил]окси]уксусной кислоты

По методике, приведенной в примере 37, при взаимодействии 294 мг (1 ммоль) 4-гидрокси-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамида с 40 мг (1 ммоль) 60% NaH в минеральном масле и 0,10 мл (1 ммоль) метилового эфира 2-бромуксусной кислоты после хроматографирования на двуокиси кремния (при элюировании с 50% EtOAc/гексаном, затем EtOAc, затем 2% MeOH/EtOAc) получают 278 мг (выход 76%) метилового эфира 2-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-4-ил]окси]уксусной кислоты, т.пл. 206-208°C.

Элементный анализ для $C_{24}H_{22}N_2O_4$:

Вычислено: С 68,84 Н 6,05 N 6,65

Найдено: С 69,06 Н 5,87 N 7,40

Пример 40

Получено

2-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-4-ил]окси]уксусной кислоты

Раствор 100 мг (0,245 ммоль) метилового эфира

2-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-4-ил] -окси] уксусной кислоты и 2 мл 1N NaOH в 5 мл EtOH перемешивают 2 часа, разбавляют водой и экстрагируют EtOAc. Водный слой подкисляют до pH 6 1N HCl и экстрагируют EtOAc, экстракт EtOAc сушат ($MgSO_4$), упаривают при уменьшенном давлении, остаток кристаллизуют из MeOH и получают 54 мг (выход 57%) 2-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-4-ил]-окси] уксусной кислоты, т.пл. 225-227°C.

Элементный анализ для $C_{20}H_{20}N_2O_4$:

Вычислено: С 68,17 Н 5,72 N 7,95

Найдено: С 68,35 Н 5,79 N 7,94

Пример 41

Получение

[3-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси] фосфоновой кислоты

А. Диметилловый эфир [3-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси]пропил] фосфоновой кислоты

По методике, приведенной в примере 39, 147 мг (0,5 ммоль) 5-гидрокси-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамида реагируют с 20 мг (0,5 ммоль) 60% NaH в минеральном масле, обрабатывают 80 мг (0,5 ммоль) диметилового эфира

3-бромпропилфосфоновой кислоты и конечный продукт получают после кристаллизации из MeOH/гексана 126 мг (выход 57%) диметилового эфира [3-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси]пропил] фосфоновой кислоты, т.пл. 136-138°C.

Элементный анализ для $C_{23}H_{29}N_2O_5P$:

Вычислено: С 62,15 Н 6,58 N 6,30

Найдено: С 61,09 Н 6,71 N 5,94

В.

[3-[[3-(2-Амино-2-оксоэтил)-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси]пропил] фосфоновой кислоты

Раствор 100 мг (0,23 ммоль) диметилового эфира [3-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси]пропил] фосфоновой кислоты и 0,24 мл (1,8 ммоль) бромтриметилсилана в 2 мл метиленхлорида перемешивают 18

часов, упаривают при уменьшенном давлении, вносят 5 мл MeOH, перемешивают 0,5 часа, упаривают. Остаток кристаллизуют из EtOAc/MeCN/HOAc/H₂O и получают 40 мг (выход 42%)

5 [3-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси]пропил] фосфоновой кислоты, т.пл. 201-203°C.

Элементный анализ для $C_{21}H_{25}N_2O_5P$:

Вычислено: С 60,57 Н 6,05 N 6,73

10 Найдено: С 60,53 Н 6,08 N 6,74

Пример 42

Получение

2-бром-5-метокси-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамида

15 А. Бензиловый эфир 2-бром-5-метокси-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-уксусной кислоты

Н-Бромсукцинимид (450 мг, 2,5 ммоль) прибавляют к 910 мг (2,5 ммоль) бензилового эфира

20 5-метокси-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-уксусной кислоты в 75 мл четыреххлористого углерода, перемешивают 0,5 часа, промывают раствором $Na_2S_2O_3$, водой и насыщенным раствором NaCl, сушат (Na_2SO_4), упаривают CCl_4 при уменьшенном давлении. Остаток хроматографируют на двуокиси кремния (при элюировании метиленхлоридом), кристаллизуют из эфира/гексана и получают 765 мг (выход 67%) бензилового эфира 2-бром-5-метокси-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-уксусной кислоты, т.пл. 89-30°C.

30 Элементный анализ для $C_{25}H_{22}BrN_2O_3$:

Вычислено: С 64,66 Н 4,78 N 3,02

Найдено: С 64,43 Н 4,75 N 2,96

Б.

35 2-Бром-5-метокси-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамид

Раствор 120 мг (0,26 ммоль) бензилового эфира

40 2-бром-5-метокси-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-уксусной кислоты и 2 мл 0,67 М $(CH_3)_2AlNH_2$ /бензол в 20 мл бензола нагревают 23,5 часа, добавляя периодически дополнительное количество алюминиевого реагента. Смесь выливают на лед, разлагают 1N HCl и экстрагируют EtOAc. Экстракт промывают насыщенным раствором NaCl, сушат (Na_2SO_4), упаривают при уменьшенном давлении, остаток хроматографируют на двуокиси кремния при элюировании с градиентом CH_2Cl_2 ---> 2% MeOH/ CH_2Cl_2 и получают 100 мг (выход 100%) 2-бром-5-метокси-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамида, т.пл. 172-174°C.

Элементный анализ для $C_{18}H_{17}BrN_2O_2$:

Вычислено: С 57,92 Н 4,59 N 7,50 Br 21,41

Найдено: С 57,71 Н 4,56 N 7,42 Br 21,67

Пример 43

Получение

55 4-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-бром-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси] масляной кислоты

Раствор 600 мг (1,6 ммоль)

60 2-бром-5-метокси-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамида (партия загрязнена, 2,4-дибром-5-метокси-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамидом) и 10 мл 1M BBr_3/CH_2Cl_2 в 100 мл CH_2Cl_2 перемешивают 2,5 часа, вносят 100 мл 1N HCl, перемешивают, отделяют слой CH_2Cl_2 , промывают, сушат (Na_2SO_4), растворитель упаривают при уменьшенном давлении, остаток хроматографируют на

двуокиси кремния при элюировании с градиентом (1% MeOH/CH₂Cl₂ ---> 4% MeOH/CH₂Cl₂) и получают в ранних фракциях 2,4-дибром-5-гидрокси-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамид (115 мг) и в поздних фракциях 2-бром-5-гидрокси-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамид (115 мг), продукт с последних фракций (100 мг, 0,28 ммоль) растворяют в 20 мл ДМСО, прибавляют 20 мг 60% NaH/минеральном масле, выдерживают 10 минут, добавляют 0,1 мл этилового эфира 4-броммасляной кислоты, нагревают 1,25 часов при 85°C, смесь разбавляют водой, экстрагируют EtOAc. Экстракт EtOAc промывают водой, насыщенный раствором NaCl, сушат (Na₂SO₄), упаривают при уменьшенном давлении, остаток хроматографируют на двуокиси кремния (при элюировании с 1% MeOH/CH₂Cl₂ ---> 3% MeOH/CH₂Cl₂) и получают 80 мг этилового эфира 4-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-бром-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил] окси]масляной кислоты в виде масла. Этот продукт растворяют в 20 мл EtOH, 1 мл 2N NaOH, смесь перемешивают 19 часов, подкисляют 1N HCl, экстрагируют EtOAc. Экстракт EtOAc промывают насыщенным раствором NaCl, сушат (Na₂SO₄), упаривают при уменьшенном давлении, остаток кристаллизуют из EtOH/эфира и получают 80 мг 4-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-бром-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил] окси] масляной кислоты.

Элементный анализ для C₂₁H₂₁BrN₂O₄:

Вычислено: C 56,64 H 4,75 N 6,29

Найдено: C 42,71 H 3,76 N 4,50

Пример 44

Получение

5-гидрокси-2-(метилтио)-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамида

По методике части С примера 2, 600 мг (1,6 ммоль)

5-метокси-2-(метилтио)-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамида (пример 12) реагируют с 10 мл 1M BBr₃/CH₂Cl₂ и получают сырой продукт 440 мг (выход 64%)

5-гидрокси-2-(метилтио)-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамида.

Элементный анализ для C₁₈H₁₈N₂O₂S:

Вычислено: C 66,28 H 5,56 N 8,58 S 9,82

Найдено: C 66,45 H 5,55 N 8,29 S 9,72

Пример 45

Получение этилового эфира

4-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-(метилтио)-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси] масляной кислоты

Смесь 465 мг (1,4 ммоль) 5-гидрокси-2-(метилтио)-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамида (пример 44), 60 мг (1,5 ммоль) 60% NaH в минеральном масле и 0,25 мл (1,7 ммоль) этилового эфира 4-броммасляной кислоты реагируют по методике примера 43, промывают сырой продукт EtOH/эфиром и получают 510 мг (выход 83%) этилового эфира 4-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-(метилтио)-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси] масляной кислоты, т.пл. 109-111°C.

Элементный анализ для C₂₄H₂₈N₂O₄S:

Вычислено: C 65,43 H 6,41 N 6,36 S 7,28

Найдено: C 65,24 H 6,44 N 6,12 S 7,30

Пример 46

Получение

4-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-(метилтио)-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси] масляной кислоты

Как описано в примере 43, 245 мг (0,56 ммоль) этилового эфира 4-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-(метилтио)-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил] окси] масляной кислоты (пример 45) гидролизуют 1 мл 5N NaOH в 5 мл ТГФ и 15 мл EtOH. Сырой продукт промывают EtOH/эфиром и получают 195 мг (выход 85%)

4-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-(метилтио)-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил] окси] масляной кислоты, т.пл. 187-188°C.

Элементный анализ для C₂₂H₂₄N₂O₄:

Вычислено: C 64,05 H 5,86 N 6,79 S 7,77

Найдено: C 63,81 H 5,89 N 6,80 S 7,66

Пример 47

Получение

5-(4-амино-4-оксобутоксид)-2-(метилтио)-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамида

К 200 мг (0,45 ммоль) этилового эфира 4-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-метилтио-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил] окси] масляной кислоты (пример 45) в 25 мл бензола прибавляют 10 мл 0,6 M

(CH₃)₂AlNH₂ (бензола), нагревают при 50°C в течение 1,75 часа, охлаждают, разлагают льдом, вносят 1N HCl и экстрагируют EtOAc. Экстракт промывают насыщенным раствором NaCl, сушат (Na₂SO₄), упаривают при уменьшенном давлении. Остаток кристаллизуют из EtOH/CH₂Cl₂ и получают 155 мг (выход 84%)

5-(4-амино-4-оксобутоксид)-2-метилтио)-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамида, т.пл. 185°C.

Элементный анализ для C₂₂H₂₅N₃O₃S:

Вычислено: C 64,21 H 6,12 N 10,21 S 7,79

Найдено: C 54,42 H 6,54 N 8,97 S 7,11

Пример 48

Получение

5-метокси-2-метил-1-тетрадецил-1Н-индол-3-ацетамида

А. Этиловый эфир

5-метокси-2-метил-1-тетрадецил-1Н-индол-3-уксусной кислоты.

По методике части А примера 6 из 2,0 г (8,12 ммоль) этилового эфира 5-метокси-2-метил-1Н-индол-3-уксусной кислоты, 0,325 г 60% NaH в минеральном масле и 1,84 г (8,1 ммоль) бромистого тетраацетила получают после хроматографирования на двуокиси кремния (при элюировании с 15% EtOH/гексаном) 1,66 г (выход 46%) этилового эфира

5-метокси-2-метил-1-тетрадецил-1Н-индол-3-уксусной кислоты.

Элементный анализ для C₂₈H₄₅NO₃:

Вычислено: C 75,80 H 10,22 N 3,16

Найдено: C 75,93 H 10,32 N 3,28

В.

5-Метокси-2-метил-1-тетрадецил-1Н-индола-3-уксусная кислота

Смесь 1,60 г (3,6 ммоль) этилового эфира 5-метокси-2-метил-1-тетрадецил-1Н-индол-3-уксусной кислоты, 10 мл 1N NaOH в 25 мл MeOH перемешивают 16 часов, подкисляют 1N HCl, осадок отфильтровывают и получают 1,36 г (выход 90%) 5-метокси-2-метил-1-тетрадецил-1Н-индол-3-уксусной кислоты, т. пл. 105-107°C.

Элементный анализ для C₂₆H₄₁NO₃:

Вычислено: C 75,40 H 9,94 N 3,37

Найдено: C 76,96 H 10,37 N 3,57

С.
5-Метокси-2-метил-1-тетрадецил-1Н-индол-2-а
цетамид
К 1,36 г (3,2 ммоль)
5-метокси-2-метил-1-тетрадецил-1Н-индол-3-
уксусной кислоты в 50 мл метиленхлорида и 1
капли ДМФА прибавляют 1 мл
оксалилхлорида, перемешивают 1 час,
упаривают при уменьшенном давлении.
Остаток растворяют в 50 мл ТГФ, пропускают
через раствор в течение 0,5 часа безводный
аммиак, разбавляют EtOAc, смесь промывают
водой, сушат (Na₂SO₄), упаривают. Остаток
хроматографируют на двуокиси кремния при
элюировании с 2% MeOH/метиленхлоридом,
получают 0,42 г (выход 32%)
5-метокси-2-метил-1-тетрадецил-1Н-индол-3-а
цетамид, т.пл. 117-118°C.
Элементный анализ для C₂₆H₄₂N₂O₃:
Вычислено: С 75,32 Н 10,21 N 6,76
Найдено: С 74,41 Н 9,67 N 7,67
Пример 49
Получение
4-[[2-амино-2-оксоэтил]-2-метил-1-тетрадецил
-1Н-индол-5-ил] окси] масляной кислоты
А.
5-гидрокси-2-метил-1-тетрадецил-1Н-индол-3-
ацетамид
Раствор 300 мг (0,75 ммоль)
5-метокси-2-метил-1-тетрадецил-1Н-индол-3-а
цетамида (пример 14, часть С) в 30 мл
метиленхлорида обрабатывают 2 мл 1N
BBr₃/CH₂Cl₂, смесь перемешивают 3 часа,
выливают в воду и 100 мл EtOAc.
Органический слой отделяют, промывают
раствором Na₂CO₃, сушат (Na₂SO₄),
упаривают при уменьшенном давлении и
получают приблизительно 300 мг сырого
5-гидрокси-2-метил-1-тетрадецил-1Н-индол-3-
ацетамида.
Элементный анализ для C₂₅H₄₀N₂O₂:
Вычислено: С 74,96 Н 10,06 N 6,99
Найдено: С 74,51 Н 9,55 N 8,31
В. Этиловый эфир
4-[[2-амино-2-оксоэтил]-2-метил-1-тетрадецил
-1Н-индол-5-ил]окси] масляной кислоты
К раствору 300 мг (0,75 ммоль)
5-гидрокси-2-метил-2-метил-1-тетрадецил-1Н-
индол-3-ацетамида в 10 мл ДМФА прибавляют
40 мг (1,0 ммоль) 60% NaH в минеральном
масле, перемешивают 0,5 часа, после чего
добавляют 0,143 мл (1,0 ммоль) этилового
эфира 4-броммасляной кислоты, смесь
перемешивают 20 часов, разбавляют водой и
экстрагируют EtOAc. Экстракт EtOAc
промывают 4 раза водой, сушат над Na₂SO₄,
упаривают при уменьшенном давлении.
Остаток кристаллизуют из EtOH/воды и
получают 0,12 мг (выход 31%) этилового
эфира
4-[[2-амино-2-оксоэтил]-2-метил-1-тетрадецил
-1Н-индол-5-ил] окси] масляной кислоты,
т.пл. 77-78°C.
Элементный анализ для C₃₁H₅₀N₂O₄:
Вычислено: С 72,34 Н 9,79 N 5,44
Найдено: С 72,13 Н 9,63 N 5,17
С.
4-[[2-Амино-2-оксоэтил]-2-метил-1-тетрадецил
-1Н-индол-5-ил] окси] масляная кислота
Раствор 120 мг (0,233 ммоль) этилового
эфира
4-[[2-амино-2-оксоэтил]-2-метил-1-тетрадецил
-1Н-индол-5-ил]окси]масляной кислоты и 1 мл
5N NaOH в 20 мл MeOH кипятят 1 час,

охлаждают, выливают в 100 мл воды,
подкисляют 5N HCl и экстрагируют EtOAc.
Экстракт EtOAc сушат над Na₂SO₄, упаривают
при уменьшенном давлении. Остаток
кристаллизуют из MeOH и получают 50 мг
(выход 44%)
4-[[2-амино-2-оксоэтил]-2-метил-1-тетрадецил
-1Н-индол-5-ил] окси]масляной кислоты, т.пл.
159-161°C.
Элементный анализ для C₂₉H₄₆N₂O₄:
Вычислено: С 71,57 Н 9,53 N 5,76
Найдено: С 71,44 Н 9,39 N 5,70
Пример 50
Получение
4-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-1-гексил-2-метил-1
Н-индол-5-ил] окси]масляная кислота.
А. Этиловый эфир
1-гексил-5-метокси-2-метил-1-индол-3-уксусно
й кислоты
К этиловому эфиру 5
метокси-2-метил-1Н-индол-3-уксусной кислоты
в 25 мл ДМФА прибавляют 0,3 г (7,5 молей)
60% NaH в минеральном масле, выдерживают
0,25 часа, вносят 1,1 мл (7,5 ммоль)
гексилиодида, перемешивают 16 часов,
разбавляют водой, экстрагируют
этилацетатом. Экстракт промывают водой,
сушат (Na₂SO₄), упаривают при уменьшенном
давлении, остаток хроматографируют на
силикагеле (при элюировании с 5%
EtOAc/толуолом) и получают 1,01 г (выход
61%) этилового эфира
1-гексил-5-метокси-2-метил-1Н-индол-3-уксусн
ой кислоты.
Элементный анализ для C₂₀H₂₉NO₃:
Вычислено: С 74,75 Н 5,96 N 4,36
Найдено: С 70,31 Н 8,68 N 3,93
В.
1-Гексил-5-метокси-2-метил-1Н-индол-3-ацетам
ид
К 1,61 г (0,03 молей) хлористого аммония
при температуре 5-7°C при охлаждении на
бане лед-вода прибавляют 2 М раствор
Al(CH₃)₃/толуоле (15 мл, 0,03 молей), баню
удаляют, смесь перемешивают 0,5 часов,
вносят 1,01 г (3,05 ммоль) этилового эфира
1-гексил-5-метокси-2-метил-1Н-индол-3-уксусн
ой кислоты, перемешивают 16 часов,
осторожно добавляют 10 мл воды, выливают
смесь в 1N HCl и большой объем этилацетата.
Органический слой отделяют, промывают
водой, раствором бикарбоната натрия,
сушат над Na₂SO₄, упаривают
растворитель при уменьшенном давлении,
остаток кристаллизуют из MeOH/воды и
получают 0,37 г (выход 40%)
1-гексил-5-метокси-2-метил-1Н-индол-3-ацета
мида, т.пл. 120-121°C.
Элементный анализ для C₁₈H₂₆N₂O₂:
Вычислено: С 71,49 Н 8,67 N 9,26
Найдено: С 71,64 Н 8,54 N 9,21
С.
1-Гексил-5-гидрокси-2-метил-1Н-индол-3-ацета
мид
Смесь 1 мл 1М BBr₃/в метиленхлориде,
0,24 г (0,79 ммоль)
1-гексил-5-метокси-2-метил-1Н-индол-3-ацета
мида в 20 мл метиленхлорида перемешивают
16 часов, разбавляют этилацетатом, дважды
промывают водой, сушат (Na₂SO₄),
растворитель упаривают при уменьшенном
давлении и получают 0,23 г сырого
1-гексил-5-гидрокси-2-метил-1Н-индол-3-ацета

мида.

D.

4-[[3-(2-Амино-2-оксоэтил)-1-гексил-2-метил-1-Н-индол-5-ил]окси]масляной кислоты этиловый эфир

К 230 мг (0,8 ммоль)
1-гексил-5-гидрокси-2-метил-1Н-индол-3-ацетамида в 10 мл ДМФА прибавляют 26 мг (0,8 ммоль) 60% NaN в минеральном масле, смесь перемешивают 1 час, добавляют 0,115 мл (0,8 ммоль) этилового эфира 4-броммасляной кислоты, перемешивают непрерывно 96 часов, разбавляют водой, экстрагируют этилацетатом. Этилацетатный экстракт промывают водой, сушат (Na₂SO₄), упаривают при уменьшенном давлении, остаток хроматографируют на силикагеле (при элюировании с MeOH/метиленхлоридом) и получают 170 мг (выход 53%) этилового эфира 4-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-1-гексил-2-метил-1-Н-индол-5-ил]окси]- масляной кислоты, т. пл. 69-71°C.

Элементный анализ для C₂₃H₃₄N₂O₄:

Вычислено: С 68,63 Н 8,51 N 6,96

Найдено: С 68,90 Н 8,59 N 6,80

E.

4-[[3-(2-Амино-2-оксоэтил)-1-гексил-2-метил-1-Н-индол-5-ил]окси]масляная кислота

Смесь 170 мг (0,42 ммоль) этилового эфира

4-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-1-гексил-2-метил-1-Н-индол-5-ил]окси] масляной кислоты и 1 мл 5N NaOH в 10 мл MeOH кипятят 2,5 часа, охлаждают, выливают в воду, сильно подкисляют 5N HCl и экстрагируют этилацетатом, сушат (Na₂SO₄), упаривают при уменьшенном давлении, остаток кристаллизуют из MeOH и получают 37 мг (выход (24%)

4-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-1-гексил-2-метил-1-Н-индол-5-ил]окси] масляной кислоты, т.пл. 169-170°C.

Элементный анализ для C₂₁H₃₀N₂O₄:

Вычислено: С 67,35 Н 8,07 N 7,48

Найдено: С 67,59 Н 8,06 N 7,42

Пример 51

5-Метокси-2-метил-1-октил-1Н-3-ацетамид

A. Этиловый эфир

5-метокси-2-метил-1-октил-1Н-индол-3-уксусной кислоты

По методике, приведенной в части А примера 50, 2,47 г (0,01 моль) этилового эфира 5-метокси-2-метил-1Н-индол-3-уксусной кислоты реагируют с 0,48 г (0,012 моль) 60% NaN в минеральном масле и затем с 2,17 мл (0,012 моль) йодоктана.

Продукт хроматографируют на силикагеле при элюировании с 5% EtOAc/толуолом и получают 1,85 г (выход 51%) этилового эфира 5-метокси-2-метил-1-октил-1Н-индол-3-уксусной кислоты в виде масла.

Элементный анализ для C₂₂H₃₃NO₃:

Вычислено: С 73,50 Н 9,25 N 3,90

Найдено: С 73,47 Н 9,33 N 3,83

B. Гидразин

5-метокси-2-метил-1-октил-1Н-индол-3-уксусной кислоты

Смесь 1,8 г (5 моль) этилового эфира 5-метокси-2-метил-1-октил-1Н-индол-3-уксусной кислоты и 3 мл гидразина в 125 мл этанола кипятят 16 часов, смесь выливают в воду, экстрагируют этилацетатом, промывают водой, сушат (Na₂SO₄), упаривают растворитель при уменьшенном давлении,

остаток кристаллизуют из EtOH/ воды и получают 1,29 г (75% выход) гидразида 5-метокси-2-метил-1-октил-1Н-индол-3-уксусной кислоты, т.пл. 135-136°C.

Элементный анализ для C₂₀H₃₁N₃O₂:

Вычислено: С 69,53 Н 9,04 N 12,16

Найдено: С 69,69 Н 9,07 N 11,89

C.

5-Метокси-2-метил-1-октил-1Н-индол-3-ацетамид

10 Смесь 1,27 г (3,68 ммоль) гидразина 5-метокси-2-метил-1-октил-1Н-индол-3-уксусной кислоты и 1 г никеля Ренея в 60 мл этанола кипятят 3 часа, охлаждают, растворитель сливают от осевшего катализатора, фильтруют, упаривают и получают 1,03 г (выход 85%)

5-метокси-2-метил-1-октил-1Н-индол-3-ацетамид, т.пл. 96-98°C.

Элементный анализ для C₂₀H₃₀N₂O₂:

Вычислено: С 72,69 Н 9,15 N 8,48

Найдено: С 72,48 Н 9,26 N 8,33

Пример 52

Получение

4-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-метил-1-октил-1Н-индол-5-ил]окси] масляной кислоты

A.

25 5-Гидрокси-2-метил-1-октил-1Н-индол-3-ацетамид

Раствор 1,03 г (3,1 ммоль)

5-метокси-2-метил-1-октил-1Н-индол-3-ацетамид и 5 мл BBr₃ в метиленхлориде в 50 мл метиленхлорида перемешивают 24 часа, выливают в воду и 150 мл этилацетата. Органический слой отделяют, промывают NaHCO₃ раствором, сушат (Na₂SO₄) и упаривают при уменьшенном давлении. Остаток хроматографируют на силикагеле при элюировании с 5% MeOH/метиленхлоридом и получают 316 мг (выход 32%) 5-гидрокси-2-метил-1-октил-1Н-индол-3-ацетамид.

B. Этиловый эфир

4-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-метил-1-октил-1Н-индол-5-ил]окси]масляной кислоты

40 По методике, приведенной в части D примера 50, 316 мг (1,0 ммоль) 5-гидрокси-2-метил-1-октил-1Н-индол-3-ацетамид реагируют с 240 мг (1,0 моль) 60% NaN в минеральном масле и затем с 0,143 мл (1 ммоль) этилового эфира 4-броммасляной кислоты. Продукт хроматографируют на силикагеле (при элюировании с 3% MeOH/метиленхлоридом) и получают 230 мг (выход 53%) этилового эфира 4-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-метил-1-октил-1Н-индол-5-ил]окси]масляной кислоты, т.пл. 80-85°C.

Элементный анализ для C₂₅H₃₈N₂O₄:

Вычислено: С 69,74 Н 8,90 N 6,51

Найдено: С 67,56 Н 9,01 N 5,95

C.

55 4-[[3-(2-Амино-2-оксоэтил)-2-метил-1-октил-1Н-индол-5-ил]окси] масляная кислота

60 По методике, описанной в части E примера 1, 230 мг (0,53 ммоль) этилового эфира 4-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-метил-1-октил-1Н-индол-5-ил]окси] масляной кислоты гидролизуют с 2 мл 5N NaOH и получают после кристаллизации из MeOH, 897 мг (выход 45%)

4-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-метил-1-октил-1Н-индол-5-ил]окси]масляной кислоты, т. пл. 164-165°C.

Элементный анализ для $C_{23}H_{34}N_2O_4$:

Вычислено: C 68,63 H 8,51 N 6,96

Найдено: C 66,40 H 8,30 N 6,82

Пример 53

Получение

4-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-1-децил-2-метил-1-индол-5-ил]окси] масляной кислоты

А.

1-Децил-5-гидрокси-2-метил-1Н-индол-3-ацетамид

По методике, приведенной в части С примера 50, смесь 5 мл 1 М BBr_3 в метиленхлориде и 98 г (2,73 ммоль) 1-децил-5-метокси-2-метил-1Н-индол-3-ацетамида в 40 мл метиленхлорида реагируют и получают 0,81 г (выход 60%) сырого 1-децил-5-гидрокси-2-метил-1Н-индол-3-ацетамида.

В. Этиловый эфир
4-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-1-децил-2-метил-1Н-индол-5-ил]окси]масляной кислоты

По методике, приведенной в части D примера 50, 810 мг (3,35 ммоль) 1-децил-5-гидрокси-2-метил-1Н-индол-3-ацетамида реагируют с 96 мг (2,4 ммоль) 60% NaH в минеральном масле и затем с 0,32 мл (2,4 ммоль) этилового эфира 4-броммасляной кислоты и получают продукт, который хроматографируют на силикагеле при элюировании с 3% MeOH/метиленхлоридом, 590 мг (выход 55%) этилового эфира 4-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-1-децил-2-метил-1Н-индол-5-ил]окси] масляной кислоты, т. пл. 93-95°C.

Элементный анализ для $C_{27}H_{42}N_2O_4$:

Вычислено: C 70,71 H 9,23 N 6,11

Найдено: C 70,57 H 9,03 N 6,17

С.

4-[[3-(2-Амино-2-оксоэтил)-1-децил-2-метил-1Н-индол-5-ил]окси] масляная кислота

Смесь 590 мг (1,3 ммоль) этилового эфира

4-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-1-децил-2-метил-1Н-индол-5-ил]окси]масляной кислоты и 1,5 мл 5N NaOH в 20 мл MeOH кипятят 2,5 часа, охлаждают, выливают в воду, сильно подкисляют 5N HCl. Осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из MeOH и получают 430 мг (выход 77%) 4-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-1-децил-2-метил-1Н-индол-5-ил]окси] масляной кислоты, т.пл. 163-165°C.

Элементный анализ для $C_{25}H_{38}N_2O_4$:

Вычислено: C 69,74 H 8,90 N 6,51

Найдено: C 70,63 H 8,83 N 6,98

Пример 54

Получение

4-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-1-циклогексил-2-метил-1Н-индол-5-ил]окси] масляной кислоты

А.

1-Циклогексил-5-гидрокси-2-метил-1Н-индол-3-ацетамид

По методике, приведенной в части С примера 50, смесь 2 мл 1М BBr_3 в метиленхлориде реагируют с 330 мг (1,05 ммоль)

1-циклогексил-5-метокси-2-метил-1Н-индол-3-ацетамида в 25 мл метиленхлорида и получают 300 мг сырого

1-циклогексил-5-метокси-2-метил-1Н-индол-3-ацетамида.

Элементный анализ для $C_{18}H_{24}N_2O_2$:

Вычислено: C 71,97 H 8,05 N 9,33

Найдено: C 69,14 H 7,60 N 8,69

В. Этиловый эфир

4-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-1-циклогексил-2-метил-1Н-индол-5-ил]окси]масляной кислоты

По методике, приведенной в части D примера 50, 300 мг (1,0 ммоль) 1-циклогексил-5-гидрокси-2-метил-1Н-индол-3-ацетамида реагируют с 40 мг 60% NaH в минеральном масле и затем с 0,143 мл (1,0 ммоль) этилового эфира 4-броммасляной кислоты и получают после хроматографии на силикагеле (при элюировании с 2% MeOH/метиленхлоридом/ 190 мг (выход 46%) этилового эфира

4-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-1-циклогексил-2-метил-1Н-индол-5-ил]окси] масляной кислоты, т. пл. 92-94°C.

Элементный анализ для $C_{24}H_{34}N_2O_4$:

Вычислено: C 69,54 H 8,27 N 6,76

Найдено: C 69,72 H 8,33 N 6,70

С.

4-[[3-(2-Амино-2-оксоэтил)-1-циклогексил-2-метил-1Н-индол-5-ил]окси] масляная кислота.

Смесь 190 мг (0,46 ммоль) этилового эфира

4-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-1-циклогексил-2-метил-1Н-индол-5-ил]окси] масляной кислоты и 2 мл 5N NaOH в 20 мл MeOH кипятят 2,5 часа, охлаждают, выливают в воду, сильно подкисляют 5N HCl. Осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из MeOH и получают 50 мг (выход 28%)

4-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-1-циклогексил-2-метил-1Н-индол-5-ил]окси] масляной кислоты, т.пл. 212-214°C.

Элементный анализ для $C_{22}H_{30}N_2O_4$:

Вычислено: C 68,37 H 7,82 N 7,25

Найдено: C 68,19 H 7,54 N 7,02

Пример 55

Получение

3-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-1-(1,1'-бифенил-2-ил-метил)-2-метил-1Н-индол-5-ил]окси]пропилфосфоновой кислоты

А. Этиловый эфир

1-(1,1'-бифенил-2-ил-метил)-5-метокси-2-метил-1Н-индол-3-уксусной кислоты

К 160 мг (4 ммоль) NaH в минеральном масле (предварительно промытого гексаном) прибавляют 988 мг (4 ммоль) этилового эфира 5-метокси-2-метил-1Н-индол-3-уксусной кислоты, смесь перемешивают 0,5 часа, вносят 0,74 мл (4 ммоль) 2-(бром-метил) бифенила, выдерживают 2 часа, обрабатывают водой и экстрагируют этилацетатом. Экстракт промывают рассолом, сушат ($MgSO_4$), упаривают при уменьшенном давлении. Остаток хроматографируют на силикагеле при элюировании с 20% EtOAc/гексаном и получают 1,18 г (выход 72%) этиловый эфир 1-(1,1'-бифенил-2-илметил)-5-метокси-2-метил-1Н-индол-3-уксусной кислоты в виде масла.

В.

1-(1,1'-Бифенил-2-илметил)-5-метокси-2-метил-1Н-индол-3-ацетамид

Смесь 1,18 г (2,86 ммоль) этилового эфира

1-(1,1'-бифенил-2-илметил)-5-метокси-2-метил-1Н-индол-3-уксусной кислоты и 3 мл гидразина в 20 мл этанола кипятят 16 часов, охлаждают, добавляют воды и экстрагируют этилацетатом. Раствор этилацетата промывают рассолом, сушат ($MgSO_4$), упаривают и получают 1,02 г гидразида 1-(1,1'-бифенил-2-илметил)-5-метокси-2-метил

-1Н-индол-3-уксусной кислоты. Смесь 576 мг (1,44 ммоль) этого продукта и 300 мг никеля Ренея в 20 мл этанола кипятят 3 часа, охлаждают, растворитель декантируют, никель Ренея промывают дважды метиленхлоридом. Органические растворители объединяют, упаривают при уменьшенном давлении, остаток хроматографируют на силикагеле при элюировании с этилацетатом и получают 369 мг (выход 67%) 1-(1,1'-бифенил-2-илметил)-5-метокси-2-метил-1Н-индол-3-ацетамида.

С.
1-(1,1'-Бифенил-2-илметил)-5-гидрокси-2-мети-л-2-метил-1Н-индол-3-ацетамид
Раствор 369 мг (0,96 ммоль)
1-(1,1'-бифенил-2-илметил)-5-метокси-2-метил-1Н-индол-3-ацетамида и 4 мл 1 М ВВr₃ в метиленхлориде в 20 мл метиленхлорида перемешивают 6 часов, упаривают при уменьшенном давлении, остаток растворяют в этилацетате, промывают водой, рассолом, сушат (MgSO₄), упаривают при уменьшенном давлении. Остаток хроматографируют на силикагеле при элюировании EtOAc и получают 295 мг (выход 85%)

1-(1,1'-бифенил-2-илметил)-5-гидрокси-2-мети-л-1Н-индол-3-ацетамида.

Д. Диметиловый эфир
[3-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-1-(1,1'-бифенил-2-илметил)-2-метил-1Н-индол-5-ил]окси]-пропил]фосфоновой кислоты

К 32 мг (0,8 ммоль) NaH в минеральном масле в 10 мл ДМФА прибавляют 295 мг (0,8 ммоль)

1-(1,1'-бифенил-2-илметил)-5-гидрокси-2-мети-л-1Н-индол-3-ацетамида, перемешивают 1 час, добавляют 121 мг (0,8 ммоль) диметилового эфира

(3-бромпропил)-фосфоновой кислоты, перемешивают 5,5 часа, разбавляют водой и экстрагируют этилацетатом. Этилацетатный раствор промывают рассолом, сушат (MgSO₄), упаривают, остаток хроматографируют на силикагеле при элюировании градиентом EtOAc ---> 10% MeOH/EtOAc и получают 140 мг (выход 34%) диметилового эфира

[3-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-1-(1,1'-бифенил-2-илметил)-2-метил-1Н-индол-5-ил]окси]пропил]фосфоновой кислоты.

Е.
[3-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-1-(1,1'-бифенил-2-илметил)-2-метил-1Н-индол-5-ил]окси]пропил]фосфоносовая кислота

Смесь 130 мг (0,25 ммоль) диметилового эфира

[3-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-1-(1,1'-бифенил-2-илметил)-2-метил-1Н-индол-5-ил]окси]пропил]фосфоновой кислоты и 0,3 мл (3 ммоль) триметилсилбромид в 2 мл метиленхлорида перемешивают 16 часов, добавляют 5 мл MeOH, перемешивают 0,75 часа, упаривают при уменьшенном давлении. Остаток кристаллизуют из EtOAc/MeCN/HOAc/вода и получают 41 мг (выход 33%)

[3-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-1-(1,1'-бифенил-2-илметил)-1Н-индол-5-ил]окси]пропил] - фосфоновой кислоты. т.пл. 200 - 202°C.

Элементный анализ для C₂₇H₂₉N₂O₅P:

Вычислено: С 65,84 Н 5,94 N 5,69

Найдено: С 65,56 Н 5,85 N 5,74

Пример 56

Получение

2-этил-5-гидрокси-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамида

По методике, проведенной в части С примера 56, 5,05 г (15,7 ммоль) 2-этил-5-метокси-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамида получают с 47 мл 1М ВВr₃ в 100 мл метиленхлорида, продукт хроматографируют на силикагеле при элюировании EtOAc и получают 3,64 г (выход 75%)

2-этил-5-гидрокси-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамида в виде желтого пенообразного вещества.

Элементный анализ: C₁₉H₂₀N₂O₂:

Вычислено: С 74,00 Н 6,54 Н 9,08

Найдено: С 73,55 Н 6,40 Н 8,73

Пример 57

Получение этилового эфира
4-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-этил-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси] масляной кислоты

По методике, описанной в части D примера 50, 308 мг (1 ммоль) 2-этил-5-гидрокси-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамида реагируют с 40 мг (1 ммоль) 60% NaH в минеральном масле и затем с 0,15 мл (1 ммоль) этилового эфира 4-броммасляной кислоты, продукт хроматографируют на силикагеле при элюировании 50% EtOAc/гексаном и получают 231 мг (выход 55%) этилового эфира

4-[[3-(2-амино-2-оксо-этил)-2-этил-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси] масляной кислоты.
Элементный анализ для C₂₅H₃₀N₂O₄:

Вычислено: С 71,07 Н 7,16 Н 6,63

Найдено: С 71,21 Н 7,24 Н 6,53

Пример 58

Получение

4-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-этил-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси] масляной кислоты
Смесь 200 мг (0,5 ммоль) этилового эфира

4-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-этил-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси] масляной кислоты и 4 мл 1 N NaOH в 10 мл EtOAc перемешивают 1,5 часа, разбавляют водой и экстрагируют EtOAc. Водный слой подкисляют до pH 5 1 N HCl и экстрагируют EtOAc. Этилацетатный раствор промывают рассолом, сушат (MgSO₄), упаривают при уменьшенном давлении, остаток перемешивают с эфиром/MeOH, отфильтровывают нерастворившийся продукт и получают 120 мг (выход 61%)

4-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-этил-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси] масляной кислоты, т.пл. 196 - 199°C.

Элементный анализ для C₂₃H₂₆N₂O₄:

Вычислено: С 70,03 Н 6,64 Н 7,10

Найдено: С 69,96 Н 6,78 Н 6,85

Пример 59

Получение

2-этил-5-(4-гидразино-4-оксобутокс)-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамида.

Смесь 211 мг (0,05 ммоль) этилового эфира

4-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-этил-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси] масляной кислоты и 1 мл гидразина в 5 мл этанола кипятят 5 часов, разбавляют водой, экстрагируют этилацетатом. Экстракт промывают рассолом, сушат (MgSO₄), упаривают при уменьшенном давлении. Остаток перемешивают с MeOH, нерастворившийся продукт отфильтровывают

и получают 177 мг (выход 87%) 2-этил-5-(4-гидразино-4-оксобутоксид)-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамида, т.пл. 176 - 179 °С.

Элементный анализ для $C_{23}H_{28}N_4O_3$

Вычислено: С 67,63 Н 6,91 N 13,72

Найдено: С 67,58 Н 7,01 N 13,95

Пример 60

Получение

5-(4-амино-4-оксобутоксид)-2-этил-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамида.

Смесь 150 мг (0,37 ммоль) 2-этил-5-(4-гидразино-4-оксобутоксид)-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамида и 200 мг никеля Ренея в 15 мл этанола кипятят 2 часа, охлаждают, сливают этанол, никеля Ренея дважды промывают метилхлоридом. Смывы объединяют, фильтруют, упаривают при уменьшенном давлении, остаток хроматографируют на двуокиси кремния при элюировании с EtOAc, затем 10% MeOH/EtOAc и получают 69 мг (выход 47%) 5-(4-амино-4-оксобутоксид)-2-этил-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамида, т.пл. 176-179°С.

Элементный анализ для $C_{23}H_{27}N_3O_3$:

Вычислено: С 70,20 Н 6,92 N 10,68

Найдено: С 69,92 Н 7,13 N 10,64

Пример 61

Получение диметилового эфира [3-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-этил-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси]пропил] фосфононовой кислоты

К 40 мг (1,0 ммоль) NaH в минеральном масле (промывают гексаном) в 4 мл ДМФА прибавляют 308 мг (1 ммоль) 5-гидроксид-2-этил-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамид, перемешивают 0,5 часа, добавляют 196 мг (0,85 ммоль) диметилового эфира (3-бромпропил)фосфононовой кислоты, перемешивают 6,5 часа, разбавляют водой, экстрагируют этилацетатом. Раствор этилацетата промывают рассолом, сушат ($MgSO_4$) и упаривают. Остаток хроматографируют на силикагеле при элюировании с EtOAc, 5% MeOH/EtOAc и получают 269 мг (выход 59%) диметилового эфира

[3-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-этил-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси]пропил] фосфононовой кислоты.

Элементный анализ для $C_{24}H_{31}N_2O_5P$:

Вычислено: С 62,89 Н 6,82 N 6,11

Найдено: С 62,72 Н 6,97 N 6,29

Пример 62

Получение

[3-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-этил-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси]пропил] фосфононовой кислоты

Смесь 150 мг (0,33 ммоль) диметилового эфира

[3-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-этил-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси]пропил] фосфононовой кислоты и 0,35 мл (2,6 ммоль) триметилсилилбромид в 2 мл метилхлорида перемешивают 16 часов, вносят 5 мл MeOH, перемешивают 1 час и упаривают при уменьшенном давлении. Остаток кристаллизуют из EtOAc/MeCN/HOAc/воды и получают 138 мг (выход 97%) [3-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-этил-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси]пропил] фосфононовой кислоты, т.пл. 194 - 196°С.

Элементный анализ для $C_{22}H_{27}N_2O_5P$:

Вычислено: С 61,39 Н 6,32 N 6,51

Найдено: С 61,35 Н 6,38 N 6,35

Пример 63

Получение монометилового эфира [3-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-этил-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси]пропил] фосфононовой кислоты

Смесь 162 мг (0,35 ммоль) диметилового эфира

[3-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-этил-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси]пропил] фосфононовой кислоты и 5 мл 1N NaOH в 10 мл MeOH кипятят 5 часов, разбавляют водой и экстрагируют этилацетатом. Водный слой подкисляют до pH 2-3 1N HCl и экстрагируют этилацетатом. Раствор этилацетата промывают рассолом, сушат ($MgSO_4$), упаривают при уменьшенном давлении и получают 120 мг (выход 77%) монометилового эфира [3-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-этил-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси]пропил] фосфононовой кислоты.

Элементный анализ для $C_{23}H_{29}N_2O_5P$:

Вычислено: С 62,15 Н 6,58 N 6,30

Найдено: С 63,15 Н 6,45 N 4,81

Пример 64

Получение

[3-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-этил-1-(3-хлорфенил)метил-2-этил-1Н-индол-5-ил]окси]пропил]фосфононовой кислоты

А. Этиловый эфир 1-(3-хлорфенил)метил-2-этил-5-метокси-1Н-индол-3-уксусной кислоты

К 296 мг (7,4 ммоль) NaH в минеральном масле (предварительно промытом гексаном) прибавляют 1,82 г (7,4 ммоль) этилового эфира 2-этил-5-метокси-1Н-индол-3-уксусной кислоты, перемешивают 0,5 часа, добавляют 0,93 мл (7,4 ммоль) 3-хлорбензилхлорида, выдерживают 21 час, вносят воду и экстрагируют этилацетатом, раствор этилацетата промывают рассолом, сушат ($MgSO_4$) и упаривают при уменьшенном давлении. Остаток хроматографируют на силикагеле при элюировании с 20% EtOAc/гексаном и получают 2,13 г (выход 75%) этилового эфира

1-(3-хлорфенил)метил-2-этил-5-метокси-1Н-индол-3-уксусной кислоты в виде масла.

Элементный анализ для $C_{22}H_{24}ClNO_3$:

Вычислено: С 68,48 Н 6,27 N 6,63

Найдено: С 68,25 Н 6,52 N 3,45

В. Гидразид

1-(3-Хлорфенил)метил-2-этил-5-метокси-1Н-индол-3-уксусной кислоты

Смесь 1,96 г (5 ммоль) этилового эфира 1-(3-хлорфенил)-метил-2-этил-5-метокси-1Н-индол-3-уксусной кислоты и 5 мл гидразина в 20 мл этанола кипятят 19 часов, охлаждают, добавляют воду и экстрагируют этилацетатом. Раствор этилацетата промывают рассолом, сушат ($MgSO_4$), упаривают и получают 1,144 г (выход 62%) гидразида 1-(3-хлорфенил)метил-2-этил-5-метокси-1Н-индол-3-уксусной кислоты

Элементный анализ для $C_{20}H_{22}ClN_3O_2$:

Вычислено: С 64,60 Н 5,96 N 11,30

Найдено: С 64,37 Н 6,13 N 11,18

С.

1-(3-Хлорфенил)метил-2-этил-5-метокси-1Н-индол-3-ацетамид

Смесь 340 мг (0,92 ммоль) 1-гидразида 1-(3-хлорфенил)метил-2-этил-5-метокси-1Н-индол-3-уксусной кислоты и 200 мг Ni Ренея и

20 мл этанола кипятят 2,5 часа, охлаждают, растворитель декантируют, Ni Реня дважды промывают метиленхлоридом. Органические растворители комбинируют, фильтруют, упаривают при уменьшенном давлении, остаток хроматографируют на силикагеле при элюировании с этилацетатом и получают 244 мг (выход 74%) 1-(3-хлорфенил)метил-2-этил-5-метокси-1Н-индол-3-ацетамида.

D. 1-(3-Хлорфенил)метил-2-этил-5-гидрокси-1Н-индол-3-ацетамид

Раствор 226 мг (0,63 ммоль) 1-(3-хлорфенил)метил-2-этил-5-метокси-1Н-индол-3-ацетамида и 2,5 мл 1М ВВг₃/метиленхлорида в 15 мл метиленхлорида перемешивают 6 часов, упаривают при уменьшенном давлении, остаток растворяют в этилацетате, промывают водой, рассолом и сушат (MgSO₄), упаривают при уменьшенном давлении. Остаток хроматографируют на силикагеле при элюировании с EtOAc и получают 174 мг (выход 81%)

1-(3-хлорфенил)метил-2-этил-5-метокси-1Н-индол-3-ацетамида.

E. Диметиловый эфир [3-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-1-(3-хлорфенил)метил-2-этил-1Н-индол-5-ил]окси]пропил]фосфоновой кислоты

К 20 мг (0,5 ммоль) NaH в минеральном масле в 10 мл ДМФА прибавляют 170 мг (0,5 ммоль)

1-(3-хлорфенил)метил-2-этил-5-метокси-1Н-индол-3-ацетамида, перемешивают 1 час, добавляют 121 мг (0,8 ммоль) диметилового эфира (3-бромпропил)фосфоновой кислоты, перемешивают 4 часа, разбавляют водой и экстрагируют этилацетатом. Раствор этилацетата промывают рассолом, сушат (MgSO₄), упаривают. Остаток хроматографируют на силикагеле при элюировании с EtOAc, затем 10% MeOH/EtOAc и получают 99 мг (выход 40%) диметилового эфира

[3-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-1-(3-хлорфенил)метил-2-этил-1Н-индол-5-ил]окси]пропил]фосфоновой кислоты.

F. [3-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-1-(3-хлорфенил)метил-2-этил-1Н-индол-4-ил]окси]пропил]фосфоносовая кислота.

Смесь 99 мг (0,2 ммоль) диметилового эфира

[3-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-1-(3-хлорфенил)метил-2-этил-1Н-индол-5-ил]окси]пропил]фосфоновой кислоты и 0,21 мл (1,6 ммоль) триметилсилилбромид в 2 мл метиленхлорида перемешивают 16 часов, добавляют 5 мл MeOH, перемешивают 0,75 часа и упаривают при уменьшенном давлении. Остаток кристаллизуют из EtOAc/MeCN/HOAc/воды и получают 60 мг (выход 65%)

[3-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-1-(3-хлорфенил)метил-2-этил-1Н-индол-5-ил]окси]пропил]фосфоновой кислоты, т.пл. 203 - 205 °C.

Элементный анализ для C₂₂H₂₆ClN₂O₅P:

Вычислено: C 56,84 H 5,64 N 6,03

Найдено: C 56,80 H 5,68 N 5,96

Пример 65

Получение

4-(2-гидразино-2-оксоэтил)-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамида

этил)-1Н-индол-3-ацетамида

Смесь 484 мг (1,3 ммоль) метилового эфира

2-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-4-ил]окси]уксусной кислоты (пример 39) и 2 мл гидразина в 10 мл этанола кипятят 16 часов, вносят 10 мл этанола, дополнительно нагревают 4 часа, охлаждают, вносят этилацетат и воду, нерастворившийся материал фильтруют. Раствор этилацетата отделяют, промывают рассолом, сушат (MgSO₄) и упаривают. Остаток объединяют с отфильтрованным выше веществом и получают 435 мг (выход 91%) 4-(2-гидразино-2-оксоэтилокси)-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамида, т. пл. 207 - 210 °C.

Элементный анализ для C₂₀H₂₂N₄O₃:

Вычислено: C 65,56 H 6,05 N 15,29

Найдено: C 65,57 H 6,14 N 15,40

Пример 66

Получение

4-(2-амино-2-оксоэтокси)-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамида

Смесь 230 мг (0,63 ммоль)

4-(2-гидразино-2-оксоэтокси)-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамида и 300 мг Ni Реня в 40 мл этанола кипятят 4 часа, охлаждают, EtOAc сливают от катализатора, катализатор промывают дважды метиленхлоридом. Растворители объединяют, фильтруют, упаривают, остаток хроматографируют на силикагеле при элюировании с 10% MeOH/EtOAc и получают 25 мг (выход 11%) 4-(2-амино-2-оксоэтокси)-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамида, т.пл. 190 - 207 °C.

Элементный анализ для C₂₀H₂₁N₃O₃:

Вычислено: C 68,36 H 6,02 N 11,96

Найдено: C 68,08 H 6,55 N 13,28

Пример 67

Получение диэтилового эфира

[[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-4-ил]окси]метил]фосфоновой кислоты

К 40 мг (1 ммоль) 60% NaH в минеральном масле (предварительно промытом гексаном) в 2 мл ДМФА прибавляют 294 мг (1 ммоль) 4-гидрокси-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамида, перемешивают 0,33 часа, добавляют 1,1 г (4 ммоль) диэтилового эфира иодметилфосфоновой кислоты, перемешивают 72 часа, вносят 1,1 г (4 ммоль) диэтилового эфира иодметилфосфоновой кислоты, перемешивают 24 часа, разбавляют водой, экстрагируют этилацетатом. Раствор этилацетата промывают рассолом, сушат (MgSO₄) и упаривают при уменьшенном давлении. Остаток хроматографируют на силикагеле при элюировании этилацетатом, затем 10% MeOH/EtOAc и получают 206 мг (выход 46%) диэтилового эфира [[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-4-ил]окси]метил]фосфоновой кислоты.

Пример 68

Получение

[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-4-ил]окси]метил]фосфоновой кислоты.

Смесь 206 мг (0,46 ммоль) диэтилового эфира

[[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-4-ил]окси]метил]фосфоновой

кислоты и 0,49 мл (3,7 ммоль) триметилсилилбромид в 2 мл метилхлорида перемешивают 16 часов, вносят 5 мл MeOH, перемешивают 1 час и упаривают при уменьшенном давлении. Остаток кристаллизуют из EtOAc/MeCN/HOAc/воды и получают 52 мг (выход 29%)

[[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-4-ил]окси]метил]фосфоновой кислоты, т.пл. 195 - 198°C.

Элементный анализ для $C_{19}H_{21}ClN_2O_5P$:

Вычислено: C 58,76 H 5,45 N 7,21

Найдено: C 58,52 H 5,32 N 7,26

Пример 69

Получение

1-[(3-хлорфенил)метил]-5-метокси-2-метил-1Н-индол-3-ацетамида

А. Этиловый эфир 1-[(3-хлорфенил)метил]-5-метокси-2-метил-1Н-индол-3-уксусной кислоты

По методике, приведенной в части А примера 64, 741 мг (3 ммоль) этилового эфира 5-метокси-2-метил-1Н-индол-3-уксусной кислоты реагируют с 120 мг (3 ммоль) 60% NaH в минеральном масле и затем с 0,38 мл (3 ммоль) хлористого 3-хлорбензила, полученный продукт хроматографируют на силикагеле при элюировании с 20% EtOAc/гексаном и выделяют 790 мг (выход 70%) этилового эфира 1-[(3-хлорфенил)метил]-5-метокси-2-метил-1Н-индол-3-уксусной кислоты, т.пл. 113-115°C.

Элементный анализ для $C_{21}H_{22}ClNO_3$:

Вычислено: C 67,83 H 5,96 N 3,77

Найдено: C 70,39 H 6,31 N 3,82

В. Гидразид

1-[(3-хлорфенил)метил]-5-метокси-2-метил-1Н-индол-3-уксусной кислоты.

Смесь 780 мг (2 ммоль) этилового эфира 1-[(3-хлорфенил)метил]-5-метокси-2-метил-1Н-индол-3-уксусной кислоты и 2 мл гидразина в 10 мл этанола кипятят 16 часов, выливают в этилацетат/воду. Этилацетатный слой отделяют, промывают рассолом, сушат ($MgSO_4$), упаривают. Остаток перемешивают с MeOH, отфильтровывают нерастворившееся вещество и получают 698 мг (выход 98%) гидразида 1-[(3-хлорфенил)метил]-5-метокси-2-метил-1Н-индол-3-уксусной кислоты, т.пл. 160 - 162°C.

Элементный анализ для $C_{19}H_{20}ClN_3O$:

Вычислено: C 63,77 H 5,63 N 11,74

Найдено: C 63,97 H 5,70 N 11,56

С.

1-[(3-хлорфенил)метил]-5-метокси-2-метил-1Н-индол-3-ацетамид

Смесь 675 мг (1,9 ммоль) гидразида 1-[(3-хлорфенил)метил]-5-метокси-2-метил-1Н-индол-3-уксусной кислоты и 500 мг Ni Ренея в 25 мл этанола кипятят 3,5 часа, охлаждают до комнатной температуры, этанол декантируют, Ni Ренея промывают дважды метилхлоридом. Растворители объединяют, фильтруют, упаривают при уменьшенном давлении, остаток хроматографируют на силикагеле (при элюировании с EtOAc) и получают 503 мг (выход 77%) 1-[(3-хлорфенил)метил]-5-метокси-2-метил-1Н-индол-3-ацетамида, т. пл. 171 - 173°C.

Элементный анализ для $C_{19}H_{19}ClN_2O_2$:

Вычислено: C 66,57 H 5,59 N 8,17

Найдено: C 66,79 H 5,73 N 8,17

Пример 70

Получение

1-[(3-хлорфенил)метил]-5-гидрокси-2-метил-1Н-индол-3-ацетамида

Раствор 483 мг (1,4 ммоль)

5 1-[(3-хлорфенил)метил]-5-метокси-2-метил-1Н-индол-3-ацетамида и 5,6

BBг₃/метилхлорида в 20 мл метилхлорида перемешивают 5 часов, добавляют 2 мл 1 М BBг₃/метилхлорида, перемешивают 16 часов, выливают в воду и экстрагируют этилацетатом. Раствор этилацетата промывают рассолом, сушат ($MgSO_4$), упаривают при уменьшенном давлении. Остаток хроматографируют на силикагеле при элюировании градиентом 50% EtOAc/гексаном ---> EtOAc и получают 155 мг

10 исходного материала, 1-[(3-хлорфенил)метил]-5-метокси-2-метил-1Н-индол-3-ацетамида, и 220 мг (выход 48%) 1-[(3-хлорфенил)метил]-5-гидрокси-2-метил-1Н-индол-3-ацетамида, т. пл. 173 - 177°C.

20 Элементный анализ для $C_{18}H_{17}ClN_2O_2$:

Вычислено: C 65,75 H 5,21 N 8,52

Найдено: C 65,93 H 5,32 N 8,46

Пример 71

Получение этилового эфира

25 [[3-(2-амино-2-оксоэтил)-1-(3-хлорфенил)-метил-2-метил-1Н-индол-4-ил]окси]уксусной кислоты

30 К 25 мг (0,63 ммоль) 60% NaH в минеральном масле (предварительно промытом гексаном) в 6 мл ДМФА прибавляют 206 мг (0,63 ммоль) 1-[(3-хлорфенил)метил]-4-гидрокси-2-метил-1Н-индол-3-ацетамида, перемешивают 0,5 часа, добавляют 0,06 мл (0,63 ммоль) метилового эфира 2-бромуксусной кислоты, перемешивают 2,5 часа, разбавляют водой и экстрагируют этилацетатом. Раствор этилацетата промывают рассолом, сушат ($MgSO_4$), упаривают при уменьшенном давлении. Остаток перемешивают с MeOH, нерастворившееся вещество отфильтровывают и получают 184 мг (выход 73%) этилового эфира

35 [[3-(2-амино-2-оксоэтил)-1-(3-хлорфенил)метил]-2-метил-1Н-индол-4-ил]окси]уксусной кислоты, т. пл. 180 - 183°C.

Элементный анализ для $C_{21}H_{21}ClN_2O_4$:

Вычислено: C 62,92 H 5,28 N 6,99

Найдено: C 63,06 H 5,29 N 6,93

Пример 72

Получение натриевой соли

50 [[3-(2-амино-2-оксоэтил)-1-(3-хлорфенил)метил]-2-метил-1Н-индол-4-ил]окси]метил]уксусной кислоты.

Смесь 155 мг (0,39 ммоль) этилового эфира

55 [[3-(2-амино-2-оксоэтил)-1-(3-хлорфенил)-метил]-2-метил-1Н-индол-4-ил]-окси]уксусной кислоты и 4 мл 1N NaOH в 10 мл этанола нагревают 0,5 часа, охлаждают, осадок отфильтровывают и получают 140 мг (выход 88%) натриевой соли [[3-(2-амино-2-оксоэтил)-1-(3-хлорфенил)метил]-2-метил-1Н-индол-4-ил]окси]уксусной кислоты, т. пл. 250°C.

60 Элементный анализ для $C_{20}H_{18}ClN_2O_4Na$:

Вычислено: C 58,76 H 4,44 N 6,85

Найдено: C 59,01 H 4,55 N 6,75

Пример 73

Получение натриевой соли

[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-1-([1,1'-бифенил]-2-илметил)-2-метил-1Н-индол-4-ил]о

кси]уксусной кислоты
 А. Этиловый эфир
 1-([1,1'-бифенил]-2-илметил)-4-метокси-2-метил-1Н-индол-3-уксусной кислоты
 К 160 мг (4 ммоль) NaH в минеральном масле (предварительно промытом гексаном) прибавляют 1 г (4 ммоль) этилового эфира 5-метокси-2-метил-1Н-индол-3-уксусной кислоты, перемешивают 1 час, добавляют 0,13 мл (4 ммоль) 2-(бромметил)-бифенила, выдерживают 3 часа, добавляют воду и экстрагируют этилацетатом. Раствор этилацетата промывают рассолом, сушат (MgSO₄), упаривают при уменьшенном давлении. Остаток хроматографируют на силикагеле с 20% EtOAc/гексаном и получают 1,18 г (выход 71%) этилового эфира 1-([1,1'-бифенил]-2-илметил)-4-метокси-2-метил-1Н-индол-3-уксусной кислоты в виде масла.
 В. Гидразид
 1-([1,1'-бифенил]-2-илметил)-4-метокси-2-метил-1Н-индол-3-уксусной кислоты
 Смесь 1,18 г (2,9 ммоль) этилового эфира 1-([1,1'-бифенил]-2-илметил)-4-метокси-2-метил-1Н-индол-3-уксусной кислоты и 3 мл гидразина в 20 мл этанола кипятят 15 часов, охлаждают и экстрагируют этилацетатом. Раствор этилацетата промывают рассолом, сушат (MgSO₄) и упаривают. Остаток хроматографируют на силикагеле (при элюировании с EtOAc и затем 10% MeOH/EtOAc) и получают 646 мг (выход 56%) гидразида 1-([1,1'-бифенил]-2-илметил)-4-метокси-2-метил-1Н-индол-3-уксусной кислоты, т.пл. 148 - 150°C.

Элементный анализ для C₂₅H₂₅N₃O₂:

Вычислено: С 75,16 Н 6,31 N 10,52

Найдено: С 75,14 Н 6,40 N 10,63

С.

1-([1,1'-Бифенил]-2-илметил)-4-метокси-2-метил-1Н-индол-3-ацетамид

Смесь 576 мг (1,44 ммоль) этого материала и 300 мг Ni Ренея в 20 мл этанола кипятят 3 часа, охлаждают, растворитель декантируют, Ni Ренея дважды промывают метиленхлоридом. Органические растворители объединяют, фильтруют и упаривают при уменьшенном давлении. Остаток растворяют в этилацетате, промывают водой, сушат (MgSO₄), этилацетат удаляют при уменьшенном давлении и остаток является 437 мг (выход 71%)

1-([1,1'-бифенил]-2-илметил)-4-метокси-2-метил-1Н-индол-3-ацетамида, т.пл. 173 - 175°C.

Элементный анализ для C₂₅H₂₄N₂O₂:

Вычислено: С 78,10 Н 6,29 N 7,29

Найдено: С 78,94 Н 6,27 N 7,35

Д.

1-([1,1'-Бифенил]-2-илметил)-4-гидрокси-2-метил-1Н-индол-3-ацетамид

Раствор 430 мг (1,1 ммоль) 1-([1,1'-бифенил]-2-илметил)-4-метокси-2-метил-1Н-индол-3-ацетамида и 4,4 мл 1М ВВr₃/метиленхлорида в 10 мл метиленхлорида перемешивают 5,5 часа, упаривают при уменьшенном давлении. Остаток растворяют в этилацетате, промывают водой, рассолом, сушат (MgSO₄), упаривают при уменьшенном давлении, остаток хроматографируют на силикагеле при элюировании с EtOAc и получают 400 мг

(выход 98%) 1-([1,1'-бифенил]-2-илметил-1Н-индол-3-ацетамида.

Е. Метилловый эфир

[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-1-([1,1'-бифенил]-2-илметил)-2-метил-1Н-индол-4-ил]окси]уксусной кислоты

К 43 мг (1,08 ммоль) NaH в минеральном масле в 5 мл ДМФА прибавляют 400 мг (1,08 ммоль) 1-([1,1'-бифенил]-2-илметил)-4-гидрокси-2-метил-1Н-индол-3-ацетамида, перемешивают 1 час, добавляют 0,1 мл (1,08 ммоль) метилового эфира 2-бромуксусной кислоты, перемешивают 19 часов, разбавляют водой и экстрагируют этилацетатом. Экстракт промывают рассолом, сушат (MgSO₄), упаривают. Остаток хроматографируют на силикагеле при элюировании с 50% EtOAc/гексаном и получают 319 мг (выход 67%) метилового эфира [[3-(2-амино-2-оксоэтил)-1-([1,1'-бифенил]-2-илметил)-2-метил-1Н-индол-4-ил]окси]уксусной кислоты.

Ф. Натриевая соль

[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-1-([1,1'-бифенил]-2-илметил)-2-метил-1Н-индол-4-ил]окси]уксусной кислоты

Смесь 319 мг (0,72 ммоль) метилового эфира [[3-(2-амино-2-оксоэтил)-1-([1,1'-бифенил]-2-илметил)-2-метил-1Н-индол-4-ил]окси]уксусной кислоты и 5 мл 1N NaOH в 15 мл MeOH кипятят 0,5 часа, выливают к смеси этилацетат/вода, нерастворившееся вещество отфильтровывают и получают 244 мг (выход 75%) натриевой соли [[3-(2-амино-2-оксоэтил)-1-([1,1'-бифенил]-2-илметил)-2-метил-1Н-индол-4-ил]окси]уксусной кислоты, т.пл. 250°C.

Элементный анализ для C₂₆H₂₃N₂O₄Na:

Вычислено: С 69,35 Н 5,15 N 6,22

Найдено: С 69,10 Н 5,36 N 5,94

Пример 74

Получение

[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-этил-1-(фенилметил)-1Н-индол-4-ил]окси]уксусной кислоты

А.

Н-трет-бутоксикарбонил-3-метокси-2-метиланилин

Раствор 44,4 г (344 ммоль) 3-метокси-2-метиланилина и 75 г (344 ммоль) ди-трет-бутилдикарбоната в 400 мл ТГФ кипятят 4 часа, упаривают при уменьшенном давлении. Остаток обрабатывают этилацетатом, промывают 1N лимонной кислотой, водой, сушат (MgSO₄), упаривают при уменьшенном давлении. Остаток кристаллизуют из гексана и получают 64,5 г (выход 84%)

Н-трет-бутоксикарбонил-3-метокси-2-метиланилина, т.пл. 56 - 57°C.

Элементный анализ для C₁₃H₁₉NO₃:

Вычислено: С 65,80 Н 8,07 N 5,90

Вычислено: С 63,32 Н 7,83 N 5,56

В. 2-Этил-4-метокси-1Н-индол

К 21,3 г (0,09 ммоль)

Н-трет-бутоксикарбонил-3-метокси-2-метиланилина в 250 мл ТГФ медленно прибавляют раствор 140 мл (0,18 ммоль) 1,3 М втор-бутиллития в циклогексане, поддерживая температуру реакции ниже -40°C с помощью бани сухой лед-этанол. Баню удаляют, температуру поднимают постепенно до 0°C, затем баню возвращают и при температуре

-60°C добавляют по каплям 18,5 г (0,18 молей) N-метокси-N-метилпропанамида в равном объеме ТГФ, перемешивают реакционную массу 5 минут, охлаждающую баню удаляют, дополнительно перемешивают 18 часов, выливают в смесь 300 мл эфира и 400 мл 0,5N HCl. Органический слой отделяют, промывают водой, рассолом, сушат над $MgSO_4$, упаривают при уменьшенном давлении и получают 25,5 г сырого 1-2-(трет-бутоксикарбониламино)-6-метоксифенил-2-батанона. Этот продукт растворяют в 250 г метиленхлорида и 50 мл трифторуксусной кислоты, перемешивают 17 часов, упаривают при уменьшенном давлении, обрабатывают этилацетатом и водой, этилацетатный раствор отделяют, промывают рассолом, сушат ($MgSO_4$) и упаривают. Остаток хроматографируют три раза на двуокиси кремния при элюировании с 20% EtOAc/гексаном и получают 13,9 г 2-этил-4-метокси-1Н-индола.

Элементный анализ для $C_{11}H_{13}NO$:

Вычислено: C 75,40 H 7,48 N 7,99

Найдено: C 74,41 H 7,64 N 7,97

C.

2-Этил-4-метокси-1-(фенилметил)-1Н-индол.

К раствору 4,2 г (24 ммоль) 2-этил-4-метокси-1Н-индола в 30 мл ДМФА прибавляют 960 мг (24 ммоль) 60% NaN в минеральном масле, выдерживают 1,5 часа, вносят 2,9 мл (24 ммоль) бензилбромида, перемешивают 4 часа, разбавляют водой и экстрагируют дважды этилацетатом. Экстракты объединяют, промывают рассолом, сушат ($MgSO_4$) и упаривают при уменьшенном давлении. Остаток хроматографируют на силикагеле при элюировании с 20% EtOAc/гексаном и получают 3,1 г (выход 49%) 2-этил-4-метокси-1-(фенилметил)-1Н-индола.

D.

2-Этил-4-метокси-альфа-оксо-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамид

К 2,6 г (9,8 ммоль) 2-этил-4-метокси-1-(фенилметил)-1Н-индола в 25 мл метиленхлорида прибавляют 0,87 мл (10 ммоль) оксалилхлорида, перемешивают 3 часа, упаривают при уменьшенном давлении. Остаток растворяют в 25 мл метиленхлорида, в течение 0,25 часа через раствор пропускают безводный аммиак и упаривают. Остаток перемешивают с этилацетатом/водой, нерастворившееся вещество отфильтровывают. Этилацетатный раствор промывают рассолом, сушат ($MgSO_4$) и упаривают. Остаток промывают эфиром, объединяют с отфильтрованным выше веществом и получают 1,19 г (выход 36%) 2-этил-4-метокси-альфа-оксо-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамида, т.пл. 193-199°C.

Элементный анализ для $C_{20}H_{20}N_2O_3$:

Вычислено: C 71,41 H 5,99 N 8,33

Найдено: C 66,22 H 6,16 N 10,42

E.

2-Этил-4-метокси-альфа-гидрокси-1-(фенил)-1Н-индол-3-ацетамид

Смесь 1 г (3 ммоль) 2-этил-4-метокси-альфа-оксо-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамида и 142 мг (3,75 ммоль) боргидрида натрия и 100 мл этанола перемешивают 20 часов, упаривают при уменьшенном давлении. Остаток обрабатывают этилацетатом и водой. Этилацетатный слой отделяют, промывают

рассолом, сушат ($MgSO_4$), упаривают при уменьшенном давлении. Остаток обрабатывают эфиром, отфильтровывают нерастворившееся вещество и получают 893 мг (88%)

2-этил-4-метокси-альфа-гидрокси-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамида, т.пл. 160-162°C.

Элементный анализ для $C_{20}H_{22}N_2O_3$:

Вычислено: C 70,99 H 6,55 N 8,28

Найдено: C 70,76 H 6,55 N 8,11

F.

2-Этил-4-метокси-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамид

Раствор 375 мг (2,6 ммоль)

2-этил-4-метокси-альфа-гидрокси-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамида и 0,51 мл (3,23 ммоль) триэтилсилана в 10 мл трифторуксусной кислоты перемешивают 16 часов, упаривают при уменьшении давлении. Остаток обрабатывают этилацетатом и водой, этилацетатный слой отделяют, промывают рассолом, сушат над $MgSO_4$ и упаривают. Остаток хроматографируют на силикагеле при элюировании вначале 50% этилацетатом/гексаном, затем этилацетатом и получают 521 мг (выход 62%) 2-этил-4-метокси-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамида, т.пл. 152-154°C.

Элементный анализ для $C_{20}H_{22}N_2O_2$:

Вычислено: C 74,51 H 6,88 N 8,69

Найдено: C 74,24 H 6,90 N 8,72

G.

2-Этил-4-гидрокси-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамид

По методике, приведенной в части C примера 55, 483 мг 2-этил-4-метокси-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамида реагируют с 6 мл BBr_3 и после хроматографирования на силикагеле (при элюировании с этилацетатом) получают 156 мг (выход 34%) 2-этил-4-гидрокси-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамида.

Элементный анализ для $C_{19}H_{20}N_2O_2$:

Вычислено: C 74,00 H 6,54 N 9,08

Найдено: C 69,23 H 6,09 N 8,24

H. Метилловый эфир

2-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-этил-1-(фенилметил)-1Н-индол-4-ил]окси]уксусной кислоты

К 17,6 мг (0,44 ммоль) NaN в минеральном масле (предварительно промытом гексаном) в 5 мл ДМФА прибавляют 135 мг (0,44 ммоль) 2-этил-4-гидрокси-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамида, перемешивают 0,5 часа, вносят 0,04 мл (0,44 ммоль) метилового эфира 2-бромуксусной кислоты, перемешивают 0,5 часа, смесь разбавляют водой и экстрагируют этилацетатом. Нерастворившееся вещество отфильтровывают, этилацетатный раствор промывают рассолом, сушат ($MgSO_4$) и упаривают. Остаток объединяют с отфильтрованным ранее веществом и получают 119 мг (выход 71%) метилового эфира

2-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-этил-1-(фенилметил)-1Н-индол-4-ил]окси]уксусной кислоты.

Элементный анализ для $C_{22}H_{24}N_2O_4$:

Вычислено: C 69,46 H 6,36 N 7,36

Найдено: C 69,65 H 6,41 N 7,35

1.

2-[[3-(2-Амино-2-оксоэтил)-2-этил-1-(фенилметил)-1Н-индол-4-ил]окси]уксусная кислота

Смесь 100 мг (0,26 ммоль) метилового эфира 2-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-этил-1-(фенилметил)-1Н-индол-4-ил] -окси] уксусной кислоты и 2 мл 1N NaOH в 6 мл MeOH нагревают до полного растворения всех компонентов, перемешивают 1 час при комнатной температуре, обрабатывают этилацетатом и водой. Водный слой отделяют, подкисляют до pH 3 1N HCl и добавляют этилацетат, отфильтровывают нерастворившееся вещество. Раствор этилацетата промывают рассолом, сушат (MgSO₄) и упаривают при уменьшенном давлении. Остаток комбинируют с отфильтрованным ранее веществом и получают 90 мг (выход 95%) 2-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-этил-1-(фенилметил)-1Н-индол-4-ил] окси] уксусной кислоты, т.пл. 220-222°C.

Элементный анализ для C₂₁H₂₂N₂O₄:

Вычислено: C 68,84 H 6,05 N 7,65

Найдено: C 67,52 H 5,67 N 8,46

Пример 75

Получение

2-[[3-(2-амино-2-оксиэтил)-1-(3-хлорфенил)метил-2-этил-1Н-индол-4-ил]окси]уксусной кислоты

1.

1-[(3-Хлорфенил)метил]-2-этил-4-метокси-1Н-индол

К 7,65 г (44 ммоль) 2-Этил-4-метокси-1Н-индола в 50 мл ДМФА прибавляют 1,76 (44 ммоль) 60% NaN в минеральном масле, выдерживают 0,75 часа, вносят 5,6 мл (24 ммоль) хлористого 3-хлорбензила, выдерживают 18 часов, смесь разбавляют водой и экстрагируют этилацетатом дважды. Экстракты объединяют, промывают рассолом, сушат (MgSO₄) и упаривают при уменьшенном давлении. Остаток хроматографируют на силикагеле, элюируют с 20% EtOAc/гексаном и получают 1,61 г (выход 12%) 1-[(3-хлорфенил)метил]-2-этил-4-метокси-1Н-индол.

В. 1-[(3-Хлорфенил)метил]-2-этил-4-метокси-альфа-оксо-1Н-индол-3-ацетамид

По методике, приведенной в части D примера 74, 1,6 г (5,3 ммоль) 1-[(3-хлорфенил)метил]-2-этил-4-метокси-1Н-индола в 20 мл метиленхлорида реагирует с 0,5 мл (5,3 ммоль) оксалилхлорида и аммиаком и после хроматографии на силикагеле (при элюировании с этилацетатом) получают 1,47 г (выход 75%) 1-[(3-хлорфенил)метил]-2-этил-4-метокси-альфа-оксо-1Н-3-индол-3-ацетамида, т.пл. 124-129°C.

Элементный анализ для C₂₀H₁₉ClN₂O₃:

Вычислено: C 64,78 H 5,16 N 7,55

Найдено: C 64,72 H 5,16 N 7,66

С.

1-[(3-Хлорфенил)метил]-2-этил-4-метокси-альфа-гидрокси-1Н-индол-3-ацетамид

По методике, приведенной в части E примера 74, 750 мг (2 ммоль) 1-[(3-хлорфенил)метил]-2-этил-4-метокси-альфа-оксо-1Н-индол-3-ацетамида реагируют с 95 мг (2,5 ммоль) боргидрида натрия в 50 мл этанола, продукт промывают метиленхлоридом и получают 290 мг (39%) 1-[(3-хлорфенил)-метил]-2-этил-4-метокси-аль-

фа-гидрокси-1Н-индол-3-ацетамида, т.пл. 134-136°C.

Элементный анализ для C₂₀H₂₁ClN₂O₃:

Вычислено: C 64,43 H 5,68 N 7,51

Найдено: C 65,61 H 5,81 N 11,24

D.

1-[(3-Хлорфенил)метил]-2-этил-4-метокси-1Н-индол-3-ацетамид

По методике, приведенной в части F примера 74, 280 мг (0,75 ммоль)

1-[(3-хлорфенил)метил]

-2-этил-4-метокси-альфа-гидрокси-1Н-индол-3-ацетамид восстанавливают с 0,12 мл (0,75 ммоль) триэтиламина в 2 мл трифторуксусной кислоты и после хроматографии на силикагеле (при элюировании этилацетатом) получают 125 мг (выход 48%) 1-[(3-хлорфенил)метил]-2-этил-4-метокси-1Н-индол-3-ацетамида.

Е.

1-[(3-Хлорфенил)метил]-2-этил-4-гидрокси-1Н-индол-3-ацетамид

1-[(3-Хлорфенил)метил]

-2-этил-4-метокси-1Н-индол-3-ацетамид (123 мг, 0,35 ммоль) и 1,4 мл BBr₃ реагируют, как описано в части C примера 55, с 1,4 мл BBr₃ и после хроматографии на силикагеле (при элюировании этилацетатом) 156 мг (выход 34%) 1-[(3-хлорметил)метил]-2-этил-4-гидрокси-1Н-индол-3-ацетамид.

1-[(3-хлорметил)метил]-2-этил-4-гидрокси-1Н-индол-3-ацетамид.

Ф. Метилловый эфир [(3-(2-амино-2-оксоэтил)-1-[(3-хлорфенил)метил]-2-этил-1Н-индол-4-ил]окси]уксусной кислоты

По методике, приведенной в части H примера 74, 91 мг (0,3 ммоль)

1-[(3-хлорфенил)метил]

-2-этил-4-гидрокси-1Н-индол-3-ацетамида реагируют с 12 мг (0,3 ммоль) NaN в минеральном масле в 10 мл ДМФА, затем с 0,03 мл (0,3 ммоль) метилового эфира 2-бромуксусной кислотой и после хроматографии на силикагеле (при элюировании с этилацетатом) получают 80 мг (выход 71%) метилового эфира 2-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-этил-1-[(3-хлорфенил)метил]-1Н-индол-4-ил]окси] уксусной кислоты.

С.

[[3-(2-Амино-2-оксоэтил)-1-[(3-хлорфенил)метил]-2-этил-1Н-индол-4-ил] окси] уксусной кислоты

Смесь 80 мг (0,19 ммоль) метилового эфира

[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-метил-1-[(3-хлорфенил)-метил]-2-1Н-индол-4-ил]окси] уксусной кислоты и 1 мл 1N NaOH в 3 мл MeOH перемешивают при комнатной температуре 1,5 часа, добавляют этилацетат и воду. Водный слой отделяют, подкисляют до pH 3 с 1N HCl, нерастворившееся вещество отфильтровывают. Этилацетатный слой промывают рассолом, сушат (MgSO₄), упаривают при уменьшении давления. Остаток обрабатывают этилацетатом, фильтруют. Осадок объединяют с отфильтрованным ранее веществом и получают 61 мг (выход 80%)

[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-1-[(3-хлорфенил)метил]-2-этил-1Н-индол-4-ил] окси] уксусной кислоты, т.пл. 216-217°C.

Элементный анализ для C₂₁H₂₁ClN₂O₄:

Вычислено: C 62,92 H 5,28 N 6,99

Найдено: C 63,09 H 5,41 N 6,99

Пример 76

Получение

2-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-1-(фенилметил)-1Н-индол-4-ил]окси] уксусной кислоты

А. 4-Метокси-1-(фенилметил)-1Н-индол

К 1,5 г 4-метокси-1Н-индолу в 20 мл ДМФА прибавляют 400 мг (10 ммоль) 60% NaH в минеральном масле, выдерживают 1 час, вносят 1,2 мл (10 ммоль) бромистого бензила, выдерживают 3,5 часа, разбавляют водой и экстрагируют дважды этилацетатом. Экстракты объединяют, промывают рассолом, сушат (MgSO₄), упаривают при уменьшенном давлении. Остаток хроматографируют на силикагеле при элюировании с 20% EtOAc/гексаном и получают 1,77 г (выход 75%) 4-метокси-1-(фенилметил)-1Н-индола.

Элементный анализ для C₁₆H₁₅NO:

Вычислено: C 81,98 H 6,37 N 5,90

Найдено: C 80,71 H 6,24 N 6,09

В.

4-Метокси-альфа-оксо-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамид

К 177 г (7,2 ммоль)

4-метокси-1-(фенилметил)-1Н-индола в 20 мл метиленхлорида прибавляют 0,63 мл (7,2 ммоль) оксалилхлорида, смесь перемешивают 1 час, упаривают при уменьшенном давлении. Остаток растворяют в 25 мл метиленхлорида, через раствор в течение 0,25 часа пропускают безводный аммиак и упаривают. Остаток перемешивают с этилацетатом, нерастворившееся вещество отфильтровывают и получают смесь 1,42 г 2-этил-4-метокси-альфа-оксо-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамида и хлористого аммония.

С.

4-Метокси-альфа-гидрокси-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамид

Смесь 1,4 г (4,5 ммоль)

4-метокси-альфа-оксо-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамида и 213 мг (5,6 ммоль) боргидрида натрия и 50 мл этанола перемешивают 20 часов, вносят 213 мг (5,6 ммоль) боргидрида натрия, дополнительно перемешивают 20 часов, смесь фильтруют и упаривают при уменьшении давления. Остаток перемешивают с этилацетатом и водой, нерастворившееся вещество отфильтровывают и получают 600 мг (выход 43%)

4-метокси-альфа-гидрокси-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамида, т.пл. 179-182°C.

Элементный анализ для C₁₈H₁₈N₂O₃:

Вычислено: C 69,66 H 5,85 N 9,03

Найдено: C 69,52 H 5,76 N 8,86

Д.

4-Метокси-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамид

Раствор 600 мг (1,9 ммоль)

4-метокси-альфа-гидрокси-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамида и 0,32 мл (2 ммоль) триэтилсилана в 5 мл трифторуксусной кислоты перемешивают 16 часов и упаривают при уменьшении давления. Остаток обрабатывают этилацетатом и водой. Раствор этилацетата отделяют, промывают рассолом, сушат (MgSO₄), упаривают. Остаток хроматографируют на силикагеле при элюировании вначале 50% этилацетат/гексаном и затем этилацетатом и после кристаллизации из MeOH получают 262 мг (выход 47%)

4-метокси-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамид, т.пл. 184-187°C.

Элементный анализ для C₁₈H₁₈N₂O₂:

Вычислено: C 73,45 H 6,16 N 9,52

Найдено: C 77,20 H 6,80 N 9,13

Е.

4-Гидрокси-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамид

По методике, приведенной в части С примера 55, 236 мг (0,8 ммоль)

4-метокси-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамид реагируют с 3,2 мл BBr₃ и после хроматографии на силикагеле (при элюировании с 50% этилацетат/гексаном) получают 78 мг (выход 35%) 4-гидрокси-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамид.

Ф. Метилловый эфир

2-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-этил-1-(фенилметил)-1Н-индол-4-ил]окси] уксусной кислоты

К 17,6 мг (0,44 ммоль) NaH в

минеральном масле (промытом предварительно гексаном) в 5 мл ДМФА прибавляют 135 мг (0,44 ммоль)

2-этил-4-гидрокси-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамида, перемешивают 1,5 часа, вносят

0,04 мл (0,44 ммоль) метилового эфира 2-бромуксусной кислоты, перемешивают 3

часа. Смесь разбавляют водой и экстрагируют этилацетатом. Этилацетатный экстракт

промывают рассолом, сушат (MgSO₄) и упаривают. Остаток хроматографируют на

силикагеле при элюировании с 2% MeOH/этилацетатом и получают 34 мг (выход

34%) метилового эфира 2-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-1-(фенилметил)-1Н-

индол-4-ил]окси] уксусной кислоты

Г.

2-[[3-(2-Амино-2-оксоэтил)-1-(фенилметил)-1Н-индол-4-ил] окси] уксусная кислота

Смесь 100 мг (0,26 ммоль) метилового

эфира 2-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-1-(фенилметил)-1Н-индол-4-ил] окси] уксусной кислоты и 2 мл 1N

NaOH в 6 мл MeOH перемешивают при комнатной температуре 2 часа, добавляют

этилацетат и воду. Водный слой отделяют, подкисляют до pH 3 с 1N HCl и вносят

этилацетат. Этилацетатный раствор промывают

рассолом, сушат (MgSO₄), упаривают при уменьшенном давлении. Остаток

перемешивают с метиленхлоридом, фильтруют и получают 17 мг (выход 56%)

2-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-1-(фенилметил)-1Н-индол-4-ил]окси] уксусной кислоты, т.пл.

207-208°C.

Элементный анализ для C₁₉H₁₈N₂O₄:

Вычислено: C 67,45 H 5,36 N 8,28

Найдено: C 67,64 H 5,42 N 8,05

Пример 77

2-Циклопропил-5-метокси-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамид

А.

1-[2-(трет-Бутоксикарбониламино)-5-метоксифенил]-2-бутанон

К 15,17 г (0,065 ммоль)

Н-трет-бутоксикарбонил-4-метокси-2-метиланилин в 230 мл ТГФ при температуре ниже

-40 °C при охлаждении на бане сухой лед-этанол медленно прибавляют раствор 1,3

М втор-бутиллития в циклогексане (100 мл, 0,13 ммоль), баню удаляют, при этом

температура поднимает до -20°C, затем баню возвращают и при температуре -55°C вносят

по каплям 8,4 г (0,065 молей) N-метокси-N-метилциклопропилкарбоксамида в 20 мл ТГФ. Реакционную смесь перемешивают 1 час, охлаждающую баню удаляют, дополнительно перемешивают 2 часа и выливают в 500 мл воды. Органический слой отделяют, промывают водой, сушат над Na_2SO_4 и упаривают при уменьшении давления. Остаток кристаллизуют из гексана и получают 15,22 г (выход 77%) 2-(трет-бутоксикарбониламино)-5-метоксифенил циклопропилкетона, т.пл. 96-97°C.

Элементный анализ для $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_4$:

Вычислено: С 66,86 Н 7,59 N 4,59

Найдено: С 66,67 Н 7,39 N 4,45

В. 2-Циклопропил-5-метокси-1Н-индол

Смесь 13 г (43 ммоль) [2-(трет-бутоксикарбониламино)-5-метоксифенил] циклопропилкетона в 250 мл CH_2Cl_2 и 25 мл трифторуксусной кислоты перемешивают 4 часа, промывают водой, раствором NaHCO_3 , сушат (Na_2SO_4) и упаривают при уменьшенном давлении. Остаток хроматографируют на двуокиси кремния (при элюировании с градиентом, толуол ---> 20% EtOAc /гексаном) и получают 4,15 г (выход 49%) 2-циклопропил-5-метокси-1Н-индола в виде масла.

Элементный анализ для $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}$:

Вычислено: С 76,98 Н 6,99 N 7,48

Найдено: С 74,46 Н 6,73 N 7,55

С. Метиловый эфир 2-циклопропил-5-метокси-1Н-индол-3-уксусной кислоты

По методике части С примера 1, 4,46 г (0,024 молей)

2-циклопропил-5-метокси-1Н-индола обрабатывают 15 мл (0,024 молей) 1,6 М раствора н-буллития в гексане, 24 мл (0,024 молей) 1М раствора ZnCl_2 в эфире и 12,27 мл (0,024 молей) метилового эфира 2-бромуксусной кислоты и получают после хроматографирования на силикагеле (5% EtOAc /толуолом ---> 15% EtOAc /толуолом) 3,81 г (61%) метилового эфира 2-циклопропил-5-метокси-1Н-индол-3-уксусной кислоты в виде масла.

Элементный анализ для $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_3$:

Вычислено: С 69,48 Н 6,61 N 5,40

Найдено: С 65,59 Н 6,71 N 4,85

Д. Метиловый эфир 2-циклопропил-5-метокси-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-уксусной кислоты

Раствор 3,8 г (146 ммоль) метилового эфира

2-циклопропил-5-метокси-1Н-индол-3-уксусной кислоты в 50 мл ДМФА обрабатывают 0,59 г (0,146 молей) 60% NaN в минеральном масле, перемешивают 0,5 часа, добавляют 1,69 мл (146 ммоль) хлористого бензила, выдерживают 20 часов. Реакционную смесь разбавляют водой и экстрагируют этилацетатом. Раствор EtOAc четыре раза промывают водой и сушат над Na_2SO_4 , упаривают при уменьшенном давлении. Остаток хроматографируют на двуокиси кремния при элюировании с градиентом, 5% EtOAc /толуол ---> 15% EtOAc /толуол, и получают 2,05 г (выход 40%) метилового эфира

2-циклопропил-5-метокси-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-уксусной кислоты в виде масла.

Элементный анализ для $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_3$:

Вычислено: С 75,62 Н 6,63 N 4,01

Найдено: С 75,42 Н 6,66 N 4,11

Е. Гидразид

2-циклопропил-5-метокси-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-уксусной кислоты

По методике, приведенной в части С примера 3, 2,0 г (5,73 ммоль метилового эфира

2-циклопропил-5-метокси-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-уксусной кислоты реагируют с 3 мл гидразина и после кристаллизации из этанола получают 1,48 г (выход 74%) гидразида 2-циклопропил-5-метокси-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-уксусной кислоты, т.пл. 173-174°C.

Элементный анализ для $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$:

Вычислено: С 72,18 Н 6,63 N 12,02

Найдено: С 71,89 Н 6,66 N 11,95

Ф.

2-Циклопропил-5-метокси-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамид

Раствор 1,0 г (2,86 ммоль) гидразида 2-циклопропил-5-метокси-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-уксусной кислоты в этаноле реагирует с приблизительно 3 г никеля Реня, как описано в части С примера 6, сырой продукт кристаллизуют из смеси этанол/вода и получают 0,47 г (выход 49%) 2-циклопропил-5-метокси-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамида, т.пл. 156-158°C.

Элементный анализ для $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$:

Вычислено: С 75,42 Н 6,63 N 8,38

Найдено: С 75,68 Н 6,79 N 8,46

Пример 73

Получение

30 2-циклопропил-5-гидрокси-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамида

Раствор 400 мг (1,2 ммоль)

2-циклопропил-5-метокси-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамида и 2 мл 1 М VBg^3 /метиленхлорида в 130 мл

метиленхлорида перемешивают 1 час при охлаждении на бане лед-вода и 3 часа при комнатной температуре. Смесь выливают в воду, добавляют 200 мл этилацетата. Органический слой отделяют, промывают

40 рассолом, сушат (Na_2SO_4), упаривают при уменьшенном давлении. Остаток кристаллизуют из этилацетата и получают 300 мг (выход 79%)

2-циклопропил-5-гидрокси-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамида, т. пл. 174-175°C.

Элементный анализ для $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$:

Вычислено: С 74,58 Н 4,29 N 8,74

Найдено: С 75,16 Н 4,45 N 8,72

Пример 79

Получение

50 [3-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-циклопропил-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси]пропил]фосфоновой кислоты

А. Диметиловый эфир

[3-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-циклопропил-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси]

55 пропил]фосфоновой кислоты

К 295 мг (0,9 ммоль)

2-циклопропил-5-гидрокси-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамида в 10 мл ТГФ и 40 мл ДМФА прибавляют 45 мг (1,1 ммоль) 60% NaN в минеральном масле, выдерживают 0,17 часа, вносят 250 мг (1,1 ммоль) диметилового эфира (3-бромпропил)-фосфоновой кислоты, перемешивают 6,5 часа. Смесь разбавляют водой и этилацетатом. Органический слой отделяют, промывают водой, рассолом, сушат (Na_2SO_4), упаривают при уменьшенном давлении. Остаток хроматографируют на

силикагеле при элюировании с градиентом, 1% MeOH/метиленхлорид ---> 5% MeOH/метиленхлорид и получают 280 мг (выход 71%) диметилового эфира [3-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-циклопропил-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси]пропил]фосфоновой кислоты.

В.

[3-[[3-(2-Амино-2-оксоэтил)-2-циклопропил-2-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси]пропил]фосфоносовая кислота

Раствор 280 мг (0,6 ммоль) диметилового эфира

[3-[[3-(2-амидо-2-оксоэтил)-2-циклопропил-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси]пропил]фосфоновой кислоты и 1 мл (7,6 ммоль) триметилсилилбромид в 20 мл метиленхлорида перемешивают 19 часов, упаривают при уменьшенном давлении. Остаток растворяют в 10 мл MeOH, перемешивают 2 часа и упаривают. Остаток кристаллизуют из ацетонитрила/этилацетата/эфира и получают 250 мг (выход 94%) [3-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-циклопропил-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси]пропил]фосфоновой кислоты.

Элементный анализ для $C_{23}H_{27}N_2O_5P$:

Вычислено: С 62,44 Н 6,15 N 6,33

Найдено: С 51,19 Н 5,37 N 5,09

Пример 80

[3-[[3-(2-Амино-2-оксоэтил)-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси]пропил] фосфоносовая кислота

А. Этиловый эфир 5-бензилокси-1Н-индол-3-уксусной кислоты

По методике, приведенной в части С примера 1, 80 г (0,358 моль) 5-метокси-1Н-индола обрабатывают с 222 мл (0,36 моль) 1,6 М раствора н-бутиллития в гексане, 360 мл (0,36 моль) 1 М раствора $ZnCl_2$ в эфире и 39,92 мл (0,36 моль) этилового эфира 2-бромуксусной кислоты и после хроматографии на силикагеле (толуол 5% EtOAc/толуол) получают 30 г (выход 27%) этилового эфира 5-бензилокси-1Н-индол-3-уксусной кислоты, т.пл. 57-59°C.

Элементный анализ для $C_{19}H_{19}NO_3$:

Вычислено: С 73,77 Н 6,19 N 5,43

Найдено: С 73,75 Н 6,34 N 4,50

В. Этиловый эфир

5-гидрокси-1Н-индол-3-уксусной кислоты

Этиловый эфир

5-бензилокси-1Н-индол-3-уксусной кислоты (8,1 г, 20,3 ммоль) гидрируют в этаноле с использованием 3 г Ni Ренея в 150 мл этанола при приблизительно 40 фунт/дюйм² (2,76 · 10⁵ Па) водорода. Катализатор фильтруют, фильтрат упаривают при уменьшенном давлении. Остаток хроматографируют на силикагеле при элюировании с градиентом, 30% этилацетат/гексан ---> 50% этилацетат/гексан, и получают 5,7 г (выход 90%) этилового эфира 5-гидрокси-1Н-индол-3-уксусной кислоты.

С. Диметиловый эфир

[3-[[3-(2-этокси-2-оксоэтил)-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси]пропил] фосфоновой кислоты

В 560 мг (1,8 ммоль) этилового эфира 5-гидрокси-1Н-индол-3-уксусной кислоты в 25 мл ТГФ и 75 мл ДМФА прибавляют 80 мг (2,0 ммоль) 60% NaN в минеральном масле, выдерживают 0,17 часа, вносят 465 мг (2,0

ммоль) диметилового эфира (3-бромпропил)фосфоновой кислоты, перемешивают 3,0 часа. Смесь разбавляют водой и этилацетатом. Органический слой отделяют, промывают водой, рассолом, сушат (Na_2SO_4), упаривают при уменьшенном давлении. Остаток хроматографируют на флоризиле при элюировании с градиентом, 1% MeOH/метиленхлорид ---> 3% MeOH/метиленхлорид, и получают 590 мг (выход 71%) диметилового эфира [3-[[3-(2-этокси-2-оксоэтил)-1-фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси]пропил] фосфоновой кислоты.

Д. Диметиловый эфир

[3-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси]пропил] фосфоновой кислоты

К 590 мг (1,3 ммоль) диметилового эфира

[3-[[3-(2-этокси-2-оксоэтил)-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси]пропил] фосфоновой кислоты в 40 мл толуола прибавляют 10 мл 0,67 М раствора $(CH_3)_2AlNH_2$ в

бензол/толуоле. Смесь нагревают при 50°C в течение 3,25 часа, добавляют 1N HCl и экстрагируют большим объемом этилацетата. Органический слой промывают рассолом, сушат (Na_2SO_4), упаривают при уменьшенном давлении. Остаток хроматографируют на силикагеле при элюировании с градиентом, 1% MeOH/метиленхлорид ---> 4% MeOH/метиленхлорид, и получают 450 мг (80% выход) диметилового эфира [3-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси]пропил] фосфоновой кислоты.

Е.

[3-[[3-(2-Амино-2-оксоэтил)-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси]пропил] фосфоносовая кислота

Раствор 450 мг (1,0 ммоль) диметилового

эфира

[3-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси]пропил] фосфоновой

кислоты и 1,5 мл (11 ммоль) триметилсилилбромид в 25 мл

метиленхлорида перемешивают 16 часов и упаривают при уменьшенном давлении. Остаток растворяют в 10 мл MeOH, перемешивают 2 часа и остаток кристаллизуют из этилацетата/метанола и получают 325 мг (выход 81%) [3-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси]пропил]фосфоновой кислоты.

Элементный анализ для $C_{20}H_{23}N_2O_5P$:

Вычислено: С 59,70 Н 5,76 N 6,96

Найдено: С 58,06 Н 5,67 N 6,41

Пример 81

Получение динатриевой соли

[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси]метил] фосфоновой кислоты

А. Диметиловый эфир

[[3-(2-Этокси-2-оксоэтил)-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси]метил] фосфоновой кислоты

К 730 мг (2,4 ммоль) этилового эфира

5-гидрокси-1Н-индол-3-уксусной кислоты в 20 мл ТГФ и 75 мл ДМФА прибавляют 115 мг (2,8 ммоль) 60% NaN в минеральном масле,

выдерживают 0,17 часа, прибавляют 1,1 г (4,0 ммоль) диметилового эфира

(иодметил)-фосфоновой кислоты,

перемешивают 5,5 часа. Смесь разбавляют водой и этилацетатом, органический слой отделяют, промывают водой, рассолом, сушат (Na_2SO_4) и упаривают при уменьшенном

давлении. Остаток хроматографируют на силикагеле при элюировании эфиром и получают 150 мг (выход 14%) диметилового эфира

[[3-(2-этокси-2-оксоэтил)-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]-окси]метил] фосфоновой кислоты.

В. Диметиловый эфир
[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси]метил] фосфоновой кислоты

К 150 мг (0,3 ммоль) диметилового эфира
[[3-(2-этокси-2-оксоэтил)-

1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил] окси] метил] фосфоновой кислоты в 25 мг толуола прибавляют 10 мл 0,67 М раствора (CH₃)₂AlNH₂ в бензоле/толуоле. Смесь

нагревают 1,25 часа при 50°C, вносят 1N HCl и экстрагируют большим объемом этилацетата. Органический слой промывают рассолом, сушат над Na₂SO₄ и упаривают при уменьшенном давлении. Остаток

хроматографируют на силикагеле при элюировании с градиентом, 1% MeOH/метиленхлорид ---> 3% MeOH/метиленхлорид, и получают 120 мг (выход 93%) диметилового эфира
[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси]метил] фосфоновой кислоты.

С.
[[3-(2-Амино-2-оксоэтил)-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил] -окси] метил] фосфоновой кислоты
Раствор 120 мл (0,28 ммоль) диметилового эфира

[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил] окси] метил] фосфоновой кислоты и 0,5 мл тиметилсиллилбромид в 20 мл метиленхлорида перемешивают 17 часов и упаривают при уменьшенном давлении. Остаток растворяют в 10 мл MeOH, перемешивают 2 часа и упаривают. Остаток хроматографируют на колонке C₁₈ с обращенной фазой при элюировании с 80% MeOH/(5% HOAc), и на колонке HP-20 при элюировании с 10% ацетонитрил/водой и затем 50% ацетонитрил/водой и получают 15 мг (выход 14%)
[3-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил] окси] метил] фосфоновой кислоты.

Пример 82

Получение

5-гидрокси-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамид

Раствор 375 мг (1,23 ммоль) 5-метокси-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамида (пример 3) и 5 мл 1M BBr₃ в метиленхлориде в 7 мл метиленхлорида перемешивают 1,25 часа, выливают в 1N HCl. Органический слой отделяют, промывают рассолом, сушат (Na₂SO₄), упаривают при уменьшенном давлении и получают 310 мг (выход 90%) 5-гидрокси-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамида, т. пл. 158-160°C.

Элементный анализ для C₁₇H₁₆N₂O₂:

Вычислено: C 70,55 H 5,70 N 9,51

Найдено: C 72,84 H 5,75 N 9,99

Пример 83

Получение

4-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси] масляной кислоты

А. Этиловый эфир

4-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси]масляной кислоты

Раствор 280 мг (1,0 ммоль) 5-гидрокси-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамида в 30 мл ДМСО и 10 мл ТГФ обрабатывают 45 мг (1,1 ммоль) 60% NaH в минеральном масле, затем 0,16 мл (1,1 ммоль) этилового эфира 4-броммасляной кислоты, нагревают на масляной бане 2,25 часа при 60 °C, разбавляют водой и экстрагируют этилацетатом. Раствор EtOAc промывают водой, насыщенным раствором NaCl, сушат (Na₂SO₄), упаривают при уменьшенном давлении.

Остаток хроматографируют на двуокиси кремния (CH₂Cl₂---> 3% MeOH/CH₂Cl₂) и получают 260 мг (выход 66%) этилового эфира 4-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси]масляной кислоты.

В.

4-[[3-(2-Амино-2-оксоэтил)-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси]масляная кислота

Смесь 260 мг (0,66 ммоль) этилового эфира

4-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил] окси] масляной кислоты и 2 мл 2N NaOH в 25 мл EtOH и 5 мл ТГФ перемешивают 18 часов, подкисляют 5N HCl и экстрагируют с EtOAc. Раствор EtOAc промывают насыщенным раствором NaCl, сушат (Na₂SO₄), упаривают. Остаток кристаллизуют из смеси метиленхлорид/этанол и получают 110 мг (выход 46%) 4-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил] окси]масляной кислоты, т.пл. 160-163°C.

Элементный анализ для C₂₁H₂₂N₂O₄:

Вычислено: C 68,84 H 6,05 N 7,65

Найдено: C 68,98 H 5,89 N 7,82

Пример 84

Получение

3-[4-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси]пропан]сульфонокислоты

К 300 мг (1,0 ммоль)

5-гидрокси-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамида (пример 2) в 50 мл ТГФ прибавляют 40 мг (1,0 ммоль) 60% NaH в минеральном масле, перемешивают 0,25 часа, вносят 125 мг (1,0 ммоль) сульфена, перемешивают 24 часа. Смесь подкисляют 5N HCl и упаривают при уменьшенном давлении. Остаток кристаллизуют из смеси этанол/вода и получают 145 мг (выход 35%) 3-[4-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси]пропан]сульфонокислоты, т.пл. 218-222°C.

Элементный анализ для C₂₁H₂₄N₂O₄S:

Вычислено: C 60,56 H 5,81 N 6,73 S 7,70

Найдено: C 53,36 H 5,66 N 5,44 S 3,30

Остаток 15,32

Пример 85

Получение

3-[4-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-этил-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси]пропан]сульфонокислоты

К 310 мг (1,0 ммоль)

5-гидрокси-2-этил-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамида в 50 мл ТГФ прибавляют 50 мг (1,2 ммоль) 60% NaH в минеральном масле, перемешивают 0,25 часа, вносят 150 мг (1,2 ммоль) сульфена, перемешивают 24 часа, подкисляют 1,5 мл 1N HCl и упаривают при уменьшенном давлении. Остаток хроматографируют на колонке C-18 с

обращенной фазой (при элюировании с 10% (5% HOAc)/MeOH) и получают 260 мг (выход 60%)

3-[4-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-этил-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]

окси]пропан]сульфонокислоты.

Элементный анализ для $C_{22}H_{26}N_2O_5S$:

Вычислено: C 61,38 H 6,09 N 6,51 S 7,45

Найдено: C 56,00 H 5,79 N 5,52 S 3,85

Пример 86

Получение диметилового эфира [3-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-бром-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси] пропан]фосфоновой кислоты

А. Этиловый эфир 5-метокси-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-уксусной кислоты

К 10,1 г (41 ммоль) этилового эфира 5-метокси-1Н-индол-3-уксусной кислоты в 50 мл ТГФ и 200 мл ДМФА прибавляют 1,8 г (45 ммоль) 60% NaH в минеральном масле в одну порцию при охлаждении, выдерживают, 0,17 часа и вносят 5 мл (42 ммоль) бромистого бензила, перемешивают 1,5 часа. Смесь разбавляют водой и этилацетатом. Органический слой отделяют, промывают водой, рассолом, сушат (Na_2SO_4), упаривают при уменьшенном давлении. Остаток хроматографируют на силикагеле при элюировании с градиентом, 25% этилацетат/гексан ---> 40% этилацетат/гексан, и получают 10,8 г (выход 82%) этилового эфира 5-метокси-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-уксусной кислоты.

В. Этиловый эфир 2-бром-5-метокси-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-уксусной кислоты

Смесь 10,8 г (32 ммоль) этилового эфира 5-метокси-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-уксусной кислоты, 6,3 г (35 ммоль) N-бромсукцинимид в 250 мл четыреххлористого углерода перемешивают 1,5 часа, промывают раствором $Na_2S_2O_3$, водой, рассолом, сушат (Na_2SO_4), упаривают при уменьшенном давлении. Остаток хроматографируют на силикагеле при элюировании с градиентом, 25% эфир/гексан ---> 40% эфир/гексан, и получают 5,5 г (выход 43%) этилового эфира 2-бром-5-метокси-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-уксусной кислоты.

При хроматографировании выделяют вторую фракцию, 6,4 г продукта, который реагирует с 6,3 г N-бромсукцинимид, как показано вше, повторно хроматографируют на силикагеле при элюировании с 30% эфир/гексаном ---> 50% эфир/гексаном и получают 5,4 г этилового эфира 2,4-дибром-5-метокси-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-уксусной кислоты после кристаллизации из метиленхлорида, т.пл. 138-140°C.

Элементный анализ для $C_{20}H_{19}Br_2NO_3$:

Вычислено: C 49,92 H 3,98 N 2,91 Br 33,21

Найдено: C 49,95 H 4,15 N 2,89 Br 33,52

С.

2-Бром-5-метокси-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамид

Смесь 4 г (10 ммоль) этилового эфира 2-бром-5-метокси-1-(фенилметил)-1Н-индол-уксусной кислоты и 50 мл 0,67 М $(CH_3)_2AlNH_2$ /бензол/толуола в 100 мл толуола нагревают 7,5 часа при 50°C, разлагают льдом, добавляют разбавленную

HCl и экстрагируют этилацетатом. Этилацетатный раствор промывают рассолом, сушат (Na_2SO_4) и упаривают при уменьшенном давлении. Остаток представляет собой 4,0 г 2-бром-5-метокси-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамида.

D.

2-Бром-5-гидрокси-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамид

10 Раствор 4 г (11 ммоль)

2-бром-5-метокси-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамида и 35 мл BBr_3 /метиленхлорида в 200 мл метиленхлорида перемешивают 1 час, выливают в лед-воду, подщелачивают бикарбонатом натрия и экстрагируют метиленхлоридом. Экстракт промывают рассолом, сушат (Na_2SO_4) и упаривают. Остаток хроматографируют на силикагеле при элюировании этилацетатом и получают 1,35 г (выход 33%)

20 2-бром-5-гидрокси-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамида.

E.

Диметиловый эфир [3-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-бром-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси]пропил]фосфоновой кислоты

25 По методике, приведенной в части А примера 81, 1,35 г (3,8 ммоль) 2-бром-5-гидрокси-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамида реагируют с 170 мг (4,2 ммоль) NaH в минеральном масле и затем с 970 мг (4,2 ммоль) диметилового эфира (3-бромпропил)-фосфоновой кислоты и после хроматографирования на силикагеле (при элюировании с градиентом, 1% MeOH/метиленхлорид ---> 3% MeOH/метиленхлорид) получают 520 мг (выход 27%) диметилового эфира [3-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-бром-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси] - пропил] фосфоновой кислоты, с температурой плавления приблизительно при 100 °C после кристаллизации из метиленхлорида/эфира.

40 Элементный анализ для $C_{22}H_{26}BrN_2O_5P$:

Вычислено: C 51,88 H 5,15 N 5,50 Br 15,69

Найдено: C 47,83 H 4,83 N 4,85 Br 20,07

Пример 87

Получение монометилового эфира [3-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-бром-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси] пропил]фосфоновой кислоты

45 Смесь 255 мг (0,5 ммоль) диметилового эфира

[3-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-бром-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси]- пропил]фосфоновой кислоты и 2 мл 2N NaOH в 20 мл MeOH кипятят 23 часа, разбавляют водой и экстрагируют этилацетатом. Водный слой подкисляют 5N HCl и экстрагируют этилацетатом. Раствор этилацетата промывают рассолом, сушат (Na_2SO_4),

55 упаривают при уменьшенном давлении и получают 210 мг (выход 84%) монометилового эфира

[3-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-бром-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси] пропил]фосфоновой кислоты.

60 Элементный анализ для $C_{21}H_{24}BrN_2O_5P$:

Вычислено: C 50,92 H 4,58 N 5,66 Br 16,09

Найдено: C 50,08 H 4,68 N 4,18 Br 17,33

Пример 88

Получение

[3-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-бром-1-(фенилме

тил)-1Н- индол-5-ил]окси]пропил]фосфоновой кислоты

Раствор 750 мг (1,5 ммоль) диметилового эфира

[3-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-бром-1-(фенилметил)-1Н- индол-5-ил]окси]пропил]фосфоновой кислоты и 2 мл (15 ммоль) триметилсилилбромид в 75 мл метилхлорида перемешивают 18,5 часа и упаривают при уменьшенном давлении. Остаток растворяют в 75 мл метанола, перемешивают 1,5 часа и упаривают. Остаток кристаллизуют из

этилацетата/этанола/метилхлорида и получают 285 мг (выход 39%) [3-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-бром-1-(фенилметил)-1Н- индол-5-ил] окси]пропил]фосфоновой кислоты, т.пл. 188-190°C.

Элементный анализ для $C_{20}H_{22}BrN_2O_5P$:

Вычислено: С 49,91 Н 4,61 N 5,82 Br 15,53

Найдено: С 47,99 Н 4,73 N 5,37 Br 17,80

Фильтрат после кристаллизации упаривают при уменьшенном давлении и остаток хроматографируют на колонке С-18 с обращенной фазой при элюировании с 5% (5% HOAc)/MeOH. Эту фракцию растворяют в 0,05 NaOH и пропускают через HP-20 колонку среднего давления при элюировании с 10% ацетонитрил/водой ---> 50% ацетонитрил/водой и получают 195 мг динатриевой соли

[3-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-бром-1-(фенилметил)-1Н- индол-5-ил] окси] пропил] фосфоновой кислоты.

Элементный анализ для $C_{20}H_{20}BrN_2O_5PNa_2$:

Вычислено: С 46,51 Н 3,90 N 4,83 Br 14,00

Найдено: С 45,73 Н 3,84 N 5,33 Br 15,16

Пример 89

Получение

2-Бром-6-хлор-5-метокси-1-(фенилметил)-Н-индол-3-ацетамида

А. Метилловый эфир 6-хлор-5-метокси-Н-индол-3-уксусной кислоты

По методике, приведенной в части С примера 1, 5,2 г (26,6 ммоль) 6-хлор-5-метокси-1Н-индола реагируют с 18,13 мл (29 ммоль) н-бутиллития и 29 мл 1N ZnCl₂ в эфире и затем с 2,75 мл метилового эфира 2-бромуксусной кислоты и после хроматографирования на силикагеле (при элюировании с 5% EtOAc/толуолом ---> 10% EtOAc/ толуолом) получают 4,66 г (выход 64%) метилового эфира

6-хлор-5-метокси-1Н-индол-3-уксусной кислоты в виде масла.

Элементный анализ для $C_{12}H_{12}ClNO_3$:

Вычислено: С 56,82 Н 4,77 N 5,52

Найдено: С 56,61 Н 4,81 N 5,52

В. Метилловый эфир 6-хлор-5-метокси-1-(фенилметил)-Н-индол-3-уксусной кислоты

К 2,0 г (8 ммоль) метилового эфира 6-хлор-5-метокси-Н-индол-3-уксусной кислоты в 75 мл ДМФА и 20 мл ТГФ прибавляют 340 мг (8,5 ммоль) 60% NaN в минеральном масле, перемешивают 0,17 часа, вносят 1,1 мл (9,2 ммоль) бромистого бензила, выдерживают 0,75 часа, выливают в воду и экстрагируют этилацетатом. Раствор этилацетата промывают водой, рассолом, сушат (Na₂SO₄) и упаривают при уменьшенном давлении. Остаток хроматографируют на силикагеле при элюировании с 20% эфир/гексаном ---> 50%

эфир/гексаном и получают 1,8 г (выход 67%) метилового эфира

6-хлор-5-метокси-1-(фенилметил)-Н-индол-3-уксусной кислоты, кристаллизуют из эфир/гексана, т.пл. 64-66°C.

Элементный анализ для $C_{19}H_{18}ClNO_3$:

Вычислено: С 66,38 Н 5,08 N 4,07 Cl 10,31

Найдено: С 66,37 Н 5,25 N 4,13 Cl 10,07

С. Метилловый эфир

2-бром-6-хлор-5-метокси-1-(фенилметил)-Н-индол-3-уксусной кислоты

Смесь 1,0 г (3,0 ммоль) метилового эфира 6-хлор-5-метокси-1-(фенилметил)-Н-индол-3-уксусной кислоты и 600 мг (3,3 ммоль) N-бромсукцинимид в 100 мл четыреххлористого углерода перемешивают 30 часов. Смесь промывают раствором Na₂S₂O₃, рассолом, сушат (Na₂SO₄) и упаривают при уменьшенном давлении. Остаток хроматографируют на силикагеле при элюировании с градиентом, 20% эфир/гексан---> 100% эфир, и получают 1,0 г (выход 79%) метилового эфира 2-бром-6-хлор-5-метокси-1-(фенилметил)-Н-индол-3-уксусной кислоты, который после кристаллизации из метилхлорида/эфира имеет т.пл. 133-134°C.

Элементный анализ для $C_{19}H_{17}BrClNO_3$:

Вычислено: С 53,99 Н 4,05 N 3,31 Br 18,90 Cl 8,40

Найдено: С 54,70 Н 4,11 N 3,38 Br 16,04 Cl 9,97

D.

2-Бром-6-хлор-5-метокси-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамид

Смесь 950 мг (2,18 ммоль) метилового эфира

2-бром-6-хлор-5-метокси-1-(фенилметил)-Н-индол-3-уксусной кислоты и 20 мл 0,67 M (CH₃)₂AlNH₂/бензол/толуолом в 75 мл

бензола нагревают 1,5 часа при 50°C, охлаждают льдом, добавляют разбавленную HCl и экстрагируют этилацетатом. Этилацетатный раствор промывают рассолом, сушат (Na₂SO₄) и упаривают при уменьшенном давлении. Остаток кристаллизуют из этанола/метилхлорида и получают 580 мг (выход 65%) 2-бром-6-хлор-5-метокси-1-(фенилметил)-Н-индол-3-ацетамида, т.пл. 205°C (с разложением).

Элементный анализ для $C_{18}H_{16}BrClN_2O_2$:

Вычислено: С 53,03 Н 3,96 N 6,87 Br 19,60 Cl 8,70

Найдено: С 53,72 Н 4,42 N 6,97 Br 19,97 Cl 9,36

Пример 90

Получение

2-бром-6-хлор-5-гидрокси-1-(фенилметил)-Н-индол-3-ацетамида

Раствор 730 мг (1,8 ммоль) 2-бром-6-хлор-5-метокси-1-(фенилметил)-Н-индол-3-ацетамида и 10 мл 1N

BBr₃/метилхлорида в 75 мл метилхлорида перемешивают 2,5 часа, добавляют 1N HCl и перемешивают. Органический слой отделяют, промывают рассолом, сушат (Na₂SO₄) и упаривают при уменьшенном давлении. Остаток хроматографируют на силикагеле при элюировании с 2% MeOH/метилхлоридом ---> 4% MeOH/метилхлоридом и получают 280 мг (выход 45%)

2-бром-6-хлор-5-гидрокси-1-(фенилметил)-Н-индол-3-ацетамида, т. пл. 195°C (с разложением).

Элементный анализ для $C_{17}H_{14}BrClN_2O_2$:

Вычислено: С 51,87 Н 3,59 Н 7,17 Br 20,30 Cl 9,01

Найдено: С 50,96 Н 3,66 Н 6,69 Br 19,48 Cl 9,49

Пример 91

Получение

4-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-бром-6-хлор-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил] окси]масляной кислоты

А. Этиловый эфир
4-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-бром-6-хлор-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси]масляной кислоты.

По методике, приведенной в части А примера 83, 235 мг (0,6 ммоль) 2-бром-6-хлор-5-гидрокси-1-(фенилметил)-Н-индол-3-ацетамида обрабатывают 25 мг (0,6 ммоль) 60% NaN в минеральном масле, затем 0,1 мл (0,7 ммоль) этилового эфира 4-бром-масляной кислоты и после хроматографирования на силикагеле (при элюировании с градиентом, метиленхлорид --- > 2% MeOH/метиленхлорид) получают 210 мг (выход 69%) этилового эфира 4-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-бром-6-хлор-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил] окси]масляной кислоты.

В.

4-[[3-(2-Амино-2-оксоэтил)-2-бром-6-хлор-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси]масляная кислота

Смесь 210 мг (0,41 ммоль) этилового эфира

4-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-бром-6-хлор-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил] окси]масляной кислоты и 2 мл 2N NaOH в 5 мл ТГФ и 25 мл этанола перемешивают 10,5 часов, смесь подкисляют 5N HCl и экстрагируют этилацетатом. Раствор этилацетата промывают рассолом, сушат (Na_2SO_4) и упаривают при уменьшенном давлении. Остаток кристаллизуют из метиленхлорида/этанола и получают 60 мг (выход 31%)

4-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-бром-6-хлор-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси]масляной кислоты, 220°C (с разложением).

Элементный анализ для $C_{21}H_{20}BrClN_2O_4$:

Вычислено: С 52,57 Н 4,20 Н 5,84 Br 16,65 Cl 7,39

Найдено: С 54,03 Н 4,45 Н 5,80 Br 11,57 Cl 8,96 остаток 1,35

Пример 92

Получение

3-[4-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-6-хлор-1-фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси] пропил]фосфоновой кислоты

А.

6-Хлор-5-метокси-1-(фенилметил)-Н-индол-3-ацетамид.

По методике, приведенной в части D примера 89, 1,1 г (3,2 ммоль) метилового эфира

6-хлор-5-метокси-1-(фенилметил)-Н-индол-3-уксусной кислоты (часть С примера 89) и 20 мл $(CH_3)_2AlNH_2$ /бензол/толуол в 40 мл бензола реагируют и получают 970 мг (выход 88%) 6-хлор-5-метокси-1-(фенилметил)-Н-индол-3-ацетамида.

В.

6-Хлор-5-гидрокси-1-(фенилметил)-Н-индол-3-ацетамид

Раствор 970 мг (2,8 ммоль)

6-хлор-5-метокси-1-(фенилметил)-Н-индол-3-ацетамида и 10 мл 1N BBr₃/метиленхлорида в 100 мл

метиленхлорида перемешивают 5 часов, добавляют 1N HCl и перемешивают. Органический слой отделяют, промывают рассолом, сушат (Na_2SO_4) и упаривают при уменьшенном давлении. Остаток

хроматографируют на силикагеле при элюировании с 1% MeOH/метиленхлоридом --- > 3% MeOH/метиленхлоридом и получают 470 мг (выход 53%)

6-хлор-5-гидрокси-1-(фенилметил)-Н-индол-3-ацетамида.

С. Диметиловый эфир

3-[4-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-6-хлор-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси] пропил]фосфоновой кислоты

По методике, приведенной в части С примера 80, 470 мг (1,5 ммоль) 6-хлор-5-гидрокси-1-(фенилметил)-Н-индол-3-ацетамида реагируют с 75 мг (1,8 ммоль) 60% NaN в минеральном масле и с 415 мг (1,8 ммоль) диметилового эфира

(3-бромпропил)фосфоновой кислоты и после хроматографии на силикагеле (при элюировании с MeOH/метиленхлоридом --- > 4% MeOH/метиленхлоридом получают 400 мг (выход 57%) диметилового эфира 3-[4-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-6-хлор-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси] пропил]фосфоновой кислоты.

Д.

3-[4-[[3-(2-Амино-2-оксоэтил)-6-хлор-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил] окси]пропил]фосфоновая кислота

По методике, приведенной в части Е примера 80, 400 мг (0,86 ммоль) диметилового эфира

3-[4-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-6-хлор-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил] окси] пропил]фосфоновой кислоты обрабатывают 1 мл триметилсилилбромидом в 30 мл метиленхлорида и получают после кристаллизации из

ацетонитрила/этилацетата/эфира 235 мг (выход 63%)

3-[4-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-6-хлор-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил] окси]пропил]-фосфоновой кислоты.

Элементный анализ для $C_{20}H_{22}ClN_2O_5P$:

Вычислено: С 54,99 Н 5,08 Н 6,41 Cl 8,12

Найдено: С 49,82 Н 5,03 Н 7,71 Cl 9,86

Пример 93

Получение

4-аллил-2-этил-5-гидрокси-1-(фенилметил)-1Н-индол-ацетамида.

А.

5-Аллилокси-2-этил-1-(фенилметил)-1Н-индол-ацетамид

К 620 мг (2,0 ммоль)

2-этил-5-гидрокси-1-(фенилметил)-1Н-индол-ацетамида в 10 мл ТГФ и 40 ДМФА прибавляют 90 мг (2,2 ммоль) 60% NaN в минеральном масле, перемешивают 0,17

часов, добавляют 0,2 мл (2,3 ммоль) аллибромид, выдерживают 2 часа, смесь разбавляют водой и экстрагируют этилацетатом. Раствор этилацетата промывают рассолом, сушат (Na_2SO_4) и упаривают при уменьшенном давлении.

Остаток хроматографируют на силикагеле (при элюировании с 1% MeOH/метиленхлоридом ---> 3% MeOH/метиленхлоридом) и получают 770 мг 5-аллилокси-2-этил-1-(фенилметил)-1Н-индол-ацетамида.

В.

4-Аллил-2-этил-5-гидрокси-1-(фенилметил)-1Н-индол-ацетамид

Смесь 770 мг (2,21 ммоль)

5-аллилокси-2-этил-1-(фенилметил)-1Н-индол-ацетамида в 20 мл N,

N-диметиланилина нагревают на масляной бане при 190°C в течение 20 часов. Смесь охлаждают,

разбавляют этилацетатом, промывают 1N HCl, рассолом, сушат (Na₂SO₄) и упаривают при уменьшенном давлении. Остаток

хроматографируют на силикагеле при элюировании с 1% MeOH/метиленхлоридом --- > 3% MeOH/метиленхлоридом и получают 295 мг (выход 38%)

4-аллил-2-этил-5-гидрокси-1-(фенилметил)-1Н-индол-ацетамида.

Элементный анализ для C₂₂H₂₂N₂O₂:

Вычислено: C 75,83 H 6,74 N 8,04

Найдено: C 75,70 H 7,05 N 8,06

Пример 94

Получение динатриевой соли

[3-[[4-аллил-3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-этил-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси]пропил]фосфонової кислоты

А. Диметиловый эфир

[3-[[4-аллил-3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-этил-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси]пропил]фосфонової кислоты

По методике, приведенной в части С примера 80, 265 мг (0,8 ммоль)

4-аллил-2-этил-5-гидрокси-1-(фенил-метил)-1Н-индол-ацетамида реагируют с 40 мг (1,0 ммоль) 60% NaH в минеральном масле и с 230 мг (1,0 ммоль) диметилового эфира

(3-бромпропил)-фосфонової кислоты и после хроматографирования на силикагеле (при элюировании с 1% MeOH/метиленхлоридом --- > 4% MeOH/метиленхлоридом/ получают 310 мг (выход 78%) диметилового эфира

[3-[[4-аллил-3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-этил-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил] окси] пропил]фосфонової кислоты.

В. Динатриевая соль

[3-[[4-аллил-3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-этил-1-фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси]пропил]фосфонової кислота

Раствор 310 мг (0,62 ммоль) диметилового эфира

[3-[[4-аллил-3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-этил-1-(фенилметил)-1Н-индол- 5-ил] окси]пропил]фосфонової кислоты и 1,0 мл (7,6 ммоль) триметилсилилбромид в 20 мл метиленхлорида перемешивают 18,5 часов и упаривают при уменьшенном давлении. Остаток растворяют в 20 мл MeOH, перемешивают 2,5 часа и упаривают. Остаток

хроматографируют на колонке C₁₈ с обращенной фазой при элюировании с 10% (5% HOAc)/MeOH. Продукт с этой колонки растворяют в 1N NaOH и хроматографируют на колонке HP-20. Продукт элюируют с 10% ацетонитрил/водой, затем 25%

ацетонитрил/водой и получают 165 мг (выход 52%) динатриевой соли

[3-[[4-аллил-3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-этил-1-фенилметил)-1Н-индол-5-ил] окси] пропил] фосфонової кислоты.

Элементный анализ для

C₂₅H₂₉N₂O₅PNa₂ · 3H₂O:

Вычислено: C 52,82 H 6,21 N 4,93

Найдено: C 52,15 H 5,50 N 4,65

Пример 95

Получение

2-метокси-5-фенокси-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамида

К 1,2 г (4,1 ммоль)

5-гидрокси-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамида в 40 мл пиридина прибавляют 90 мг (2,2 ммоль) 60% NaH в минеральном масле, выдерживают 0,17 часов, добавляют 315 мг CuO, перемешивают 0,17 часов и вносят 0,5 г (4,1 ммоль) иодбензола, кипятят 24 часа, охлаждают, разбавляют этилацетатом и 1N HCl. Смесь фильтруют через целит, органический слой отделяют, промывают рассолом, сушат (Na₂SO₄) и упаривают при уменьшенном давлении. Остаток хроматографируют на силикагеле при элюировании с 1% MeOH/метиленхлоридом --- > 3% MeOH/метиленхлоридом и получают 40 мг (выход 3%) 2-метил-5-фенокси-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамида.

Пример 96

Получение метилового эфира

2-[[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]-окси] метил]бензойной кислоты

По методике части А примера 83, 300 мг (1,0 ммоль)

5-гидрокси-2-метил-1-(фенилметил)-Н-индол-3-ацетамида обрабатывают 45 мг (1,1 ммоль) 60% NaH в минеральном масле и с 250 мг (1,1 ммоль) метилового эфира

2-(бромметил)бензойной кислоты и получают после хроматографирования на силикагеле (при элюировании с метиленхлоридом ---> 2% MeOH/метиленхлоридом) 270 мг (69% выход) метилового эфира

2-[[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]-окси] метил]бензойной кислоты, т.пл. 178-180°C.

Элементный анализ для C₂₇H₂₆N₂O₄:

Вычислено: C 73,28 H 5,92 N 6,33

Найдено: C 72,29 H 5,93 N 6,03

Пример 97

Получение

2-[[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]-окси] метил]бензойной кислоты.

Смесь 195 мг (0,44 ммоль) метилового эфира

2-[[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]-окси] метил]бензойной кислоты и 2 мл 2N NaOH в 10 мл ТГФ и 35 мл этанола перемешивают 17,5 часов, смесь подкисляют 5 N HCl и экстрагируют этилацетатом. Раствор этилацетата промывают рассолом, сушат (Na₂SO₄) и упаривают при уменьшенном давлении. Остаток кристаллизуют из метиленхлорида и получают 110 мг (выход 59%) 2-[[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол- 5-ил] окси] метил]бензойной кислоты, т.пл. 173-176°C.

Элементный анализ для C₂₆H₂₄N₂O₄:

Вычислено: C 72,88 H 5,65 N 6,54

Найдено: C 71,90 H 5,63 N 6,13

Пример 98

Получение метилового эфира

2-[[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-этил-

1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси]метил]бензойной кислоты.

По методике части А примера 83, 620 мг (2,0 ммоль) 5-гидрокси-2-этил-1-(фенилметил)-Н-индол-3-ацетамида обрабатывают 90 мг (2,2 ммоль) 60% NaH в минеральном масле и затем с 505 мг (2,2 ммоль) метилового эфира 2-(бромметил)бензойной кислоты и получают после хроматографии на силикагеле при элюировании с 1% MeOH/метиленхлоридом --- > 2% MeOH/метиленхлоридом 160 мг (выход 18%) метилового эфира 2-[[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-этил-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси]метил]бензойной кислоты, т.пл. 132-134°C.

Элементный анализ для $C_{28}H_{28}N_2O_4$:

Вычислено: С 73,66 Н 6,18 N 6,14

Найдено: С 74,36 Н 6,20 N 5,82

Пример 99

Получение

2-[[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-этил-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси]метил]бензойной кислоты

Смесь 495 мг (1,08 ммоль) метилового эфира

2-[[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-этил-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси]метил]бензойной кислоты и 2 мл 5N NaOH в 25 мл этанола перемешивают 17 часов, смесь подкисляют 5N HCl и экстрагируют этилацетатом. Раствор этилацетата промывают рассолом, сушат (Na_2SO_4) и упаривают при уменьшенном давлении. Остаток кристаллизуют из метиленхлорида/эфира и получают 440 мг (выход 92%)

2-[[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-этил-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси]метил]бензойной кислоты, т. пл. приблизительно 100°C.

Пример 100

Получение метилового эфира

3-[[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси]метил]бензойной кислоты

По методике, приведенной в части А примера 83, 910 мг (3,0 ммоль) 5-гидрокси-2-метил-1-(фенилметил)-Н-индол-3-ацетамида обрабатывают с 135 мг (3,3 ммоль) 60% NaH в минеральном масле и затем с 760 мг (3,3 ммоль) метилового эфира 3-(бромметил)бензойной кислоты и получают после хроматографии на силикагеле (при элюировании с 1% MeOH/метиленхлоридом --- > 3% MeOH/метиленхлоридом) и перекристаллизации из метиленхлорида/этанола 885 мг (выход 69%) метилового эфира

3-[[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси]метил]бензойной кислоты, т.пл. 147-149°C.

Элементный анализ для $C_{27}H_{26}N_2O_4$:

Вычислено: С 73,28 Н 5,92 N 6,33

Найдено: С 73,03 Н 5,86 N 6,22

Пример 101

Получение

3-[[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси]метил]бензойной кислоты.

Смесь 470 мг (1,06 ммоль) метилового эфира 3-[[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси]метил]бензойной кислоты в 2 мл 2N NaOH в 10 мл ТГФ и 40 мл этанола перемешивают 7,5 часов, смесь подкисляют 5N HCl и экстрагируют

этилацетатом. Раствор этилацетата промывают рассолом, сушат (Na_2SO_4), упаривают при уменьшенном давлении. Остаток кристаллизуют из метиленхлорида/этанола и получают 330 мг (выход 72%)

3-[[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси]метил]бензойной кислоты, т.пл. 176-179°C.

Элементный анализ для $C_{26}H_{24}N_2O_4$:

Вычислено: С 72,88 Н 5,65 N 6,54

Найдено: С 70,01 Н 5,55 N 6,11

Терапевтические применение

1Н-индол-3-ацетамидов

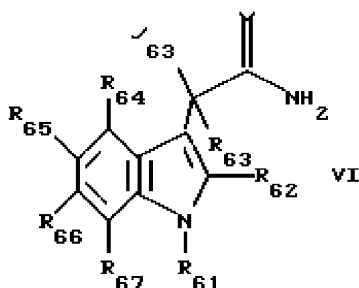
Тесты 1Н-индол-3-ацетамидов,

приведенные здесь, показывают, что благоприятный терапевтический эффект достигается главным образом с помощью прямого ингибирования sPLA₂ человека, а не их действием в качестве антагонистов арахидоновой кислоты, равно как и не действием активных агентов ниже арахидоновой кислоты, таких как 5-липоксигеназы, циклооксигеназы и т.д.

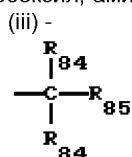
Способ ингибирования высвобождения жирных кислот контролируемого sPLA₂ включает контактирование с терапевтически эффективным количеством 1Н-индол-3-ацетамидами изобретения и их фармацевтически приемлемыми солями.

Предпочтительный метод изобретения включает контактирование sPLA₂ с терапевтически эффективным количеством 1Н-индол-3-ацетамида или его фармацевтически приемлемыми солями, где вышеназванный ацетамид и его фармацевтически приемлемые соли являются замещенными в 4- и/или 5-положениях -оксикалkil кислотой, -оксикалkil эфиром, -оксикалkиламином, -оксикалkилбензилом (где фенильная группа бензильного заместителя является замещенной эфирной группой, кислотной группой, аминогруппой или приемлемой их солью); являются замещенными в 1-положении бензильной или бифенильной группой. Однако другой предпочтительный метод изобретения включает контактирование sPLA₂ с терапевтически эффективным количеством 1Н-индол-3-ацетамида, где вышеназванный ацетамид и его фармацевтически приемлемые соли являются замещенными в 4- и/или 5-положениях кислотной группой и являются замещенными во 2-положении группой, содержащей кислород, азот или серу.

Предпочтительные новые соединения этого изобретения используются предпочтительно на практике для ингибирования высвобождения жирных кислот, контролируемого sPLA₂. Этот метод включает контактирование sPLA₂ с терапевтически эффективным количеством 1Н-индол-3-ацетамида и его фармацевтически приемлемыми солями, которые выражаются формулой (VI):



где X - кислород или сера;
R₆₁ выбирают из групп (i), (ii) и (iii), где:
(i) - C₆-C₂₀ алкил, C₆-C₂₀ алкенил, C₆-C₂₀ алкинил, C₆-C₂₀-галогеналкил, C₄-C₁₂ циклоалкил, или
(ii) - арил или замещенный арил галогеном, -CN, -CHO, -OH, -SH, C₁-C₁₀ алкилтио, C₁-C₁₀ алкокситио, карбоксил, amino или гидроксiamiно;



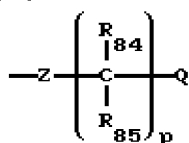
где R₈₄ - водород или C₁-C₁₀ алкил;
R₈₅ выбирают из групп: фенил, нафтил, инденил, бифенил, незамещенных или замещенных галогеном, -CN, -CHO, -OH, нитро, фенил, -SH, C₁-C₁₀ алкокси, amino, гидроксiamiно или незамещенных или замещенных 5-8-членным гетероциклическим кольцом;

R₆₂ - водород, галоген, C₁-C₃ алкил, этил, циклопропил, C₁-C₂ алкилтио, C₁-C₂ алкокси, -CHO, -CN;

каждый R₆₃ независимо друг от друга является водородом, галогеном;

R₆₄, R₆₅, R₆₆ и R₆₇ каждый является независимо друг от друга водородом, C₁-C₁₀ алкилом, C₁-C₁₀ алкенилом, C₁-C₁₀ алкинилом, C₃-C₆ циклоалкилом, арилом, аралкилом, или любые две смежных углеводородных группы в серии R₆₄, R₆₅, R₆₆ комбинируются с атомами углерода кольца, к которому они присоединены, с образованием 5- или 6-членного карбоциклического кольца, замещенного или незамещенного; или

C₁-C₂₀ галогеналкилом, C₁-C₁₀-алкокси, C₁-C₁₀ галогеналкокси, C₄-C₈ циклоалкокси, фенокси, галогеном, гидрокси, карбоксиллом, -SH, -CN, -S(C₁-C₁₀-алкил), арилтио, тиацеталь, -C(O)O(C₁-C₁₀ алкил), гидразидом, гидразином, -NH₂, -NO₂, -NR₈₂R₈₃ и -C(O)NR₈₂R₈₃, где R₈₂ и R₈₃ независимо друг от друга являются водородом, C₁-C₁₀ алкилом, C₁-C₁₀ гидроксиалкилом, или вместе с атомом N R₈₂ и R₈₃ образуют 5-8-членное гетероциклическое кольцо; или группой формулы:

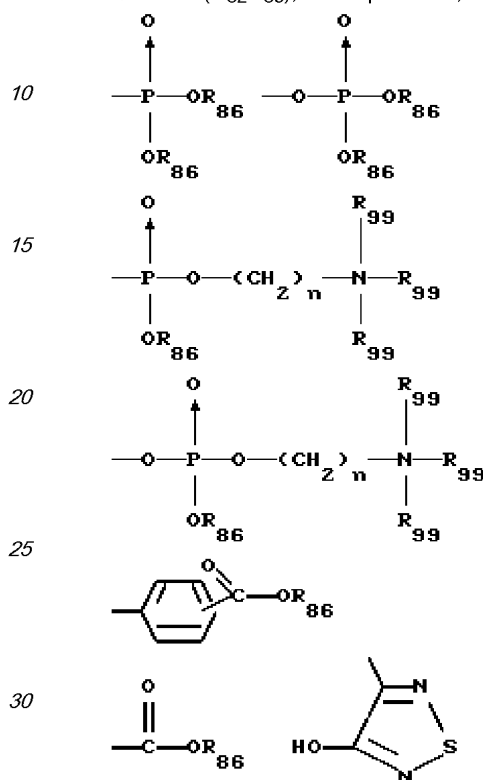


где R₈₄ и R₈₅ каждый независимо друг от друга выбирают из водорода, C₁-C₁₀ алкила, гидрокси или R₈₄ и R₈₅ образуют вместе = O;

p = 1-5,

Z - связь, -O-, -N(C₁-C₁₀ алкил), -NH или -S-;

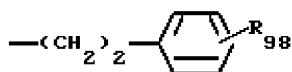
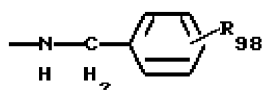
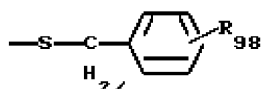
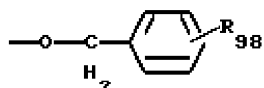
Q - CON(R₈₂R₈₃), -5-тетразолил, -SO₃H,



где n = 1-8, R₈₆ - независимо друг от друга выбирают из водорода, металла или C₁-C₁₀ алкила и R₉₉ выбирают из водорода или C₁-C₁₀ алкила.

Другим аспектом этого изобретения является метод лечения септического шока, который включает внедрение человеку терапевтически эффективной дозы 1Н-индол-3-ацетамида или его фармацевтически приемлемых солей. Предпочтительным методом для лечения септического шока является введение человеку или (1) 1Н-индол-3-ацетамида, замещенного в 4- и/или 5-положениях и замещенного в 1-положении бензильной или бифенильной группой (или его фармацевтически приемлемых солей); (2) 1Н-индол-3-ацетамида, замещенного в 4- и/или 5-положениях и замещенного во 2-положении галогеном, кислородной азотной или серной группой; или (3) 1Н-индол-3-ацетамида, замещенного в 4- и/или 5-положениях и замещенного во 2-положении алкильной группой с 1-3 атомами углерода. Когда 1Н-индол-3-ацетамидное ядро имеет заместители в 4-положении, то предпочтительными группами являются -O-CH₂-R₉₈; -S-CH₂-R₉₈; -NH-CH₂-R₉₈; -CH₂-CH₂-R₉₈, где кислотная группа R₉₈ выбирается из -CO₂H; -SO₃H; -P(O)(OH)₂, или соли и эфиры таких кислотных групп.

Если 1Н-индол-3-ацетамидное ядро замещается по 5-положению, то группа выбирается из:



-O-(CH₂)₂₋₄-R₉₈; -S-(CH₂)₂₋₄-R₉₈;
-NH-(CH₂)₂₋₄-R₉₈; -CH₂-(CH₂)₂₋₄-R₉₈, где
кислотная группа R₉₈ выбирается из -CO₂H;
-SO₃H; -P(O)(OH)₂, или соли и эфиры таких
кислотных групп.

Фармацевтические композиции

Как было отмечено, соединения
настоящего изобретения пригодны для
ингибирования высвобождения жирных кислот
контролируемого sPLA₂, таких как
арахидоновая кислота. Термин
"ингибирование" означает предотвращение
или терапевтически значимое сокращение
высвобождения жирных кислот,
инициированного sPLA₂, с помощью
соединений изобретения.

Специфическая доза вводимого
соединения, согласно этому изобретению, для
получения терапевтического или
профилактического действия будет, конечно,
определяться конкретными обстоятельствами,
включая, например, вводимое соединение,
путь введения и условия лечения. Обычная
ежедневная доза будет содержать
нетоксичную концентрацию от 0,01 мг/кг до 50
мг/кг веса тела активного соединения.

Соединение может вводиться различными
путями, включая оральный, аэрозольный,
ректальный, подкожный, внутривенный,
внутримышечный, внутриносовой.
Фармацевтические препаративные формы
изобретения готовят комбинированием
(например, смещением) терапевтически
эффективного количества
1Н-индол-3-ацетамидов изобретения вместе с
фармацевтически приемлемым носителем или
разбавителем. Соединения настоящего
изобретения преимущественно формируются
до введения.

В такие препаративные формы включается
от 0,1% до 99,9% активного ингредиента от
веса формы. Под термином "фармацевтически
приемлемый" подразумевают носитель,
разбавитель или эксципиент, которые должны
быть совместимы с другими ингредиентами
препаративной формы и не вредны для
принимающего лекарство.

Настоящие фармацевтические
препаративные формы готовят по известным
методикам и с использованием известных и
доступных ингредиентов. В процессе
получения составов настоящего изобретения
активный ингредиент будет обычно
смешиваться с носителем или разбавляться
носителем, или включаться внутрь носителя,
который может быть в форме капсулы,
мешочка, бумаги или другого контейнера.
Когда носитель служит как разбавитель, он

может быть твердым, полутвердым или
жидким материалом, который действует как
связующий материал, или составы могут быть
в форме таблеток, пилюль, порошков,
лепешек, эликсиров, суспензий, эмульсий,
растворов, сиропов, аэрозолей (как твердых
или в жидкой среде) или мазей, содержащие
до 10% весовых активного соединения.

Таблетки для орального применения могут
содержать пригодные эксципиенты, такие как
карбонат кальция, карбонат натрия, лактозу,
фосфат кальция, вместе с
дезинтегрирующими агентами, такими как
кукуруза, крахмал или алгиновая кислота,
и/или связывающими агентами, такими как
стеарат магния, стеариновая кислота или
тальк.

Следующие примеры препаративных форм
иллюстрируют, но не ограничивают область
изобретения в этой части. Термин "активный
ингредиент" означает

1Н-индол-3-ацетамидное соединение
изобретения или его фармацевтически
приемлемую соль.

Препаративная форма 1

Таблетки готовят при использовании
следующих ингредиентов мг/капсула:

Активный ингредиент - 250
Целлюлоза, микрокристаллическая - 400
Двуокись кремния - 10
Стеариновая кислота - 5

Компоненты смешивают, прессуют в
форме таблеток, каждая весом 655 мг.

Препаративная форма 2

Аэрозольный раствор готовят содержащим
следующие компоненты, вес. %:

Активный ингредиент - 0,25
Этанол - 25,75

Хлордиформетан, аэрозольное вещество
- 74,00

Активный ингредиент смешивают с
этанолом, смесь частями добавляют к
аэрозольному веществу, охлаждают до -30°C
и помещают в наполняющее устройство.
Требуемое количество затем вносят в
контейнер из нержавеющей стали, разбавляют
остатком аэрозольного вещества. Вентиль
затем присоединяют к контейнеру.

Эксперименты испытаний

Пример испытаний 1

Для идентификации и оценки ингибиторов
рекомбинантной фосфолипазы A₂ человека
используют следующую методику
хромогенного анализа. Анализ, приведенный
здесь, адаптирован для большого объема
скрининга с использованием платы с 96
ячейками для микротитра. Описание этого
метода анализа приведено в статье "Analysis
of Human Synovial Fluid Phospholipase A₂ on
Short Chain Phosphatidylcholine- Mixed
Micelles: Development of a
Spectrophotometric Assay Suitable for a
Microtiterplate Reader"; Laure J. Reynolds,
Lori L. Hughes, and Edward A. Dennis;
Analytical Biochemistry, 204, pp. 190 - 197, 1992.

Реагенты:

Реакционный буфер: CaCl₂·2H₂O - 1,47
г/л; KCl - 7,455 г/л; альбумин бычьей
сыворотки: свободные жирные кислоты - 1 г/л;
(Sigma A-7030, продукт Sigma Chemical Co.
St. Louis MO, USA); TRIS HCl - 3,94 г/л; pH
7,5 (поддерживают с NaOH).

Ферментный буфер: 0,05 NaOAc·3H₂O -
pH 4,5; 0,2 NaCl; pH 4,5 поддерживают с
уксусной кислотой ДТ NB - 5,5"-дитиобис-2-

нитробензойная кислота

Рацемат дигептаноил THIO - PC

Рацемическая смесь

1,2-бис(гептаноилтио)-1,2-дидеоксиглицеро-3-фосфорилхолина: TRITON X-100™ готовят при 6,249 мг/мл в реакционном буфере до равного 10 мкМ

Реакционная смесь

Отмеренный объем рацемата дигептаноил тио-PC помещают в хлороформ при концентрации 100 мг/мл, высушивают досуха, повторно растворяют в 10-миллимолярном водном растворе неионного поверхностно-активного вещества TRITON X-100™, прибавляют к раствору реакционный буфер, затем вносят DTNB.

Реакционная смесь, полученная таким образом, включает 1 мМ дигептаноил тио-PC субстрата, 0,29 мМ Triton X-100™, поверхностно-активного вещества, и 0,12 мМ DTMB в буферном водном растворе при pH 7,5.

Методика анализа:

1. В каждую ячейку помещают 0,2 мл реакционной смеси;

2. В каждую ячейку прибавляют 10 мкл тестируемого соединения (или чистого растворителя), смешивают 20 секунд;

3. В каждую ячейку прибавляют 50 нанограммов sPLA₂ (10 микролитров);

4. Чашку инкубируют при 40°C в течение 30 минут;

5. Снимают показания абсорбции ячейки при 405 нанометрах с помощью автоматического устройства.

Все соединения тестировали трижды. Обычно соединения тестируют при начальной концентрации 5 мкг/мл. Соединения считаются активными, если они проявляют 40% ингибирование или более в сравнении с контролем при измерении при 405 нанометрах. Отсутствие появления цвета при 405 нанометрах показывало ингибирование. Соединения, проявившие в первом тесте активность, испытываются повторно для подтверждения активности. Если они достаточно активны, то определяется величина IC₅₀. Обычно величина IC₅₀ определяется по тестам разбавления соединения в два раза, так что начальная концентрация в реакции изменяется от 45 мкг/мл до 0,35 мкг/мл. Более сильные ингибиторы требуют значительно большего разбавления. Во всех случаях определяется процент ингибирования, измеренный при 405 нанометрах, путем ферментативной реакции, содержащей ингибиторы относительно реакции с неингибирующим контролем. Каждый образец титруют трижды, полученная величина усредняется при построении кривой и расчете величины IC₅₀. Величина IC₅₀ определяется построением кривой log концентрации от величины ингибирования в ряду 10-90 ингибирования. Каждое значение величины IC₅₀ определяется три раза.

Результаты тестирования амидов на ингибирование фосфолипазы A₂ человека приведены в табл. 1.

Пример испытаний 2

Метод:

Самцов морских свинок Hartley (500 - 700 г) забивали, их сердца и легкие удаляли и помещали неповрежденными в аэрированный

(95% O₂; 5% CO₂) буфер Кребса. Из неповрежденного паренхиматозного сегмента (8x4x25 мм), срезанного параллельно наружному краю нижней доли легкого, препарируют дорсальные плевральные срезы (4x1x25 мм). Два смежных плевральных среза одной пробы ткани прикрепляют к другому концу и независимо присоединяют к металлическому стержню. Стержень прикрепляют к преобразователю, усиливающему смещение (модель ГТОЗС, прибор Grass Medical Instruments Co., Quincy, MA, USA). Изменения изометрического напряжения проявляются на мониторе и термическом регистрирующем устройстве (прибор Modular Instruments, Malvern, Pa). Все ткани помещают в 10 мл контейнеры ткани, сохраняющие 37 °C. Контейнеры ткани непрерывно аэрируются и включают модифицированный раствор Кребса следующего состава (миллимолярный): NaCl 118,2; KCl 4,6; CaCl₂ · 2H₂O 2,5; MgSO₄ · 7H₂O 1,2; NaHCO₃ 24,8; KH₂PO₄ 1,0; декстроза 10,0. Плевральные срезы с противоположных долей легких используются в парных экспериментах. Предварительные данные, полученные из кривых напряжение/ответ, показывают, что оптимальное напряжение покоя - 800 мг. Ткани предусматривают равновесие за 45 минут как жидкость бани изменяется периодически.

Кривые кумулятивная концентрация - ответная реакция

На начальной стадии ткани 3 раза обрабатывают KCl (40 мМ) для выявления жизнеспособности ткани и получают последовательные ответные реакции. После фиксирования максимальной ответной реакции к KCl ткани промывают до исходного состояния перед следующим воздействием. Кривые кумулятивная концентрация - ответная реакция получают от плевральных срезов с помощью увеличения противоположной концентрации (sPLA₂) в контейнере ткани путем полу- log₁₀ возрастания, в то время как предшествующая концентрация остается в контакте с тканью (ссылка 1). Противоположная концентрация увеличивается после достижения плато сокращения, вызванного предшествующей реакцией. От каждой ткани получают одну кривую концентрация - ответная реакция. Для того чтобы свести к минимуму отклонения между тканями различных животных, ответная реакция сокращения выражается как процент максимальной ответной реакции, полученной при конечном воздействии KCl. При изучении действия различных препаратов на сокращающий эффект sPLA₂, соединения и соответствующие средства на их основе добавляют к тканям за 30 минут до начала кривой концентрация sPLA₂ - ответная реакция.

Статистический анализ

Данные из различных экспериментов объединяют и выражают как процент от максимальной ответной реакции на KCl (средняя величина ± S.E.). Для того чтобы оценить сдвиги вправо на кривой концентрации - ответная реакция, индуцированные препаратом кривые одновременно анализируют с помощью метода статистического нелинейного моделирования, приведенного Wand (1976)

Equation 26, p. 163 (ссылка 2). Эта модель включает четыре параметра: максимальная ответная реакция ткани, которая принимается одинаковой для каждой кривой, ED_{50} для контрольной кривой, крутизна кривой и RA_2 , концентрация агониста, требуемая для двукратного увеличения в противоположность к достижению эквивалентной ответной реакции. Наклон Шильда определяют при использовании методов статистического нелинейного моделирования подобно тем, что описаны Waud (1976), Equation 27, p. 164 (ссылка 2). Наклон Шильда, равный 1, показывает, что модель строится с предположением конкурирующего антагониста; поэтому RA_2 может быть интерпретирована как кажущаяся K_B , константа диссоциации ингибитора.

Для того чтобы оценить индуцированное препаратом подавление максимальной ответной реакции, $sPLA_2$ ответная реакция (10 мкм/мл) определяется в отсутствие и присутствии препарата, процент подавления рассчитывается для каждой пары тканей. Характерные примеры ингибирующей активности приведены ниже в таблице 2.

Ссылка 1 -

Van. J.M.: Cumulative dose-response curves. II. Technique for the making of dose-response curves in isolated organs and the evaluation of drug parameters. Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 143: 299 - 330, 1963.

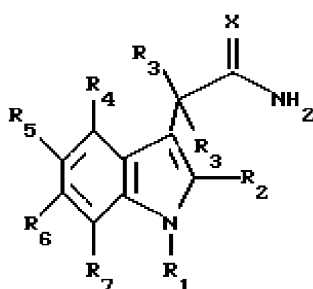
Ссылка 2 -

- Waud, D.: Analysis of dose-response relationships. in Advances in General and Cellular Pharmacology eds Narahashi, Bianchi 1: 145 - 178, 1976.

Хотя настоящее изобретение проиллюстрировано конкретными примерами, они не ограничивают область изобретения, отраженную в приводимой ниже формуле.

Формула изобретения:

1. 1-Н-Индол-3-ацетамид общей формулы (I)



где X - кислород;

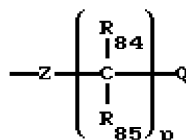
R_1 выбирают из групп (i), (iii), где (i) - $C_6 - C_{20}$ -алкил, $C_4 - C_{12}$ -циклоалкил; (iii) - $-(CH_2)_n - (R_{80})$, где $n = 1 - 8$ и R_{80} является группой, указанной в (i);

R_2 - водород, галоген, $C_1 - C_3$ -алкил, $C_1 - C_2$ -алкилтио, $C_1 - C_2$ -алкокси;

R_3 каждый независимо - водород или метил;

$R_4 - R_7$ каждый независимо - $C_1 - C_{10}$ -алкил, $C_2 - C_{10}$ -алкенил, $C_3 - C_8$ -циклоалкил, $C_1 - C_{10}$ -алкокси, $C_4 - C_8$ -циклоалкокси, фенокси, галоген, гидроксид, карбоксил, $-C(O)O(C_1 - C_{10}$ -алкил), гидразид, гидразино, NH_2 , NO_2 , $-C(O)NR_{82}R_{83}$, где R_{82} и R_{83} независимо -

водород, $C_1 - C_{10}$ -алкил, или группа формулы

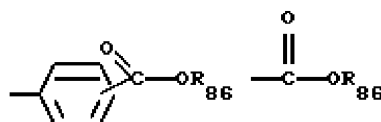
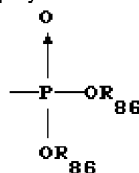


где R_{84} и R_{85} - независимо - водород, $C_1 - C_{10}$ -алкил;

$p = 1 - 5$;

Z - связь, $-O-$, $-NH-$;

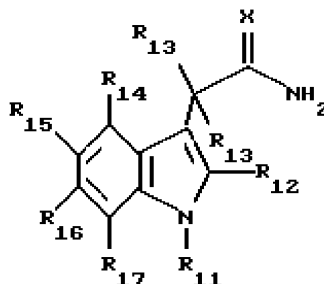
Q - $-CON(R_{82}R_{83})$, $-SO_3H$, фенил, группа формулы:



где R_{86} независимо выбирают из водорода, $C_1 - C_{10}$ -алкила,

и его фармацевтически приемлемые соли, или его эфиры, или амиды.

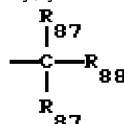
2. 1-Н-Индол-3-ацетамид общей формулы (II)



где X - кислород;

R_{11} выбирают из групп (i), (iii), (iv), где (i)

- $C_6 - C_{10}$ -алкил, $C_4 - C_{12}$ -циклоалкил; (iii) - $-(CH_2)_n - (R_{80})$, где $n = 1 - 8$ и R_{80} представляет группу, указанную в (i); (iv) - групп формулы



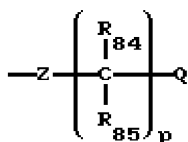
где R_{87} - водород, $C_1 - C_{10}$ -алкил;

R_{88} выбирают из группы, включающей фенил, бифенил, замещенные галогеном, $C_1 - C_{10}$ -алкокси;

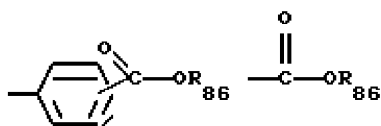
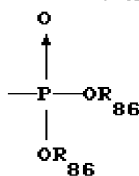
R_{12} - галоген, $C_1 - C_2$ -алкилтио, $C_1 - C_2$ -алкокси;

R_{13} каждый независимо - водород или метил;

$R_{14} - R_{17}$ каждый независимо - водород, $C_1 - C_{10}$ -алкил, $C_2 - C_{10}$ -алкенил, $C_3 - C_8$ -циклоалкил, $C_1 - C_{10}$ -алкокси, $C_4 - C_8$ -циклоалкокси, фенокси, галоген, гидроксид, карбоксил, $-C(O)O(C_1 - C_{10}$ -алкил), гидразид, гидразино, $-NO_2$, $-NH_2$, $-C(O)NR_{82}R_{83}$, где R_{82} и R_{83} независимо - водород, $C_1 - C_{10}$ -алкил, или группа формулы

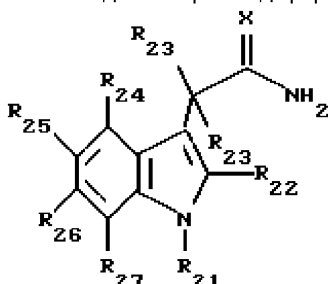


где $p = 1 - 5$;
 R_{84} и R_{85} каждый независимо - водород;
 Z - связь, $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$;
 Q - $-\text{CON}(\text{R}_{82}\text{R}_{83})$, $-\text{SO}_3\text{H}$, группа формулы

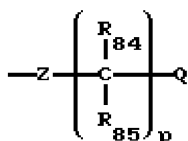


где R_{86} независимо выбирают из водорода, $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ -алкила, и его фармацевтически приемлемые соли, или его эфиры, или амиды.

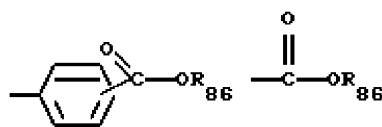
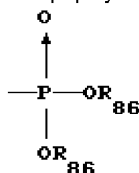
3. 1-Н-Индол-3-ацетамид формулы (III)



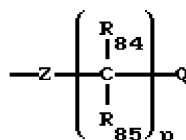
где X - кислород;
 $\text{R}_{21} - (\text{CH}_2)_n - (\text{R}_{80})$, где $n = 1 - 8$, R_{80} - арил или арил, замещенный $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ -алкилом, галогеном, $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ -алкокси, или фенил, замещенный бензилоксигруппой, пиридил;
 R_{22} - водород, галоген, $\text{C}_1 - \text{C}_3$ -алкил, циклопропил, $\text{C}_1 - \text{C}_2$ -алкилтио, $\text{C}_1 - \text{C}_2$ -алкокси;
 R_{23} каждый независимо - водород, метил;
 R_{24} , R_{25} независимо выбирают из (а) и (b), где (а) - водород, галоген, алкил или алкокси; (b) - группа формулы



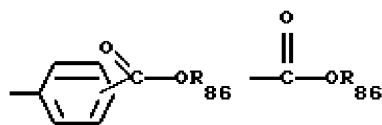
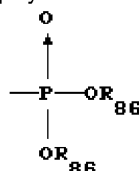
при условии, что по крайней мере один из R_{24} и R_{25} должен быть выбран из (b), где R_{84} и R_{85} каждый независимо - водород, $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ -алкил;
 $p = 1 - 5$;
 Z - связь, $-\text{O}-$; $-\text{NH}-$;
 Q - $-\text{CON}(\text{R}_{82}\text{R}_{83})$, $-\text{SO}_3\text{H}$, фенил или группа формулы



5 где R_{86} - независимо водород, $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ -алкил;
 R_{26} и R_{27} каждый независимо - $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ -алкил, $\text{C}_2 - \text{C}_{10}$ -алкенил, $\text{C}_3 - \text{C}_8$ -циклоалкил, $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ -алкокси, $\text{C}_4 - \text{C}_8$ -циклоалкокси, фенокси, галоген, гидроксид, карбоксил, гидразид, гидразино, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}_{82}\text{R}_{83}$, где R_{82} и R_{83} независимо - водород, $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ -алкил, или группа формулы

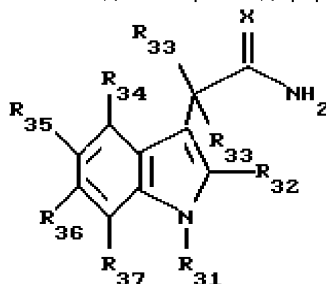


20 где R_{84} и R_{85} - независимо водород, $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ -алкил;
 $p = 1 - 5$;
 Z - связь, $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$;
 Q - $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{82}\text{R}_{83})$, $-\text{SO}_3\text{H}$, группа формулы

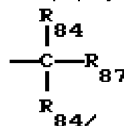


35 где R_{86} - независимо водород, $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ -алкил;
или его фармацевтически приемлемые соли, или его эфиры, или амиды.

4. 1-Н-Индол-3-ацетамид формулы (IV)

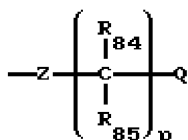


45 где X - кислород;
 R_{31} выбирают из групп (i), (iii), где (i) - $\text{C}_6 - \text{C}_{20}$ алкил, $\text{C}_4 - \text{C}_{12}$ -циклоалкил; (iii) - группа формулы



60 где R_{84} - водород, $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ -алкил;
 R_{87} выбирают из группы, включающей фенил, бифенил, незамещенные или замещенные галогеном, $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ -алкокси,
 R_{32} - галоген, $\text{C}_1 - \text{C}_2$ -алкилтио, $\text{C}_1 - \text{C}_2$ -алкокси;

R₃₃ каждый независимо - водород, метил;
R₃₄ и R₃₅ каждый независимо выбирают из (a) и (b), где (a) - водород, галоген, алкил или алкокси; (b) - группа формулы



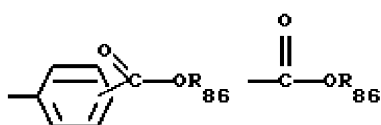
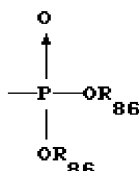
при условии, что по крайней мере один R₃₄ и R₃₅ выбирают из (b),

где R₈₄ и R₈₅ - каждый независимо водород, C₁ - C₁₀-алкил;

p = 1 - 5;

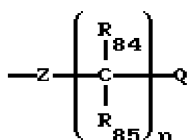
Z - связь, -O-, -NH-;

Q - -CON(R₈₂R₈₃), -SO₃H, группа формулы



где R₈₆ независимо выбирают из водорода, C₁ - C₁₀-алкила;

R₂₆ и R₂₇ каждый независимо - водород, C₁ - C₁₀-алкил, C₂ - C₁₀-алкенил, C₃ - C₈-циклоалкил, C₄ - C₁₀-алкокси, C₄ - C₈-циклоалкокси, фенокси, галоген, гидрокси, карбокси, -C(O)O(C₁ - C₁₀-алкил), гидразид, гидразино, -NH₂, -NO₂, -C(O)NR₈₂R₈₃, где R₈₂ и R₈₃ независимо - водород, C₁ - C₁₀-алкил, или группа формулы

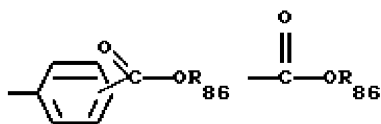
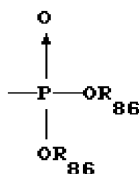


где R₈₄ и R₈₅ каждый независимо - водород, C₁ - C₁₀-алкил;

p = 1 - 5;

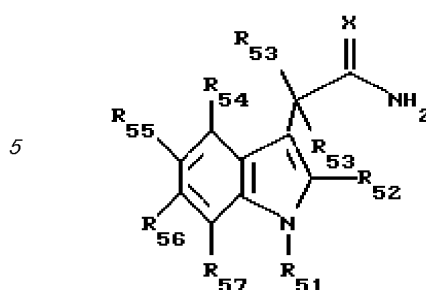
Z - связь, -O-, -NH-;

Q - -CON(R₈₂R₈₃), -SO₃H, группа формулы



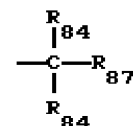
где R₈₆ независимо - водород, C₁ - C₁₀-алкил, или его фармацевтически приемлемые соли, или его эфиры, или амиды.

5. 1-Н-Индол-3-ацетамид формулы (V)



где X - кислород;

R₅₁ - группа формулы



где R₈₄ - водород, C₁ - C₁₀-алкил;

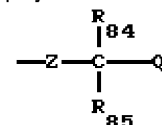
R₈₇ - (CH₂)_m-фенил или (CH₂)_m-бифенил, где m - 0 - 2 и фенильная или бифенильная части незамещены или замещены галогеном, C₁ - C₁₀-алкилом; C₁ - C₁₀-алкокси, или фенил, замещенный бензилоксигруппой, пиридил;

R₅₂ - галоген, метилтио, циклопропил,

C₁ - C₃-алкил;

R₅₃ каждый - водород;

R₅₄ и R₅₅ каждый независимо выбирают из (a) и (b), где (a) - водород, (b) - группа формулы

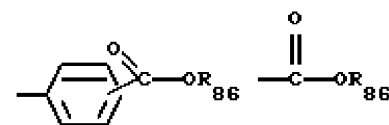
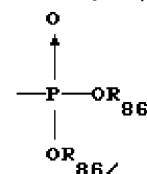


при условии, что по крайней мере один R₅₄ и R₅₅ выбран из (b),

где R₈₄ и R₈₅ каждый независимо - водород или C₁ - C₃-алкил;

Z - связь, -O-, -NH-;

Q - -SO₃H, группа формулы

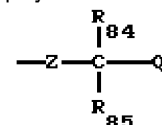


где R₈₆ независимо выбирают из водорода, C₁ - C₁₀-алкила;

R₅₅ - бензилоксигруппа;

R₅₆ и R₅₇ каждый независимо - водород,

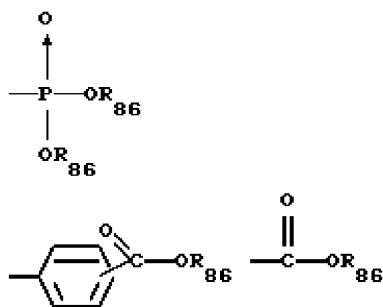
C₁ - C₁₀-алкил, C₁ - C₁₀-алкокси, фенокси, галоген, гидрокси, карбокси или группа формулы



где R₈₄ и R₈₅ каждый независимо - водород, C₁ - C₁₀-алкил;

Z - связь, -O-, -NH-;

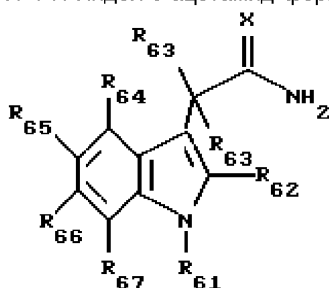
Q - -SO₃H, группа формулы



где R_{86} - водород, C_1 - C_{10} -алкила; или его фармацевтически приемлемые соли, или его эфиры, или амиды.

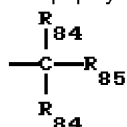
6. Фармацевтическая композиция, обладающая ингибирующей активностью в отношении sPLA₂-фосфолипазы, отличающаяся тем, что содержит в качестве активного ингредиента эффективное количество соединения по любому из пп.1 - 5 или его фармацевтически приемлемой соли в смеси с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями.

7. 1-Н-Индол-3-ацетамид формулы (VI)



где X - кислород;

R_{61} выбирают из групп (i), (iii), где (i) - C_6 - C_{20} алкил, C_4 - C_{12} -циклоалкил, (iii) - группа формулы



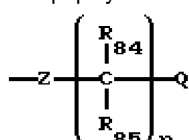
где R_{84} - водород, C_1 - C_{10} -алкил;

R_{85} выбирают из группы, включающей фенил, бифенил, незамещенные или замещенные галогеном, C_1 - C_{10} -алкокси, фенил, замещенный бензилоксигруппой; пиридил;

R_{62} - водород, галоген, C_1 - C_3 -алкил, циклопропил, C_1 - C_2 -алкилтио, C_1 - C_2 -алкокси;

R_{63} каждый независимо - водород;

R_{64} - R_{67} каждый независимо - водород, C_1 - C_{10} -алкил, C_2 - C_{10} -алкенил, C_3 - C_8 -циклоалкил, C_1 - C_{10} -алкокси, C_4 - C_8 -циклоалкокси, фенокси, галоген, гидроксид, карбокси, гидразид, гидразино, $-NH_2$, $-NO_2$, $-C(O)NR_{82}R_{83}$, где R_{82} и R_{83} независимо - водород, C_1 - C_{10} -алкил, $-C(O)O(C_1 - C_{10}$ -алкил); бензилокси или группа формулы



где R_{84} и R_{85} каждый независимо -

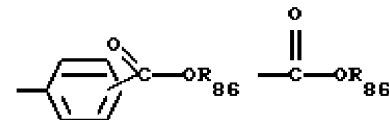
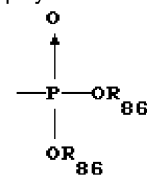
водород, C_1 - C_{10} -алкил;

$p = 1 - 5$;

Z - связь, $-O-$, $-NH-$;

Q - $-C(O)N(R_{82}R_{83})$, $-SO_3H$, группа

формулы



где R_{86} независимо выбирают из водорода, C_1 - C_{10} -алкила;

или его фармацевтически приемлемая соль, или его эфиры, или амиды для ингибирования высвобождения жирных кислот, медируемого sPLA₂-фосфолипазой.

8. Соединение формулы (VI) по п.7, обладающее ингибирующей активностью в отношении высвобождения жирных кислот, медируемого sPLA₂-фосфолипазой.

9. Соединение формулы (VI) по п.7, где 1-Н-индол-3-ацетамид является (i) замещенным в 1-м положении $-CH_2$ -фенилом, бифенилом, незамещенными или замещенными галогеном, C_1 - C_{10} -алкокси и (ii) замещенным кислотной группой в 4-м или 5-м положениях, при условии, что, когда ядро 1-Н-индол-3-ацетамида замещено в 4-м положении, кислотную группу выбирают из $-O$ - CH_2 - R_{98} ; $-CH_2$ - CH_2 - R_{98} , и когда 1-Н-индол-3-ацетамидное ядро замещено в 5-м положении, то кислотную группу выбирают из $-O$ - $(CH_2)_{2-4}$ - R_{98} ; $-CH_2$ - $(CH_2)_{2-4}$ - R_{98} , где R_{98} кислотной группы выбирают из $-CO_2H$; $-SO_3H$; $-P(O)(OH)_2$, или солей, или эфирных производных таких кислотных групп, или его фармацевтически приемлемая соль, или его эфиры, или амиды, обладающее ингибирующей активностью в отношении высвобождения жирных кислот, медируемого sPLA₂-фосфолипазой.

10. Соединение по любому из пп.2 - 5 и 7, выбранное из

(A) 4-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-хлор-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси] масляной кислоты;

(D) 4-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-бром-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси] масляной кислоты;

(E) 4-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-(метилтио)-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси]масляной кислоты;

(U) монометилового эфира 3-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-бром-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси]пропил]фосфоновой кислоты;

(X) 4-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-бром-6-хлор-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси]масляной кислоты;

(Y) 3-[4-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-6-хлор-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси]пропил]фосфоновой кислоты,

или его фармацевтически приемлемых

солей, или его эфиров, или амидов.

11. Соединение по любому из пп.2 - 4 и 7, выбранное из

(F)

5-(4-амино-4-оксобутоксид)-2-(метилтио)-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамида;

(V)

2-бром-6-хлор-5-метокси-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамида;

или его фармацевтически приемлемых солей, или его эфиров, или амидов.

12. Соединение по любому из пп.2, 3 и 7, выбранное из

(R)

3-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси]пропил фосфоновой кислоты;

(S)

4-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси]масляной кислоты;

(W)

2-бром-6-хлор-5-гидроксид-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамида;

или его фармацевтически приемлемых солей, или его эфиров, или амидов.

13. Соединение по любому из пп.3, 5 и 7, выбранное из

(B)

2-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-4-ил] окси]уксусной кислоты;

(C)

3-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил] окси]пропил]фосфоновой кислоты;

(G)

4-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-этил-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси] масляной кислоты;

(H)

2-этил-5-(4-гидразино-4-оксобутоксид)-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамида;

(I)

3-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-этил-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси] пропил]фосфоновой кислоты;

(J)

3-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-этил-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси]пропил]фосфоновой кислоты;

(K)

[3-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-1-(3-хлорфенил)метил-2-этил-1Н-индол-5-ил]окси]пропил]фосфоновой кислоты;

(L)

натриевой соли
[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-1-[(3-хлорфенил)метил]-2-метил-1Н-индол-4-ил]окси]метил]уксусной кислоты;

(M)

натриевой соли
[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-1-(1,1'-бифенил-2-илметил)-2-метил-1Н-индол-4-ил]окси]уксусной кислоты;

(N)

[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-этил-1-(фенилметил)-1Н-индол-4-ил] окси] уксусной кислоты;

(O)

2-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-1-[(3-хлорфенил)метил]-2-этил-1Н-индол-4-ил]окси]уксусной кислоты;

(Q)

[3-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-циклопропил-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил]окси]пропил]фосфоновой кислоты;

(T)

3-[4-[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-этил-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил] окси]пропан]сульфонокислоты;

(U)

или его фармацевтически приемлемых солей, или его эфиров, или амидов.

14. Соединение по п.3 или 7, выбранное из

(Z)

4-аллил-2-этил-5-гидроксид-1-(фенилметил)-1Н-индол-ацетамида, или его фармацевтически приемлемых солей, или его эфиров, или амидов.

15. Соединение по п. 7, выбранное из (P)

2-циклопропил-5-гидроксид-1-(фенилметил)-1Н-индол-3-ацетамида; (AA)

2-[[[3-(2-амино-2-оксоэтил)-2-метил-1-(фенилметил)-1Н-индол-5-ил] окси] метил] бензойной кислоты, или его фармацевтически приемлемых солей, или его эфиров, или амидов.

Приоритет по пунктам:

16.04.93 по пп.1 - 9,

15.03.94 по пп.10 - 15.

Схема I

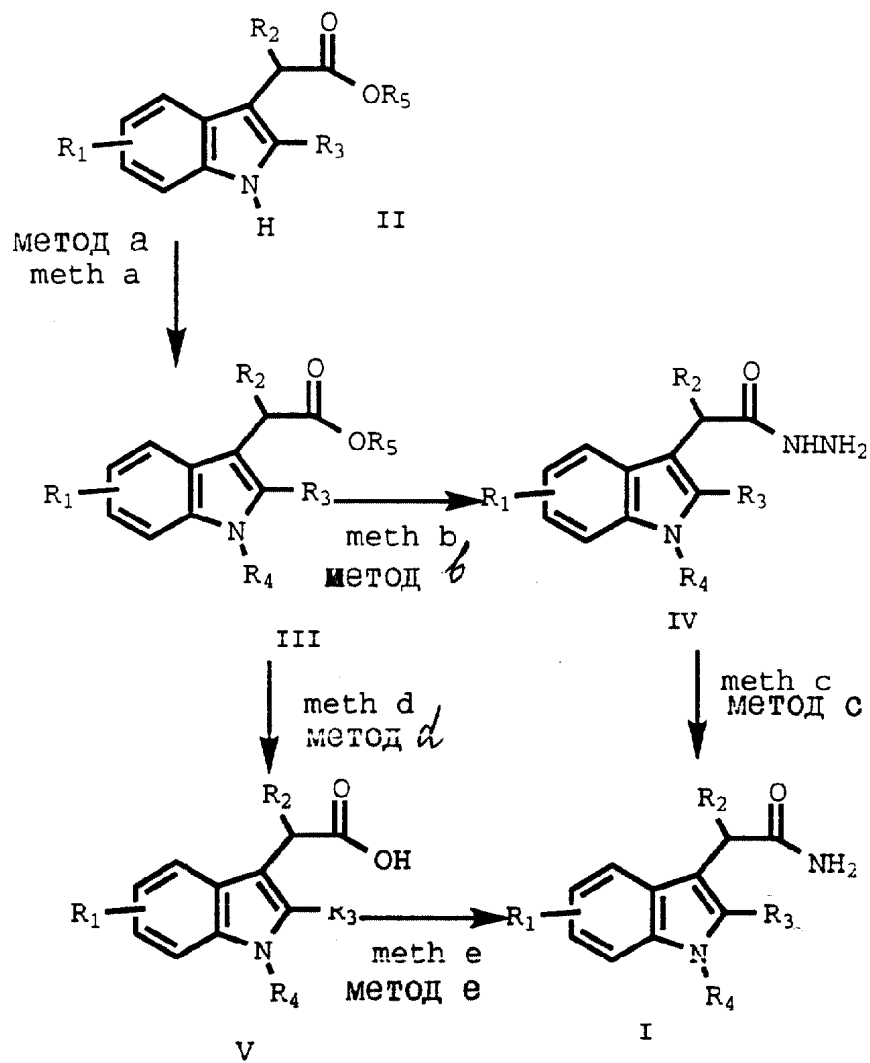


Схема 2

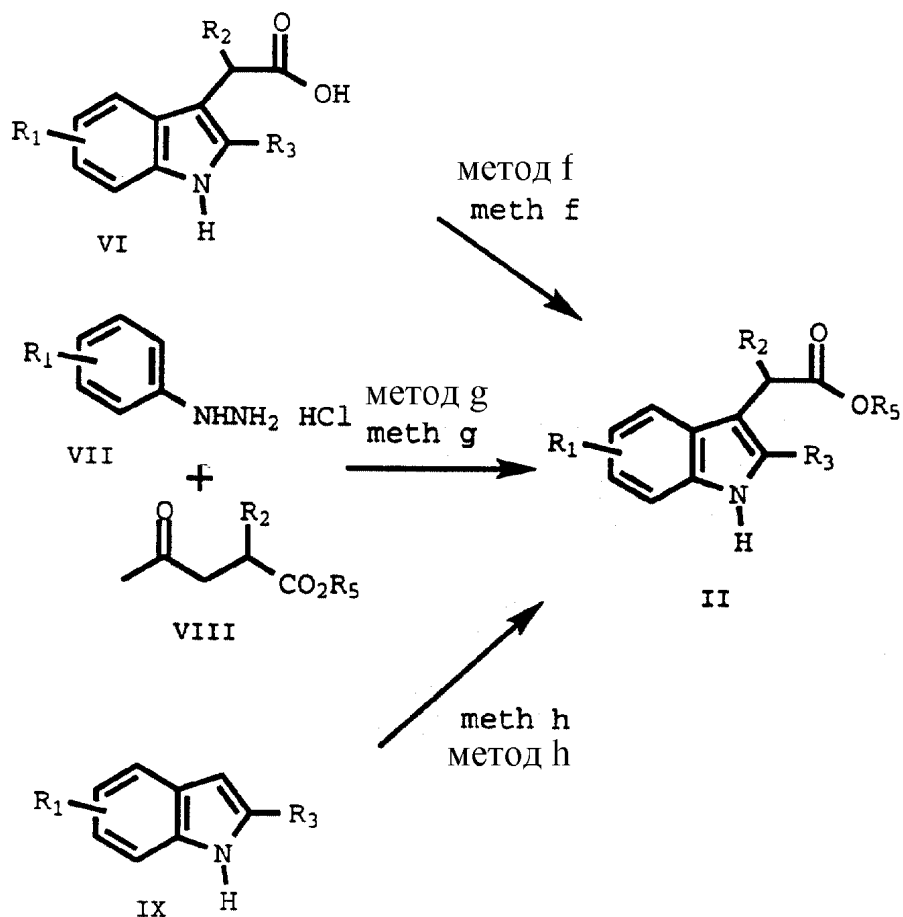


Таблица 2

Соединение пример №	Тест тканей	
	Кажущаяся K_B	% подавления (30 мкм) ³ (10 мкм) ⁴
4	22,54±3,91	10,5±23,1
5	3,43±0,88	74,9±4,2
9	5,91±0,97	49,2±9,4
12	7,93±3,52	30,3±15,2
16	4,92±0,60	51,7±4,2
18	1,98±0,35	74,1±4,0
23	2,38±0,59	83,3±2,7

Схема 3

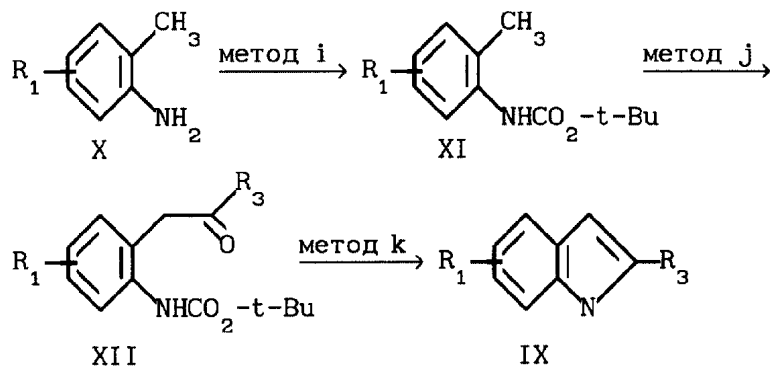
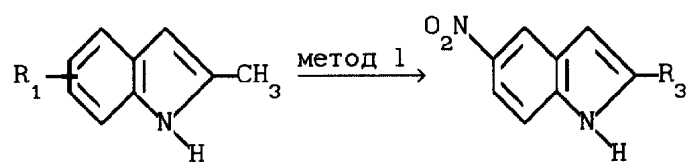


Схема 4



RU 2 1 6 2 4 6 3 C 2

RU 2 1 6 2 4 6 3 C 2

Схема 5

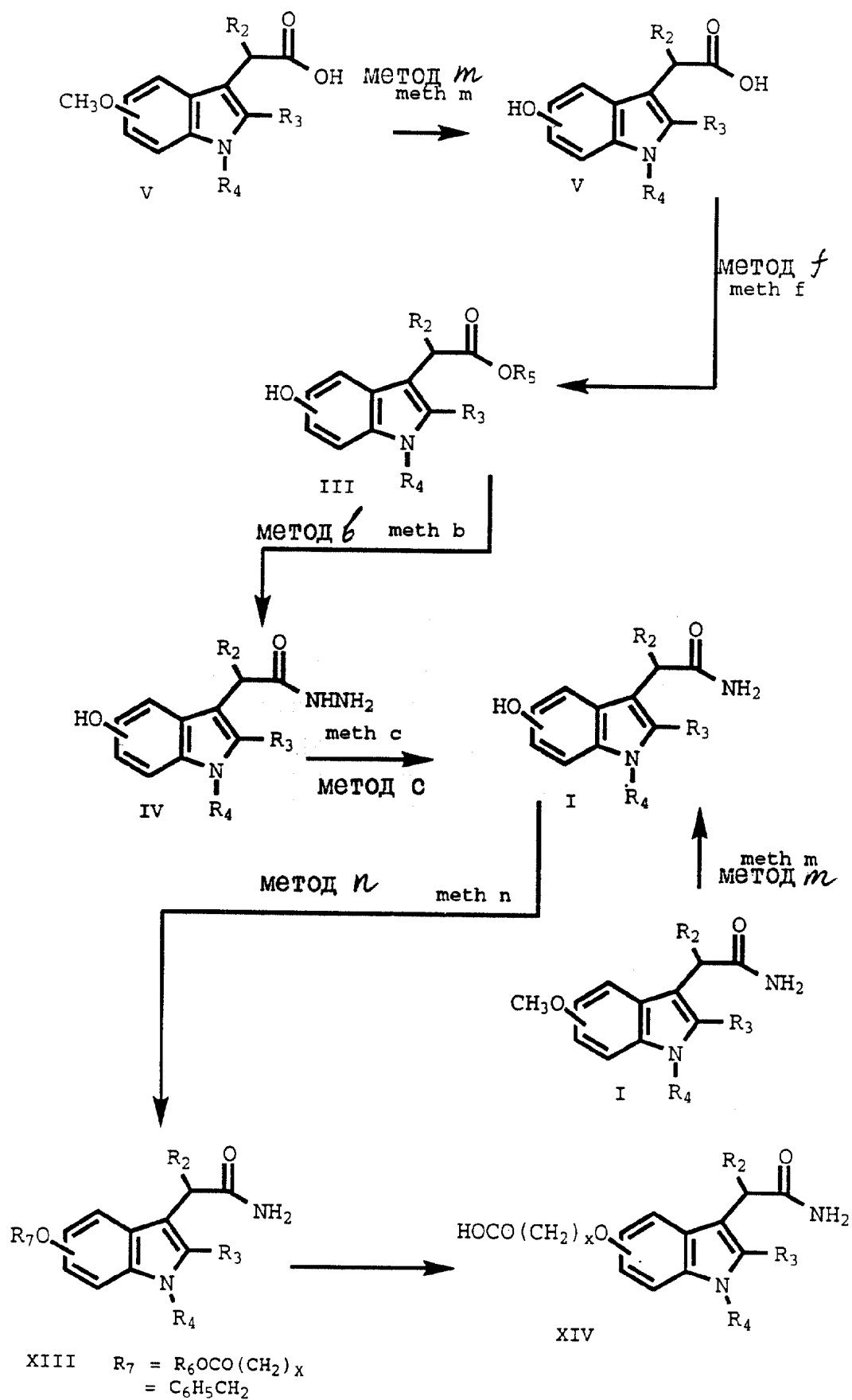


Схема 6

X-9040A

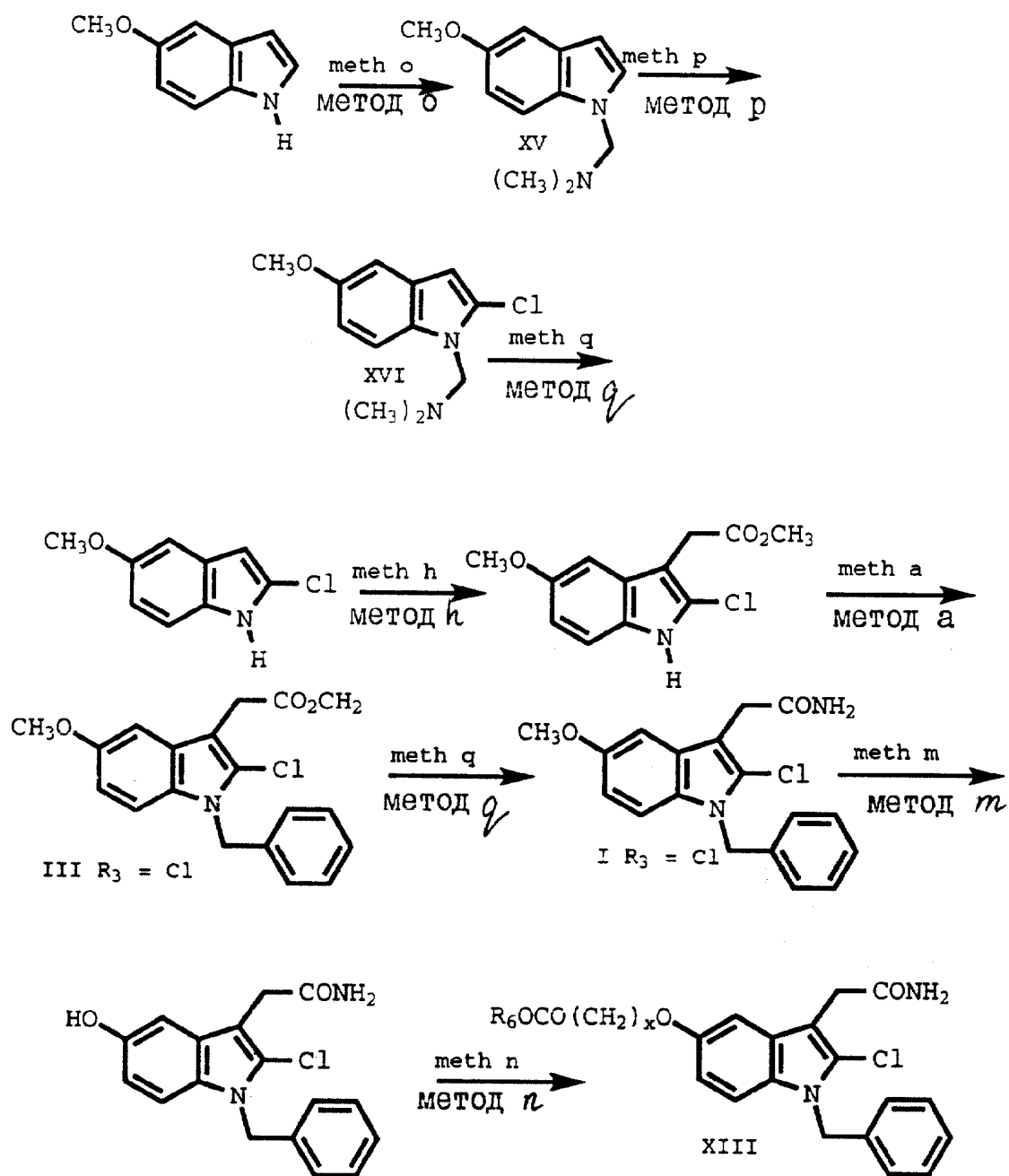
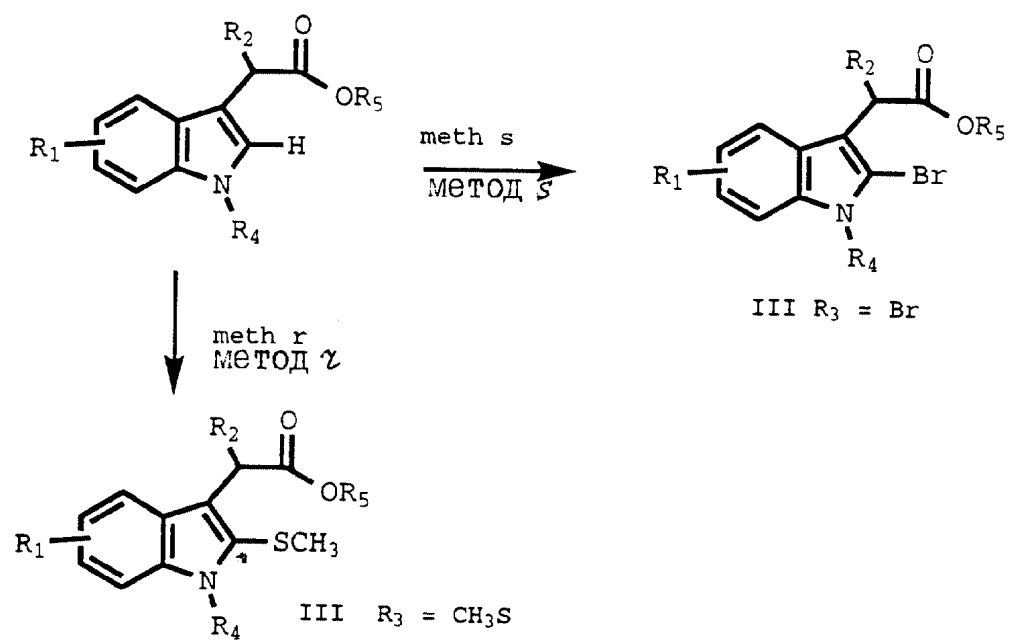


Схема А



RU 2162463 C2

RU 2162463 C2

Схема 7

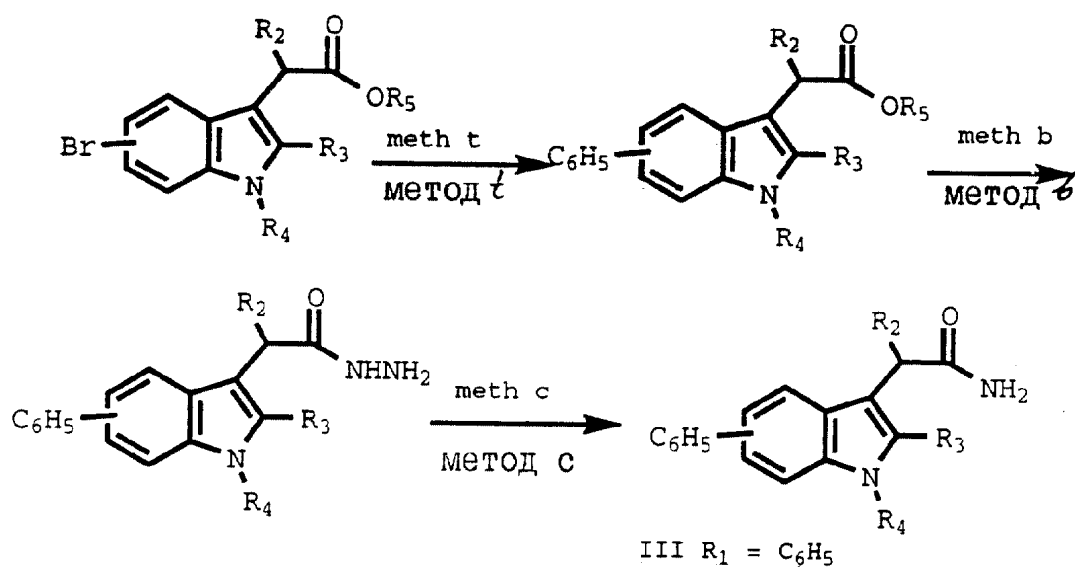


Схема Б

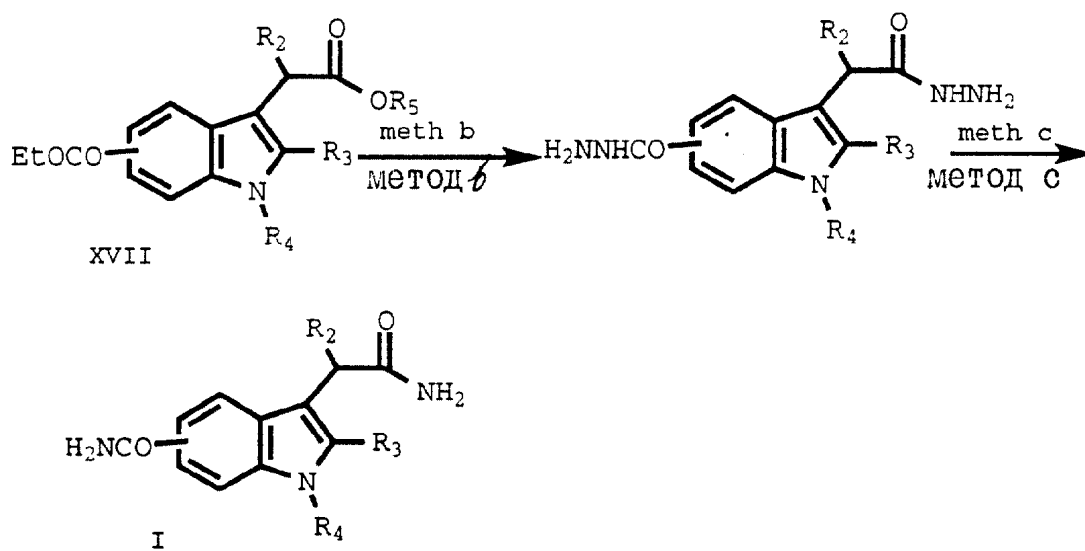


Схема 8

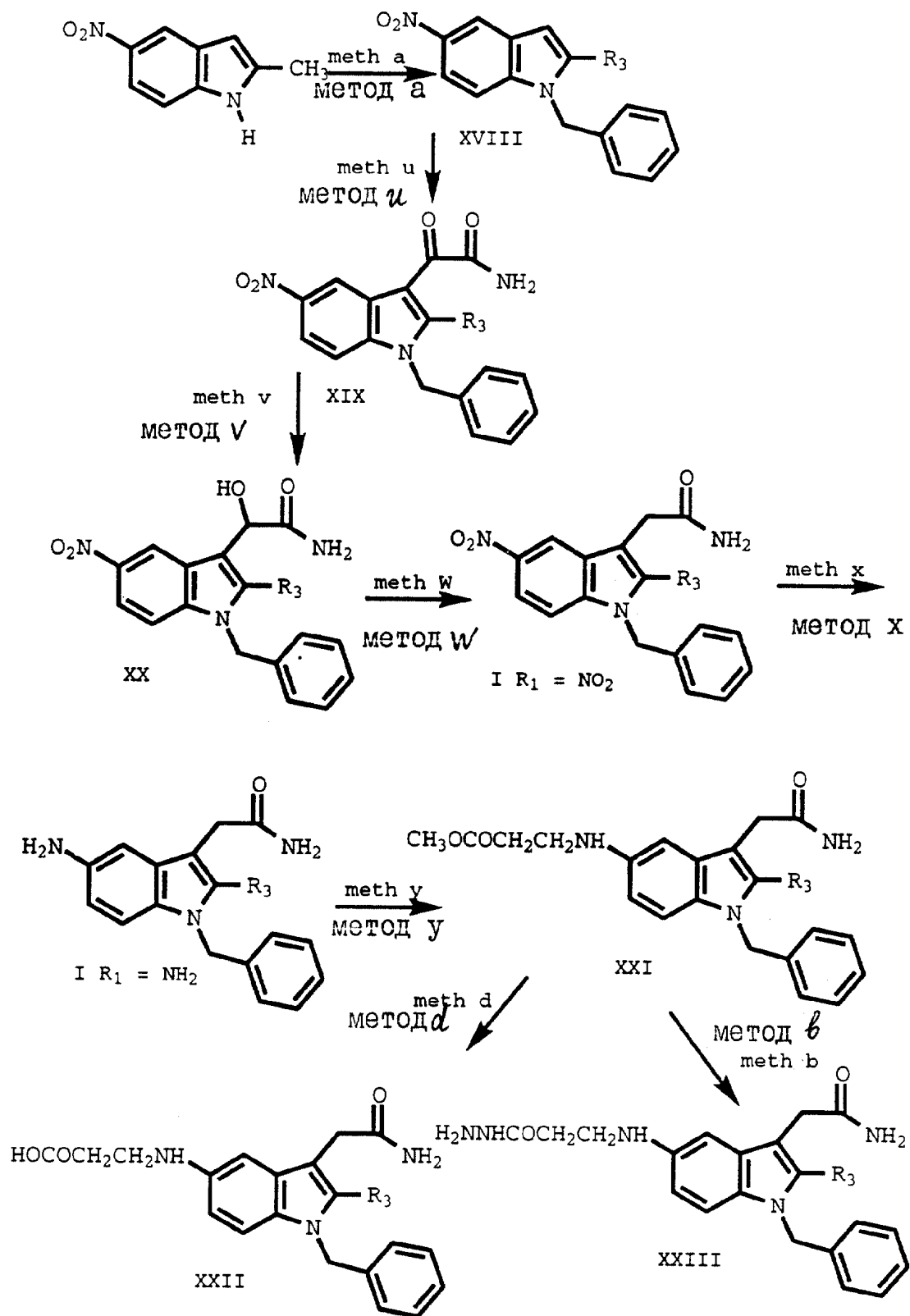


Таблица 1

Пример	Ингибирование PIA ₂ человека, IC50 среднее отклонение (3 - 5 тестов)
1	1.33 ± 0.45 μM
2	0.84 ± 0.38 μM
3	3.70 ± 2.82 μM
4	2.05 ± 0.85 μM
5	0.84 ± 0.17 μM
6	1.30 ± 0.29 μM
7	5.45 ± 1.62 μM
8	21.39 ± 8.55 μM
9	0.26 ± 0.11 μM
10	38.08 ± 2.82 μM
11	0.25 ± 0.03 μM
12	0.40 ± 0.09 μM
13	0.92 ± 0.24 μM
14	8.48 ± 5.25 μM
15	1.51 ± 0.58 μM
16	1.84 ± 0.44 μM
17	1.61 ± 0.44 μM
18	0.80 ± 0.05 μM
19	1.16 ± 0.41 μM
20	1.05 ± 0.11 μM
21	0.43 ± 0.23 μM
22	0.15 ± 0.04 μM
23	0.92 ± 0.36 μM
24	0.06 ± 0.02 μM
25	3.34 ± 0.46 μM
26	2.49 μM

Продолжение таблицы 1

Example	Ингибирование PIA ₂ человека, IC ₅₀ среднее отклонение (3 - 5 тестов)
27	3.30 ± 0.10 μM
28	1.55 ± 0.93 μM
29	1.23 ± 0.33 μM
30	3.61 ± 0.75 μM
31	0.45 ± 0.08 μM
32	12.21 ± 0.55 μM
33	0.30 ± 0.12 μM
34	7.96 ± 1.22 μM
35	2.36 ± 0.15 μM
36	7.46 ± 1.66 μM
37	9.44 ± 1.44 μM
38	0.40 ± 0.07 μM
39	1.38 ± 0.28 μM
40	0.05 ± 0.01 μM
41	0.06 ± 0.01 μM
42	0.23 ± 0.06 μM
43	0.07 ± 0.03 μM
44	0.38 ± 0.14 μM
45	1.55 ± 0.51 μM
46	0.16 ± 0.19 μM
47	0.09 ± 0.06 μM
48	>100 μM
49	0.47 ± 0.05 μM
50	2.47 ± 1.31 μM
51	8.28 ± 4.33 μM
52	0.77 ± 0.27 μM
53	0.68 ± 0.00 μM
54	0.65 ± 0.15 μM

Продолжение таблицы 1

Пример	Ингибирование PIA ₂ человека, IC ₅₀ среднее отклонение (3 - 5 тестов)
55	22.0 ± 6.0 μM
56	0.34 ± 0.10 μM
57	1.27 μM
58	0.05 ± 0.00 μM
59	0.074 ± 0.016 μM
60	0.104 ± 0.017 μM
61	0.27 μM
62	0.02 ± 0.01 μM
63	0.039 ± 0.005 μM
64	0.016 ± 0.001 μM
65	0.36 ± 0.13 μM
66	0.36 ± 0.07 μM
67	1.68 μM
68	1.45 μM; 1.12 μM
69	1.38 ± 0.52 μM
70	5.88 ± 1.17 μM
71	2.37 ± 0.79 μM
72	0.050 ± 0.15 μM
73	0.010 ± 0.001 μM
74	0.024 ± 0.002 μM
75	0.039 ± 0.004 μM
76	0.337 μM; 0.305 μM
77	0.336 ± 0.023 μM
78	0.118 ± 0.011 μM
79	0.046 ± 0.006 μM
80	0.20 ± 0.09 μM
81	3.8 μM; 3.6 μM
82	3.68 ± 0.19 μM

Продолжение таблицы 1

Пример	Ингибирование PIA ₂ человека, IC_{50} среднее отклонение (3 - 5 тестов)
83	$0.15 \pm 0.04 \text{ }\mu\text{M}$
84	$0.195 \pm 0.065 \text{ }\mu\text{M}$
85	$0.050 \pm 0.019 \text{ }\mu\text{M}$
86	$0.42 \pm 0.21 \text{ }\mu\text{M}$
87	$0.072 \pm 0.017 \text{ }\mu\text{M}$
88	$0.033 \pm 0.006 \text{ }\mu\text{M}$
89	$0.12 \pm 0.02 \text{ }\mu\text{M}$
90	$0.09 \pm 0.01 \text{ }\mu\text{M}$
91	$0.02 \pm 0.01 \text{ }\mu\text{M}$
92	$0.014 \pm 0.004 \text{ }\mu\text{M}$
93	$0.14 \pm 0.04 \text{ }\mu\text{M}$
94	$0.612 \pm 0.065 \text{ }\mu\text{M}$
95	$1.01 \pm 0.32 \text{ }\mu\text{M}$
96	$0.62 \pm 0.18 \text{ }\mu\text{M}$
97	$0.15 \pm 0.01 \text{ }\mu\text{M}$
98	$1.15 \pm 0.32 \text{ }\mu\text{M}$
99	$0.54 \pm 0.18 \text{ }\mu\text{M}$
100	$3.84 \pm 1.32 \text{ }\mu\text{M}$
101	$1.89 \pm 0.50 \text{ }\mu\text{M}$