

Настоящее изобретение относится к области фармацевтической и органической химии и касается соединений, которые являются антагонистами 5-HT₆-рецептора.

5-HT₆-рецептор является членом суперсемейства рецепторов серотонина, связанных с G-белком, и, подобно 5-HT₄- и 5-HT₇-рецепторам, он положительно связан с аденилатциклазой¹. 5-HT₆-рецептор крысы был впервые клонирован в 1993^{2,3}, и сообщение о клонировании гомолога рецептора человека, идентичность последовательности которого с рецептором крысы составляет 89%, было в 1996⁴. Локализацию 5-HT₆-рецепторов в мозге крыс изучали с использованием количественного определения мРНК Northern-анализом и RT-PCR, иммуногистохимии и ауторадиографии^{2,3,5,6,7,8}. Данные способы согласованно обнаружили высокие уровни рецептора в обонятельных бугорках, гиппокампе, полосатом теле, ядре прилежания и кортикальных областях. 5-HT₆-рецепторы либо отсутствуют, либо присутствуют при очень низких уровнях в периферических тканях^{2,3}.

До сих пор не были известны имеющие высокую аффинность селективные агонисты 5-HT₆-рецептора. Сам серотонин имеет только умеренную аффинность к 5-HT₆-рецептору (K_i=65 нМ), и наиболее селективный агонист, известный до настоящего времени, N,N-диметил-2-этил-5-метокситриптамин, имеет K_i=81 нМ и только 3,5-кратную селективность по сравнению с 5-HT_{2A}-рецептором⁹.

Большой интерес в последнее время к 5-HT₆-рецептору обусловлен наблюдением того, что некоторые психотропные агенты являются антагонистами 5-HT₆-рецептора человека^{4,10} с высокой аффинностью. Данные соединения включают амитриптилин (K_i=65 нМ) и атипичные антипсихотические агенты клозапин (K_i=9,5 нМ), оланзапин (K_i=10 нМ) и куетиапин (33 нМ). Ни одно из этих соединений, однако, не является селективным. Первыми указанными селективными антагонистами 5-HT₆-рецептора являются Ro 04-6790 и Ro 63-0563. Их пригодность ограничивается их умеренной аффинностью (K_i=50 нМ и 12 нМ, соответственно) и слабой фармакокинетикой¹¹. Описана группа антагонистов 5-HT₆-рецептора, достигающая наивысшей точки в SB-271046¹². Это соединение имеет высокую аффинность (K_i=1,2 нМ) и селективность (более чем 200-кратную по сравнению более чем с 55 рецепторами, ферментами и ионными каналами) и имеет 80% биологическую доступность. Для связывания радиолиганда и ауторадиографических исследований^{13,14} использовали селективный радиолиганд [¹²⁵I]-SB-285585. Данные соединения являются полезными средствами для преclinical исследований по 5-HT₆-рецептору.

Рациональность использования селективных антагонистов 5-HT₆-рецептора для лечения расстройства познавательной способности основана на трех типах аргументов: способности селективных антагонистов 5-HT₆-рецептора модулировать холинергическую и глутаматергическую нейронную функцию, клинических исследованиях влияния атипичных антипсихотических средств, клозапина и оланзапина, на познавательную функцию, активности селективных антагонистов 5-HT₆-рецептора при исследовании на животных моделях познавательной функции.

Селективные антагонисты 5-HT₆-рецептора модулируют холинергическую и глутаматергическую нейронную функцию. Холинергические и глутаматергические нейронные системы играют важные роли в познавательной функции. Известно, что холинергические нейронные пути являются важными для появления и укрепления памяти. Действие антихолинергических агентов на центральную нервную систему ослабляет познавательную функцию у животного и в клинических исследованиях, и потеря холинергических нейронов является одним из характерных признаков болезни Альцгеймера. И, наоборот, известно, что стимуляция холинергической функции улучшает познавательную способность, и только два агента, в настоящее время разрешенные для лечения познавательного дефицита при болезни Альцгеймера, такрин и донепезил, оба, являются ингибиторами ацетилхолинэстеразы. Известно также, что глутаматергическая система в префронтальной коре головного мозга принимает участие в познавательной функции^{26,27}.

Показано, что блокирование функции 5-HT₆-рецептора вызывает прохолинергические эффекты *in vivo*. Введение (*icv*) крысам антисмысловых олигонуклеотидов, прицельно направленных на последовательность 5-HT₆-рецептора, вызывало поведенческую реакцию зевоты и потягивания, которую блокировали холинергическим антагонистом атропином¹⁵. Селективный антагонист 5-HT₆-рецептора Ro 04-6790 вызывал поведенческую реакцию потягивания дозозависимым способом. Эту реакцию блокировали действующими на центральную нервную систему антихолинергическими агентами скополамином и атропином, но не метилскополамином, при дозах, которые, как известно, являются периферически селективными¹⁶. Было известно также, что Ro 04-6790 блокирует вращательную поведенческую реакцию, индуцированную введением скополамина крысам с односторонними повреждениями эфферентной связи черного вещества с полосатым телом 6-OH-DA. Он не блокировал вращательную реакцию, вызванную L-DOPA или амфетамином¹⁷. Ro 04-6790 реверсировал индуцированные скополамином дефициты действия в тесте узнавания объекта, модели познавательной функции. Другой селективный антагонист 5-HT₆-рецептора, SB-271046, потенцировал поведенческую реакцию зевоты, индуцированную ингибитором холинэстеразы физостигмином¹⁸. Данные исследования позволили предположить, что блокирование 5-HT₆-рецептора облегчает холинергическую передачу. При изучении микродиализа *in vivo* SB-271046 (10 мг/кг, *sc*) повышал высвобождение глутамата в префронтальной коре головного мозга посредством нейронного механизма²⁵.

Проводили клинические исследования влияния атипичных антипсихотических агентов, клозапина и оланзапина, на познавательную функцию. Атипичные антипсихотические агенты клозапин и оланзапин

являются, оба, имеющими высокую аффинность, хотя и не селективными, антагонистами 5-HT₆-рецептора⁶. С другой стороны, рисперидон и типичный антипсихолитический агент галоперидол не проявляют значительную аффинность к 5-HT₆-рецептору. Клинические различия, обнаруживаемые с этими группами лекарственных средств, могут быть приписаны блокаде 5-HT₆-рецептора. Goldberg et al. сообщили об отсутствии целебного познавательного действия при лечении клозапином в небольшом (N=15) исследовании устойчивых к лечению шизофреников¹⁹. В противоположность этому, Meltzer et al.²⁰ в обширном исследовании устойчивых к лечению шизофреников (N=36) наблюдали улучшения в некоторых областях нейропсихологической функции через шесть недель и шесть месяцев после начала лечения клозапином. У неустойчивых к лечению шизофреников клозапин был более эффективным, чем плацебо при улучшении познавательной функции при нескольких измерениях²¹. Такое действие обнаружили через шесть месяцев, и оно сохранялось на всем протяжении изучения в течение 12 месяцев. Влияние оланзапина, рисперидона и галоперидола на познавательную функцию сравнивали в проводимом в нескольких центрах исследовании шизофреников двойным слепым способом²². Оланзапиновая группа обнаружила статистически значимое улучшение познавательной функции по сравнению с лечением галоперидолом или рисперидоном. Такое действие было очевидным после 6 недель лечения и продолжалось на протяжении 54 недель исследования. Исследования на животных позволили предположить, что эти действия могут быть опосредованы через высвобождение ацетилхолина в префронтальной коре головного мозга²³.

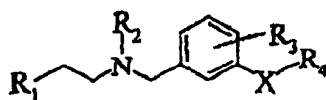
Активность селективных антагонистов 5-HT₆-рецептора изучали на животной модели познавательной функции. Вместе с последней разработкой селективных антагонистов 5-HT₆-рецептора Ro-04-6790 и SB-271046 появилось несколько сообщений по активности данных соединений на моделях познавательной функции. Селективный антагонист 5-HT₆-рецептора SB-271046 улучшал поведение в водном лабиринте Морриса²⁴. Эти результаты согласуются с заключением, что постоянное введение icv антисмысловых олигонуклеотидов, направленных к последовательности 5-HT₆-рецептора, приводит к улучшениям в некоторых аспектах поведения в водном лабиринте Морриса¹⁶. Лечение SB-271046 также привело к улучшениям в испытании на поведение или ответ на пространственное чередование у старых крыс²⁴.

Соединения настоящего изобретения являются селективными, имеющими высокую аффинность антагонистами 5-HT₆ и, таким образом, обеспечивают ценное лечение заболеваний, опосредованных 5-HT₆-рецептором.

Ссылки предпосылок создания изобретения

1. Brancheck, T. A., et al. (2000). *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 40: 319-34.
2. Monsma, F. J., Jr., et al. (1993). *Mol Pharmacol* 43(3): 320-7.
3. Ruat, M., et al. (1993). *Biochem Biophys Res Commun* 193(1): 268-76.
4. Kohen, R., et al. (1996). *J Neurochem* 66(1): 47-56.
5. Ward, R. P., et al. (1996). *J Comp Neurol* 370(3): 405-14.
6. Ward, R. P., et al. (1995). *Neuroscience* 64(4): 1105-11.
7. Gerard, C, et al. (1997). *Brain Res* 746(1-2): 207-19.
8. Gerard, C, et al. (1996). *Synapse* 23(3): 164-73.
9. Glennon, R. A., et al. (2000). *J Med Chem* 43(5): 1011-8.
10. Roth, B. L., et al. (1994). *J Pharmacol Exp Ther* 268(3): 1403-10.
11. Sleight, A. J., et al. (1998). *Br J Pharmacol* 124(3): 556-62.
12. Routledge, C., et al. (2000). *Br. J. Pharmacol.* 130(7): 1606.
13. Hirst, W. D., et al. (1999). *Br. J. Pharmacol. Suppl.*(in press).
14. Hirst, W. D., et al. (2000). *Br. J. Pharmacol.* 130: 1597.
15. Bourson, A., et al. (1995). *J Pharmacol Exp Ther* 274(1): 173-80.
16. Bentley, J. C., et al. (1999). *Br J Pharmacol* 126(7): 1537-42.
17. Bourson, A., et al. (1998). *Br J Pharmacol* 125(7): 1562-6.
18. Routledge, C., et al. (1999). *Br. J. Pharmacol.* 127(Suppl.): 21P.
19. Goldberg, T. E., et al. (1993). *Br J Psychiatry* 162: 43-8.
20. Hagger, C., et al. (1993). *Biol Psychiatry* 34(10): 702-12.
21. Lee, M. A., et al. (1994). *J Clin Psychiatry* 55 Suppl B: 82-7.
22. Purdon, S. E., et al. (2000). *Arch Gen Psychiatry* 57(3): 249-58.
23. Parada, M. A., et al. (1997). *J Pharmacol Exp Ther* 281 (1) : 582-8.
24. Rogers, D. C., et al. (1999). *Br J Pharmacol* 127(suppl.): 22P.
25. Dawson, L. A., et al. (2000). *Br J Pharmacol* 130(1): 23-6.
26. Dudkin, K. N., et al. (1996). *Neurosci Behav Physiol* 26(6); 545-51.
27. Koechlin, E., et al. (1999). *Nature* 399(6732): 148-51.

Настоящее изобретение предлагает соединения формулы I:



Формула I

где X выбран из группы, состоящей из -O-, -NH-, -S-, -SO₂-, -CH₂-, -CH(F)-, -CH(OH)- и -C(O)-;

R₁ выбран из группы, состоящей из

незамещенного фенила,

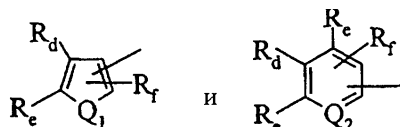
фенила, замещенного группами в количестве от 1 до 3, независимо выбранными из группы, состоящей из водорода, гидрокси, C₁-C₄алкила, C₁-C₄алкокси, галогена, бензилокси, карбоксо, C₁-C₄алкоксикарбонила, амидо, N-(C₁-C₄алкил) амидо, сульфониамида, циано, трифторметила, трифторметокси, нитро, незамещенного фенила и фенила, замещенного C₁-C₄алкилом, C₁-C₄алкокси, галогеном, циано или трифторметилом,

незамещенного нафтила,

нафтила, замещенного группами в количестве 1 или 2, независимо выбранными из группы, состоящей из водорода, C₁-C₄алкила, C₁-C₄алкокси, галогена, циано, трифторметила и нитро,

имидазолила, и

радикала, выбранного из



где Q₁ выбран из группы, состоящей из -O-, -S- и -NR_g-, где R_g выбран из группы, состоящей из водорода и C₁-C₄алкила, и Q₂ представляет -N=, R_d, каждый R_e и R_f, каждый независимо, выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₄алкила, C₁-C₄алкокси, галогена, циано и трифторметила, или R_d и R_e (или один из R_e), взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют незамещенное бензозольцо или бензозольце, замещенное заместителями в количестве от 1 до 4, независимо выбранными из группы, состоящей из водорода, гидрокси, C₁-C₄алкила, C₁-C₄алкокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси, трифторметила, галогена, карбоксо, C₁-C₄алкоксикарбонила, амидо, N-(C₁-C₄алкил) амидо, амино, (C₁-C₄алкил) амино, ациламино, где ацильная группа выбрана из группы, состоящей из C₁-C₄алкила и фенила; циано, нитро, сульфониамида, незамещенного фенила, фенила, замещенного C₁-C₄алкилом, C₁-C₄алкокси, галогеном, циано и трифторметилом; фенокси, бензилокси, -NHS(O)₂R_h, где R_h выбран из группы, состоящей из C₁-C₄алкила и фенила; и -S(O)_pR_i, где p равно 0, 1 или 2 и R_i выбран из группы, состоящей из C₁-C₄алкила, незамещенного фенила и фенила, замещенного C₁-C₄алкилом, C₁-C₄алкокси, галогеном, циано или трифторметилом; и R_f выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₄алкила, C₁-C₄алкокси, трифторметила и галогена;

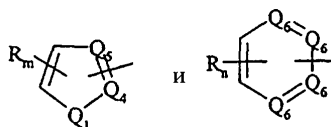
R₂ выбран из группы, состоящей из водорода и C₁-C₃алкила;

R₃ выбран из группы, состоящей из водорода, фтора и метила;

R₄ выбран из группы, состоящей из водорода, аллила, C₂-C₄алкила, н-гексила, фторированного C₂-C₄алкила, незамещенного фенила, фенила, замещенного группами в количестве от 1 до 3, независимо выбранными из группы, состоящей из водорода, гидрокси, C₁-C₄алкила, C₁-C₄алкокси, галогена, бензилокси, карбоксо, C₁-C₄алкоксикарбонила, амидо, N-(C₁-C₄алкил) амидо, сульфониамида, циано, трифторметила, трифторметокси, нитро, незамещенного фенила и фенила, замещенного C₁-C₄алкилом, C₁-C₄алкокси, галогеном, циано и трифторметилом, нафтила,

фенилсульфонила, в котором фенильная группа является незамещенной или замещена группами в количестве от 1 до 3, независимо выбранными из группы, состоящей из водорода, C₁-C₄алкила, C₁-C₄алкокси, галогена, циано, трифторметила, нитро и фенила,

бензила, в котором фенильная группа является незамещенной или замещена группами в количестве от 1 до 3, независимо выбранными из группы, состоящей из водорода, C₁-C₄алкила, C₁-C₄алкокси, циано, нитро, трифторметила, и галогена, и радикала, выбранного из



где Q₃ выбран из группы, состоящей из -O-, -S- и -NR_g-, где R_g выбран из группы, состоящей из водорода и C₁-C₄алкила, и Q₄ и Q₅ представляют -CR_m-, где каждый R_m независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₄алкила, галогена и трифторметила, или один или оба из Q₄ и Q₅ представляют -N=, и где один или два из Q₆ представляют -N=, тогда как другие представляют -CR_n-, где каждый R_n независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₄алкила, C₁-C₄алкокси, галогена, циано, нитро и трифторметила;

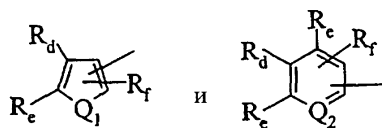
при условии, что R₄ не является фенилсульфонилом в том случае, если X представляет -SO₂-, -CH₂-, -CH(F)-, -CH(OH)- или -C(O)-, и

его фармацевтически приемлемые соли.

Предпочтительны соединения, в которых R₄ выбран из группы, состоящей из

фторированного C₂-C₄алкила,
 незамещенного фенила,
 фенила, замещенного группами в количестве от 1 до 3, независимо выбранными из группы, состоящей из водорода, гидрокси, C₁-C₄алкила, C₁-C₄алкокси, галогена, бензилокси,
 карбокси, C₁-C₄алкоксикарбонила, амидо, N-(C₁-C₄алкил) амидо, сульфоиламидо, циано, трифторметила, трифторметокси, нитро, незамещенного фенила и фенила, замещенного C₁-C₄алкилом, C₁-C₄алкокси, галогеном, циано и трифторметилом.

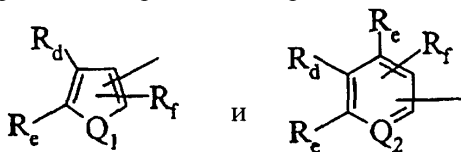
Более предпочтительны соединения, в которых R₁ выбран из группы, состоящей из
 незамещенного фенила,
 фенила, замещенного группами в количестве от 1 до 3, независимо выбранными из группы, состоящей из водорода, гидрокси, C₁-C₄алкила, C₁-C₄алкокси, галогена, бензилокси, карбокси, C₁-C₄алкоксикарбонила, амидо, N-(C₁-C₄алкил) амидо, сульфоиламидо, циано, трифторметила, трифторметокси, нитро, незамещенного фенила и фенила, замещенного C₁-C₄алкилом, C₁-C₄алкокси, галогеном, циано и трифторметилом, и
 радикала, выбранного из



где Q₁ выбран из группы, состоящей из -O-, -S- и -NR_g-, где R_g выбран из группы, состоящей из водорода и C₁-C₄алкила, и Q₂ представляет -N=, R_d, каждый R_e и R_f, каждый независимо, выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₄алкила, C₁-C₄алкокси, галогена, циано и трифторметила, или R_d и R_e (или один из R_e), взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют незамещенное бензольное или бензольное кольцо, замещенное заместителями в количестве от 1 до 4, независимо выбранными из группы, состоящей из водорода, гидрокси, C₁-C₄алкила, C₁-C₄алкокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси, трифторметила, галогена, карбокси, C₁-C₄алкоксикарбонила, амидо, N-(C₁-C₄алкил) амидо, амино, (C₁-C₄алкил) амино, ациламино, где ацильная группа выбрана из группы, состоящей из C₁-C₄алкила и фенила; циано, нитро, сульфоиламидо, незамещенного фенила, фенила, замещенного C₁-C₄алкилом, C₁-C₄алкокси, галогеном, циано и трифторметилом; фенокси, бензилокси, -NHS(O)₂R_h, где R_h выбран из группы, состоящей из C₁-C₄алкила и фенила; и -S(O)_pR_i, где p равно 0, 1 или 2 и R_i выбран из группы, состоящей из C₁-C₄алкила и фенила, необязательно замещенного C₁-C₄алкилом, C₁-C₄алкокси, галогеном, циано и трифторметилом; и R_f выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₄алкила, C₁-C₄алкокси, трифторметила и галогена.

Еще более предпочтительны соединения, в которых R₁ представляет незамещенный фенил или фенил, замещенный группами в количестве от 1 до 3, независимо выбранными из группы, состоящей из водорода, гидрокси, C₁-C₄алкила, C₁-C₄алкокси, галогена, бензилокси, карбокси, C₁-C₄алкоксикарбонила, амидо, N-(C₁-C₄алкил)амидо, сульфоиламидо, циано, трифторметила, трифторметокси, нитро, незамещенного фенила и фенила, замещенного C₁-C₄алкилом, C₁-C₄алкокси, галогеном, циано и трифторметилом; или

соединения, в которых R₁ представляет радикал, выбранный из



где Q₁ выбран из группы, состоящей из -O-, -S- и -NR_g-, где R_g выбран из группы, состоящей из водорода и C₁-C₄алкила, и Q₂ представляет -N=, R_d, каждый R_e и R_f, каждый независимо, выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₄алкила, C₁-C₄алкокси, галогена, циано и трифторметила, или R_d и R_e (или один из R_e), взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют незамещенное бензольное или бензольное кольцо, замещенное заместителями в количестве от 1 до 4, независимо выбранными из группы, состоящей из водорода, гидрокси, C₁-C₄алкила, C₁-C₄алкокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси, трифторметила, галогена, карбокси, C₁-C₄алкоксикарбонила, амидо, N-(C₁-C₄алкил) амидо, амино, (C₁-C₄алкил) амино, ациламино, где ацильная группа выбрана из группы, состоящей из C₁-C₄алкила и фенила; циано, нитро, сульфоиламидо, незамещенного фенила, фенила, замещенного C₁-C₄алкилом, C₁-C₄алкокси, галогеном, циано и трифторметилом; фенокси, бензилокси, -NHS(O)₂R_h, где R_h выбран из группы, состоящей из C₁-C₄алкила и фенила; и -S(O)_pR_i, где p равно 0, 1 или 2 и R_i выбран из группы, состоящей из C₁-C₄алкила, незамещенного фенила и фенила, замещенного C₁-C₄алкилом, C₁-C₄алкокси, галогеном, циано и трифторметилом; и R_f выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₄алкила, C₁-C₄алкокси, трифторметила и галогена.

Наиболее предпочтительны соединения, в которых R₁ представляет незамещенный индол-3-ил или индол-3-ил, замещенный заместителями в количестве от 1 до 4, независимо выбранными из группы, со-

стоящей из водорода, гидрокси, C₁-C₄алкила, C₁-C₄алкокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси, трифторметила, галогена, карбокси, C₁-C₄алкоксикарбонила, амидо, N-(C₁-C₄алкил)амидо, amino, (C₁-C₄алкил) amino, ациламино, где ацильная группа выбрана из группы, состоящей из C₁-C₄алкила и фенила; циано, нитро, сульфониламидо, незамещенного фенила, фенила, замещенного C₁-C₄алкилом, C₁-C₄алкокси, галогеном, циано и трифторметилом; фенокси, бензилокси, -NHS(O)₂R_h, где R_h выбран из группы, состоящей из C₁-C₄алкила и фенила; и -S(O)_pR_i, где p равно 0, 1 или 2 и R_i выбран из группы, состоящей из C₁-C₄алкила, незамещенного фенила и фенила, замещенного C₁-C₄алкилом, C₁-C₄алкокси, галогеном, циано и трифторметилом; или

соединения, в которых R₄ представляет незамещенный фенил или фенил, замещенный группами в количестве от 1 до 3, независимо выбранными из группы, состоящей из водорода, гидрокси, C₁-C₄алкила, C₁-C₄алкокси, галогена, бензилокси, карбокси, C₁-C₄алкоксикарбонила, амидо, N-(C₁-C₄алкил)амидо, сульфониламидо, циано, трифторметила, трифторметокси, нитро, незамещенного фенила и фенила, замещенного C₁-C₄алкилом, C₁-C₄алкокси, галогеном, циано или трифторметилом.

Настоящее изобретение предлагает также новые фармацевтические композиции, включающие соединения формулы I и фармацевтически приемлемый разбавитель.

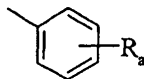
Поскольку соединения формулы I являются антагонистами 5-HT₆-рецептора, соединения формулы I являются полезными для лечения различных нарушений. Таким образом, в другом варианте осуществления настоящего изобретения предложены способы лечения нарушений, ассоциированных с 5-HT₆, включающие введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы I. То есть настоящее изобретение предлагает использовать соединение формулы I и его фармацевтических композиций для лечения нарушений, ассоциированных с 5-HT₆. Более конкретно, настоящее изобретение предлагает способ лечения нарушений, выбранных из группы, состоящей из познавательных нарушений, связанного с возрастом познавательного нарушения, умеренной познавательной недостаточности, нарушений настроения (в том числе депрессии, мании, биполярных расстройств), психозов (особенно, шизофрении), тревоги (особенно включая генерализованное тревожное нарушение, паническое нарушение и навязчивое компульсивное нарушение), идиопатической и индуцированной лекарственным средством болезни Паркинсона, эпилепсии, судорог, мигрени (в том числе головной боли типа мигрени), синдрома отмены вещества (в том числе таких веществ, как опиаты, никотин, табачные продукты, алкоголь, бензодиазепины, кокаин, седативные средства, снотворные средства и т.д.), нарушений сна (в том числе нарколепсии), дефицита внимания/расстройства, выражающегося в гиперактивности, кондуктивного нарушения, нарушений способности к обучению, деменции (в том числе деменции, обусловленной болезнью Альцгеймера и СПИДом), хореи Хантингтона, познавательного нарушения после хирургической операции на сердце с шунтированием и трансплантацией, удара, церебральной ишемии, травмы спинного мозга, перинатальной гипоксии, остановки сердца и гипогликемического нейронного повреждения, васкулярной деменции, полиинфарктной деменции, бокового амиотрофического склероза и рассеянного склероза, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы I.

Кроме того, настоящее изобретение предлагает также способ получения соединений формулы I и их промежуточных продуктов.

Используемые в данном описании следующие термины имеют указанные значения.

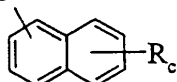
Термин «C₁-C₄алкил» относится к неразветвленной или разветвленной алкильной цепи, имеющей от одного до трех атомов углерода, и включает метил, этил, пропил и изопропил.

Термин «необязательно замещенный фенил» относится к радикалу формулы



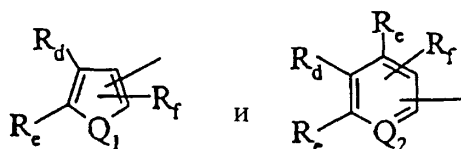
где R_a представляет от 1 до 3 групп, независимо выбранных из группы, состоящей из водорода, гидрокси, C₁-C₄алкила, C₁-C₄алкокси, галогена, бензилокси, карбокси, C₁-C₄алкоксикарбонила, амидо, N-(C₁-C₄алкил) амидо, сульфониламидо, циано, трифторметила, трифторметокси, нитро и фенила, необязательно замещенного C₁-C₄алкилом, C₁-C₄алкокси, галогеном, циано и трифторметилом.

Термин «необязательно замещенный нафтил» относится к радикалу формулы



где R_c представляет 1 или 2 группы, независимо выбранные из группы, состоящей из водорода, C₁-C₄алкила, C₁-C₄алкокси, галогена, циано, трифторметила и нитро.

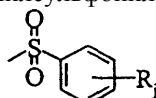
Термин «необязательно замещенный 5- или 6-членный моноциклический ароматический гетероцикл, имеющий один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, причем указанный 5- или 6-членный моноциклический ароматический гетероцикл необязательно является бензоконденсированным», относится к радикалам формулы



где Q_1 выбран из группы, состоящей из -O-, -S- и -NR_g-, где R_g выбран из группы, состоящей из водорода и C₁-C₄алкила, и Q_2 представляет -N=, R_d, каждый R_e и R_f, каждый независимо, выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₄алкила, C₁-C₄алкокси, галогена, циано и трифторметила, или R_d и R_e (или один из R_e), взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют бензольное кольцо, которое обязательно замещено 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из водорода, гидрокси, C₁-C₄алкила, C₁-C₄алкокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтоксид, трифторметила, галогена, карбокси, C₁-C₄алкоксикарбонила, амидо, N-(C₁-C₄алкил) амидо, амина, (C₁-C₄алкил) амина, ациламино, где ацильная группа выбрана из группы, состоящей из C₁-C₄алкила и фенила; циано, нитро, сульфониламидо, фенила, необязательно замещенного C₁-C₄алкилом, C₁-C₄алкокси, галогеном, циано и трифторметилом; фенокси, бензилокси, -NHS(O)₂R_h, где R_h выбран из группы, состоящей из C₁-C₄алкила и фенила; и -S(O)_pR_i, где p равно 0, 1 или 2 и R_i выбран из группы, состоящей из C₁-C₄алкила и фенила, необязательно замещенного C₁-C₄алкилом, C₁-C₄алкокси, галогеном, циано и трифторметилом; и R_f выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₄алкила, C₁-C₄алкокси, трифторметила и галогена. Термин конкретно включает фурил, тиенил, пирролил, пиридил, бензофурил, бензотиенил, индолил и хинолинил; каждый из которых необязательно замещен, как описано выше.

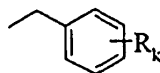
Термин «фторированный C₁-C₄алкил» относится к неразветвленной или разветвленной алкильной цепи, имеющей от двух до четырех атомов углерода и замещенной одним или несколькими атомами фтора. Термин включает 2-фторэтил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 3-фторпропил, 3,3-дифторпропил, 3,3,3-трифторпропил, 2,2,3,3,3-пентафторпропил, 2,2,3,3-тетрафторпропил, 4,4,4-трифторбутил, 3,3,4,4,4-пентафторбутил и тому подобное.

Термин «необязательно замещенный фенилсульфонил» относится к радикалу формулы



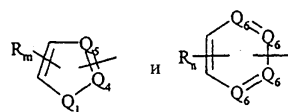
где R_j представляет от 1 до 3 групп, независимо выбранных из группы, состоящей из водорода, C₁-C₄алкила, C₁-C₄алкокси, галогена, циано, трифторметила, нитро и фенила.

Термин «необязательно замещенный бензил» относится к радикалу формулы



где R_k представляет от 1 до 3 групп, независимо выбранных из группы, состоящей из водорода, C₁-C₄алкила, C₁-C₄алкокси, циано, нитро, трифторметила и галогена.

Термин «необязательно замещенный 5- или 6-членный моноциклический ароматический гетероцикл, имеющий один или два гетероатома, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы», относится к радикалам формулы



где Q₃ выбран из группы, состоящей из -O-, -S- и -NR_g-, где R_g выбран из группы, состоящей из водорода и C₁-C₄алкила, и Q₄ и Q₅ представляют -CR_m-, где каждый R_m независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₄алкила, галогена и трифторметила, или один или оба из Q₄ и Q₅ представляют -N=, и где один или два из Q₆ представляют -N=, тогда как другие представляют -CR_n-, где каждый R_n независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₄алкила, C₁-C₄алкокси, галогена, циано, нитро и трифторметила. Термин конкретно включает фурил, тиенил, тиазолил, пирозолил, имидазолил, триазолил, оксазолил, тиазолил, изоксазолил, тиоизоксазолил, пиридил, пиримидил, пиридазинил и пирозидинил, каждый из которых необязательно замещен, как описано выше.

Термин «C₁-C₄алкил» относится к неразветвленной или разветвленной алкильной цепи, имеющей от одного до четырех атомов углерода, и включает метил, этил, пропил, изопропил, бутил, втор-бутил, изобутил и трет-бутил.

Термин «C₂-C₄алкил» относится к неразветвленной или разветвленной алкильной цепи, имеющей от двух до четырех атомов углерода, и включает этил, пропил, изопропил, бутил, втор-бутил, изобутил и трет-бутил.

Термин «C₁-C₄алкокси» относится к неразветвленной или разветвленной алкильной цепи, имеющей от одного до четырех атомов углерода и присоединенной к атому кислорода, и включает метокси, этокси, пропокси, изопропокси, буюкси, изобуюкси, втор-буюкси и трет-буюкси.

Термин «галоген» относится к атому хлора, фтора, брома или иода.

Термин «фармацевтически приемлемая аддитивная соль» относится к кислотно-аддитивной соли.

Соединения формулы I или II и промежуточные соединения, описанные в настоящем изобретении, образуют фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли с большим числом органических и неорганических кислот и включают физиологически приемлемые соли, которые часто используют в фармацевтической химии. Такие соли также являются частью изобретения. Фармацевтически приемлемую аддитивную соль получают из фармацевтически приемлемой кислоты, которая хорошо известна в данной области. Такие соли включают фармацевтически приемлемые соли, перечисленные в *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2-19 (1977), которые известны специалистам в данной области. Типичные неорганические кислоты, используемые для получения таких солей, включают хлористоводородную, бромистоводородную, иодистоводородную, азотную серную, фосфорную, гипофосфорную, метафосфорную, пиррофосфорную и тому подобное. Можно также использовать соли, полученные из органических кислот, таких как алифатические моно- и дикарбоновые кислоты, фенилзамещенные алкановые кислоты, гидроксикарбоновые и гидроксикарбоновые кислоты, алифатические и ароматические сульфоновые кислоты. Такие фармацевтически приемлемые соли, таким образом, включают хлорид, бромид, иодид, нитрат, ацетат, фенилацетат, трифторацетат, акрилат, аскорбат, бензоат, хлорбензоат, динитробензоат, гидроксibenzoат, метоксибензоат, метилбензоат, о-ацетоксибензоат, изобутират, фенилбутират, α -гидроксибутират, бутилен-1,4-дикарбоксилат, гексин-1,4-дикарбоксилат, капрат, каприлат, циннамат, цитрат, формиат, фумарат, гликолят, гептаноат, гиппурат, лактат, малат, малеат, гидроксималеат, малонат, манделат, мезилат, никотинат, изоникотинат, оксалат, фталат, терефталат, пропионат, пропионат, фенилпропионат, салицилат, себацат, сукцинат, суберат, бензолсульфонат, п-бромбензолсульфонат, хлорбензолсульфонат, этилсульфонат, 2-гидроксиэтилсульфонат, метилсульфонат, нафталин-1-сульфонат, нафталин-2-сульфонат, нафталин-1,5-дисульфенат, п-толуолсульфонат, ксилолсульфонат, тартрат и тому подобное.

Как и в случае любой группы фармацевтически активных соединений, некоторые группы являются предпочтительными в их конечной возможности применения. Предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения приводятся для соединений формулы I ниже.

Соединения, у которых X выбран из группы, состоящей из -O-, -NH- и -S-, являются предпочтительными, причем более предпочтительными являются соединения, у которых X представляет -O-.

Соединения, у которых R₁ представляет необязательно замещенный фенил или необязательно замещенный 5- или 6-членный моноциклический ароматический гетероцикл, имеющий один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, причем указанный 5- или 6-членный моноциклический ароматический гетероцикл необязательно бензоконденсирован, являются предпочтительными.

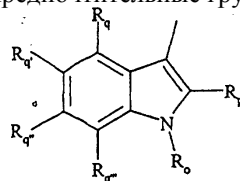
Когда R₁ представляет необязательно замещенный фенил, предпочтительными заместителями являются 1-3 группы, независимо выбранные из группы, состоящей из водорода, C₁-C₄алкила, галогена, бензилокси, карбокси, C₁-C₄алкоксикарбонила, амидо, N-(C₁-C₄алкил)амидо, сульфониламидо, циано, трифторметила, трифторметокси, нитро и фенила, необязательно замещенного C₁-C₄алкилом, C₁-C₄алкокси, галогеном, циано и трифторметилом.

Когда R₁ представляет необязательно замещенный фенил, более предпочтительными заместителями являются 1-3 группы, независимо выбранные из группы, состоящей из водорода, C₁-C₄алкила, галогена, циано и трифторметила.

Соединения, у которых R₃ представляет водород или фтор, являются предпочтительными.

Среди соединений, у которых R₁ представляет необязательно замещенный 5- или 6-членный моноциклический ароматический гетероцикл, имеющий один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, причем 5- или 6-членный моноциклический ароматический гетероцикл является необязательно бензоконденсированным, соединения, которые являются бензоконденсированными, являются предпочтительными, причем соединение с индолилом является предпочтительным и с индол-3-илом является еще более предпочтительным.

Когда R₁ представляет индол-3-ил, предпочтительные группы изображены как радикал ниже:



a) R₀ выбран из группы, состоящей из водорода и C₁-C₄алкила, причем водород является более предпочтительным;

b) R_p выбран из группы, состоящей из водорода и C₁-C₄алкила, причем водород является более предпочтительным;

c) R_q выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₄алкила, C₁-C₄алкокси и галогена, причем водород является более предпочтительным;

d) R_q выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтоксид, трифторметила, галогена и $-S(O)_pR_i$, где p равно 2 и R_i представляет фенил, необязательно замещенный C_1 - C_4 алкилом, C_1 - C_4 алкокси, трифторметилом, причем более предпочтительным является галоген;

e) R_q выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкокси, галогена, нитро, циано, трифторметила и $-S(O)_pR_i$, где p равно 2 и R_i представляет фенил, необязательно замещенный C_1 - C_4 алкилом, причем более предпочтительным является галоген; и

f) R_q выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкокси, галогена, трифторметила, циано и нитро, причем более предпочтительными являются водород и галоген.

Предпочтительными являются соединения, у которых R_4 выбран из группы, состоящей из C_2 - C_4 алкила, фторированного C_2 - C_4 алкила и необязательно замещенного фенила.

Когда R_4 представляет C_2 - C_4 алкил, особенно предпочтительные группы включают пропил, изопропил и бутил.

Когда R_4 представляет фторированный C_2 - C_4 алкил, предпочтительные группы включают 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 3-фторпропил, 3,3-дифторпропил, 3,3,3-трифторпропил, 2,2,3,3,3-пентафторпропил и 2,2,3,3-тетрафторпропил.

Когда R_4 представляет необязательно замещенный фенил, предпочтительные группы включают 1-3 группы, независимо выбранные из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкокси, галогена, циано и трифторметила.

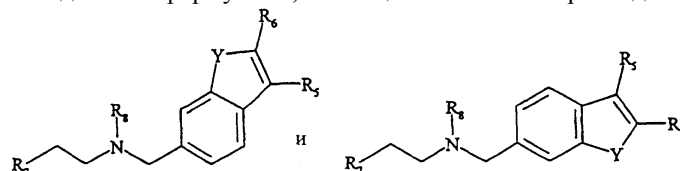
Предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения приводятся для соединений формулы II ниже.

Соединения, у которых R_7 представляет необязательно замещенный фенил или необязательно замещенный 5- или 6-членный моноциклический ароматический гетероцикл, имеющий один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, причем 5- или 6-членный моноциклический ароматический гетероцикл является необязательно бензоконденсированным, являются предпочтительными.

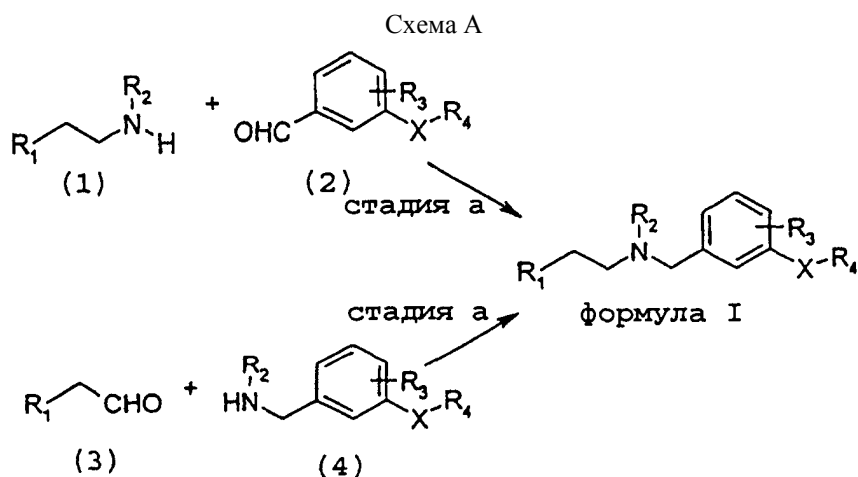
Когда R_7 является необязательно замещенным фенилом, предпочтительными заместителями являются 1-3 группы, независимо выбранные из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкокси, галогена, циано, трифторметокси и трифторметила.

Среди соединений, у которых R_7 представляет необязательно замещенный 5- или 6-членный моноциклический ароматический гетероцикл, имеющий один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, причем 5- или 6-членный моноциклический ароматический гетероцикл является необязательно бензоконденсированным, соединения, которые являются бензоконденсированными, являются предпочтительными, причем индол является предпочтительным и индол-3-ил является еще более предпочтительным, индол-3-ил, изображенный выше для формулы I, является более предпочтительным.

Предпочтительные соединения формулы II, имеющие положения присоединения, показаны ниже:



Хотя изображены только соединения формулы I, по указанным, приведенным ниже схемам A и B, получают соединения формул I и II. В приведенных ниже схемах все заместители, если не оговорено особо, имеют указанные выше значения, и все исходные вещества и реагенты являются хорошо известными и признанными в данной области и легко доступными или полученными описанными в данном описании способами. На приведенной ниже схеме видно, что можно использовать защитные группы, где это необходимо, для получения фрагмента соединений формул I или II. Выбор, использование и удаление подходящих защитных групп хорошо известны и принимаются во внимание в данной области (Protecting Groups in Organic Synthesis, Theodora Greene (Wiley-Interscience)).



На схеме А представлены альтернативные способы получения соединений формулы I восстановительным аминированием.

В одном альтернативном варианте схемы А, стадия а, подходящее соединение формулы (1) контактирует с подходящим соединением формулы (2) в реакции восстановительного аминирования с получением соединения формулы I. Подходящим соединением формулы (1) является соединение, у которого R_1 и R_2 являются такими, как требуется в конечном продукте формулы I, или превращаются в группы, требуемые в конечном продукте формулы.

I. Подходящим соединением формулы (2) является соединение, у которого X, R_3 и R_4 являются такими, как требуется в конечном продукте формулы I, или превращаются в группы, требуемые в конечном продукте формулы I.

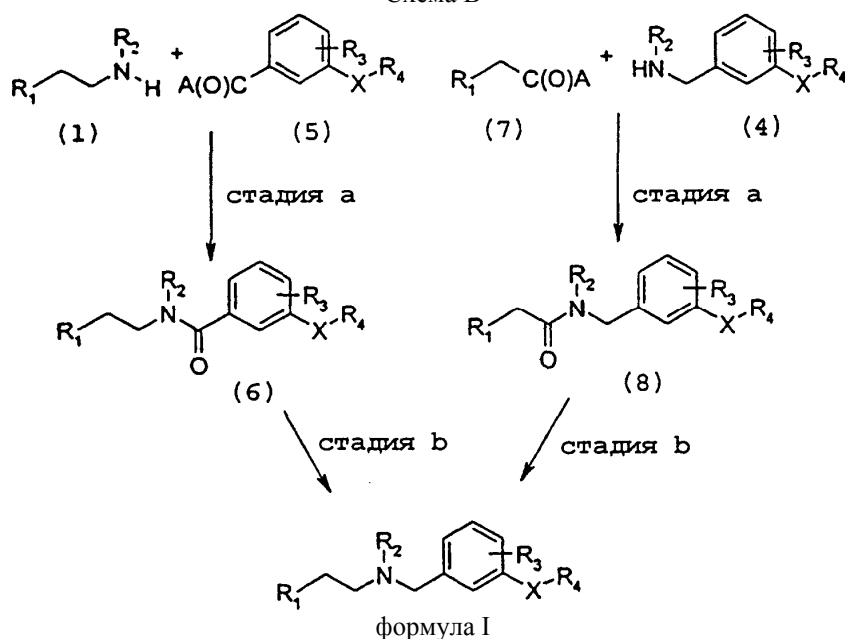
В другом альтернативном варианте схемы А, стадия а, подходящее соединение формулы (3) контактирует с подходящим соединением формулы (4) в реакции восстановительного аминирования с получением соединения формулы I. Подходящим соединением формулы (3) является соединение, у которого R_1 и R_2 являются такими, как требуется в конечном продукте формулы I, или превращаются в группы, требуемые в конечном продукте формулы I. Подходящим соединением формулы (4) является соединение, у которого X, R_3 и R_4 являются такими, как требуется в конечном продукте формулы I, или превращаются в группы, требуемые в конечном продукте формулы I.

Восстановительное аминирование, изображенное на схеме А, стадия а, можно проводить в различных условиях, например, гидрированием с использованием подходящего катализатора или с использованием подходящего восстанавливающего агента.

Например, подходящий амин формулы (1) контактирует с подходящим альдегидом формулы (2) (или альтернативно, подходящий амин (4) с подходящим альдегидом формулы (3)) и подходящим восстанавливающим агентом с получением соединения формулы I. Реакцию проводят в подходящем растворителе, таком как метанол, этанол, тетрагидрофуран или смесь метанола или этанола и тетрагидрофурана, дихлорметан и 1,2-дихлорэтан. Реакцию можно проводить в присутствии осушающего агента, такого как сульфат натрия, сульфат меди(II) или молекулярные сита. Реакцию проводят в присутствии приблизительно от 1 до 20 молярных эквивалентов подходящего восстанавливающего агента, такого как боргидрид натрия, цианоборгидрид натрия и триацетоксиборгидрид натрия. Может быть выгодно провести образование основания Шиффа перед добавлением подходящего восстанавливающего агента. Когда используют цианоборгидрид натрия, может быть выгодно контролировать и регулировать pH во время реакции, как это известно в данной области. Реакцию обычно проводят при температурах от 0°C до температуры дефлегмации. Обычно для реакций требуется от 1 до 72 ч. Продукт можно выделить и очистить способами, хорошо известными в данной области, такими как фильтрование, экстракция, растирание с растворителем, хроматография и перекристаллизация.

По схеме А, необязательная стадия b, не показана, кислотно-аддитивную соль соединения формулы I получают с использованием фармацевтически приемлемой кислоты. Получение кислотно-аддитивной соли является хорошо известным и признанным в данной области.

Схема В



На схеме В изображены альтернативные способы получения соединений формулы I образованием и восстановлением амида.

В одном альтернативном варианте, схема В, стадия а, показано контактирование подходящего соединения формулы (1) с подходящим соединением формулы (5) по реакции образования амида с получением соединения формулы (6). Подходящим соединением формулы (1) является соединение, описанное на схеме А. Подходящим соединением формулы (5) является соединение, у которого А представляет активирующую группу, имеющую форму галогенангидрида кислоты, активированного сложного эфира, активированного амида или ангидрида, и X, R₃ и R₄ являются такими, какие требуются в конечном продукте формулы I, или превращаются в группы, нужные в конечном продукте формулы I.

В другом альтернативном варианте, схема В, стадия а, показано контактирование подходящего соединения формулы (7) с подходящим соединением формулы (4) в реакции образования амина с получением соединения формулы (8). Подходящим соединением формулы (7) является соединение, у которого А представляет активирующую группу, как описано выше, и R₁ имеет значение, которое требуется в конечном продукте формулы I. Подходящим соединением формулы (4) является соединение, описанное на схеме А. Подходящие соединения формул (4) и (7) обычно доступны из коммерческих источников, и их можно также получить способами, описанными в настоящем изобретении, и способами, описанными в данной области.

Реакцию образования амида, показанную на схеме В, стадию а, выполняют несколькими способами, легко доступными для специалиста в данной области, в том числе способами, которые обычно проводят для синтеза пептидов. Такие способы реакций можно проводить для кислоты, галогенангидрида кислоты, активированных сложных эфиров, активированных амидов и ангидридов.

Например, для облегчения образования амида можно использовать хорошо известные реагенты сочетания, такие как карбодимиды, с использованием или без использования хорошо известных добавок, таких как N-гидроксисукцинимид, 1-гидроксibenзотриазол и т.д. Для таких реакций сочетания обычно используют приблизительно от 1 до 1,5 молярного отношения кислоты, амина и реагента сочетания и реакции обычно проводят в инертном апротонном растворителе, таком как пиридин, диметилформамид, дихлорметан, хлороформ, 1,2-дихлорэтан, ацетонитрил, тетрагидрофуран и тому подобное. В таких реакциях сочетания может быть выгодно использовать подходящее основание, такое как триэтиламин или N,N-диизопропилэтиламин. Реакцию, предпочтительно, проводят при температуре приблизительно от 0°C до приблизительно 60°C до завершения реакции, которая обычно протекает в пределах от 1 до приблизительно 48 ч. После завершения реакции продукт можно выделить и очистить способами, хорошо известными в данной области, такими как фильтрование, экстракция, выпаривание, растирание с растворителем, хроматография и перекристаллизация.

Альтернативно, в реакции можно использовать, например, галогенангидрид кислоты. Может быть выгодно использовать подходящее основание для улавливания кислоты, образующейся во время реакции, подходящие основания включают, например, триэтиламин, N,N-диизопропилэтиламин, N-метилморфолин, пиридин и тому подобное. В типичном случае используют приблизительно от 1 до 1,5 молярное отношение галогенангидрида кислоты и амина. Реакцию можно проводить в различных инертных апротонных растворителях, таких как пиридин, диметилформамид, дихлорметан, хлороформ, 1,2-

дихлорметан, ацетонитрил, тетрагидрофуран и тому подобное. Реакцию предпочтительно проводят при температуре приблизительно от 0°C до приблизительно 60°C до завершения реакции, которая обычно протекает в пределах от 1 до приблизительно 12 ч. После завершения реакции продукт можно выделить и очистить способами, хорошо известными в данной области, такими как фильтрование, экстракция, выпаривание, растирание с растворителем, хроматография и перекристаллизация.

Альтернативно, в реакции можно использовать, например, ангидрид (либо симметричный, либо смешанный). Такие ангидриды получают различными способами, известными в данной области. В типичном случае используют приблизительно от 1 до 1,5 молярных эквивалентов ангидрида и амина. Может быть выгодно использовать подходящее основание для улавливания кислоты, образующейся во время реакции. Подходящие основания включают, например, триэтиламин, N,N-диизопропилэтиламин, N-метилморфолин, пиридин, карбонат натрия, карбонат калия, бикарбонат натрия и тому подобное. Реакцию можно проводить в различных растворителях. Реакцию, предпочтительно, проводят при температуре приблизительно от 0°C до приблизительно 60°C до завершения реакции, которая обычно протекает в пределах от 1 до приблизительно 12 ч. После завершения реакции продукт можно выделить и очистить способами, хорошо известными в данной области, такими как фильтрование, экстракция, выпаривание, растирание с растворителем, хроматография и перекристаллизация.

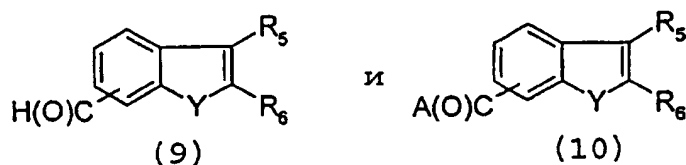
На схеме В, стадия b, приведено восстановление соединения формулы (6) или (8) с получением соединения формулы I.

Например, соединение формулы (6) или (8) контактирует с подходящим восстанавливающим агентом с получением соединения формулы I. Подходящими восстанавливающими агентами являются агенты, которые способны восстановить амид в амин, они включают борановые реагенты, такие как комплекс боран-диметилсульфид, реагенты гидридного переноса, такие как гидрид алюминия и литийалюминийгидрид и тому подобное. Реакцию проводят в растворителе, таком как тетрагидрофуран или диэтиловый эфир, в типичном случае с использованием от 1 до 10 эквивалентов восстанавливающего агента. Реакцию обычно проводят при температуре приблизительно от 0°C до температуры дефлегмации выбранного растворителя, в типичном случае она протекает в течение от 1 до приблизительно 48 ч. Продукт можно выделить и очистить способами, хорошо известными в данной области, такими как резкое охлаждение, фильтрование, экстракция, выпаривание, растирание с растворителем, хроматография и перекристаллизация.

По схеме В, в качестве необязательной стадии, не показанной, получают кислотно-аддитивную соль соединения формулы I с использованием фармацевтически приемлемой кислоты. Получение кислотно-аддитивных солей хорошо известно и принято в данной области.

На схемах А и В, в качестве необязательной стадии, которая должна быть понятна специалисту в данной области, соединение формулы I, в которой R₁ представляет водород, можно алкилировать с получением соединения, у которого R₂ не является водородом. Способы алкилирования таких вторичных аминов хорошо известны в данной области и будут обсуждаться в приведенной ниже схеме С, стадия с.

На схемах А и В, как должно быть понятно специалисту в данной области, соединения формулы II получают также способами, описанными на схемах А и В, с использованием приведенных ниже соединений формул (9) и (10):

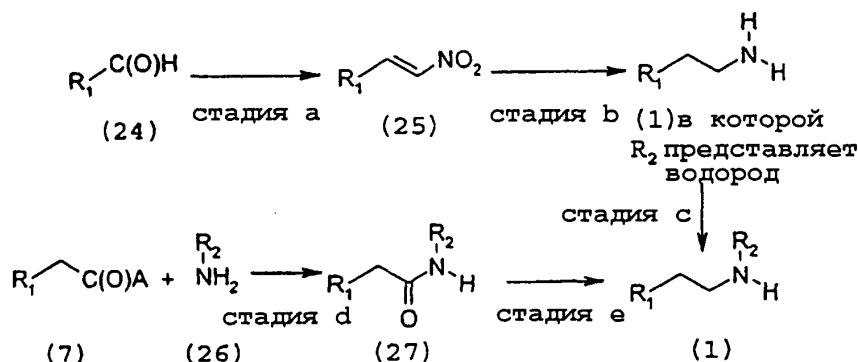


Подходящим соединением формулы (9) является соединение, у которого Y, R₅ и R₆ имеют значения, нужные для конечного продукта формулы II, и подходящим соединением формулы (10) является соединение, в котором А является активирующей группой, как описано выше, и Y, R₅ и R₆ имеют значения, нужные для конечного продукта формулы II.

Исходное вещество для схем А и В получают, как указано на приведенных ниже схемах. На приведенных ниже схемах все заместители, если не оговорено особо, имеют указанные ранее значения, и все исходные материалы и реагенты хорошо известны и приняты в настоящей области.

На схеме С описаны способы получения соединений формулы (1).

Схема С



На схеме С, стадия а, показана реакция подходящего альдегида формулы (24) и нитрометана с получением соединения формулы (25). Подходящий альдегид формулы (24) является альдегидом, в котором R_1 имеет значения, которые нужны для конечного продукта формулы I. Реакция аниона нитрометана с альдегидами с получением нитроолефинов хорошо известна и принята в настоящей области. Modern Synthetic Reactions, H.O. House (2nd ed. The Benjamin/Cummings Publishing Company 1972).

Например, подходящий альдегид формулы (24) конденсируют с нитрометаном с получением соединения формулы (25). В типичном случае реакцию проводят в присутствии избытка нитрометана.

Реакцию проводят в подходящем растворителе, таком как тетрагидрофуран, нитрометан и диметилсульфоксид. Реакцию проводят с использованием приблизительно от 1,1 до приблизительно 3 молярных эквивалентов подходящего основания, такого как бис(триметилсилил)амид натрия, трет-бутоксид калия, гидрид натрия, ацетат натрия, триэтиламин, N,N-диизопропилэтиламин, солей аммония, таких как ацетат аммония. Реакцию проводят при температуре приблизительно от -20°C до температуры дефлегмации выбранного растворителя, для ее проведения обычно требуется от 6 ч до 48 ч. Продукт реакции сочетания можно выделить и очистить с использованием способов, известных в данной области, включая экстракцию, выпаривание, хроматографию и перекристаллизацию.

На схеме С, стадия б, показано восстановление соединения формулы (25) с получением соединения формулы (1), в которой R_2 представляет водород.

Например, подходящее соединение формулы (25) гидрируют над подходящим катализатором, таким как никель Ренея или палладиевый катализатор. Когда используют никель Ренея, реакцию проводят в подходящем растворителе, таком как этанол, метанол, вода и их смеси. Может быть выгодно проводить гидрирование в кислой среде, например, с использованием хлористоводородной или серной кислоты. Когда используют палладиевый катализатор, предпочтительным является палладий на угле, и реакцию проводят в подходящем растворителе, таком как этанол, метанол, тетрагидрофуран, вода и их смеси. Может быть выгодно проводить гидрирование в кислой среде, например, с использованием хлористоводородной кислоты, трифторуксусной кислоты или серной кислоты. Реакцию обычно проводят при температурах от температуры окружающей среды до 70°C . Реакцию проводят с водородом при давлениях от 15 фунт/кв. дюйм до 120 (от 103 до 821 кПа) фунт/кв. дюйм в аппаратуре, предназначенной для проведения реакций под давлением, такой как аппарат Парра для гидрирования. Продукт можно выделить осторожным удалением катализатора фильтрованием и выпариванием. Продукт можно очистить экстракцией, выпариванием, растиранием с растворителем, хроматографией и перекристаллизацией.

Альтернативно, например, подходящее соединение формулы (25) контактирует с подходящим восстанавливающим агентом. Подходящие восстанавливающие агенты включают реагенты гидридного переноса, такие как гидрид алюминия и литийалюминийгидрид и тому подобное. Реакцию проводят в растворителе, таком как тетрагидрофуран или диэтиловый эфир, в типичном случае с использованием от 1 до 10 эквивалентов восстанавливающего агента. Реакцию обычно проводят при температуре приблизительно от 0°C до температуры дефлегмации выбранного растворителя, в типичном случае ее проводят в течение от 1 до приблизительно 48 ч. Продукт можно выделить и очистить способами, хорошо известными в данном изобретении, такими как гашение, фильтрование, экстракция, выпаривание, растирание с растворителем, хроматография и перекристаллизация.

Кроме того, подходящее соединение формулы (25) можно восстановить в две стадии в соединение формулы (1). Например, винильную группу соединения формулы (25) можно восстановить с использованием реагентов, таких как боргидрид натрия. В типичном случае реакцию проводят с использованием избытка боргидрида в растворителе, таком как метанол, этанол, изопропанол, вода и тому подобное. Промежуточное 2-нитроэтилсоединение можно выделить и очистить способами, хорошо известными в данной области, такими как гашение, фильтрование, экстракция, выпаривание, растирание с растворителем, хроматография и перекристаллизация. Промежуточное 2-нитроэтилсоединение можно затем восстановить с использованием различных способов, таких как гидрирование и реагенты гидридного пере-

носа, как описано выше. Кроме того, промежуточное 2-нитроэтилсоединение можно восстановить с использованием металлов, таких как цинк, с получением требуемого амина формулы (I), в которой R_2 представляет водород.

На схеме С, стадия с, показано необязательное алкилирование соединения формулы (I), в которой R_2 не является водородом.

Например, соединение формулы (1), в которой R_2 представляет водород, контактирует с подходящим алкилирующим агентом. Подходящим алкилирующим агентом является агент, который превращает группу R_2 в группу, нужную для конечного продукта формулы I. Подходящие алкилирующие агенты включают C_1 - C_3 алкилгалогениды. Реакцию проводят в подходящем растворителе, таком как диоксан, тетрагидрофуран, смеси тетрагидрофуран/вода или ацетонитрил. Реакцию проводят в присутствии от 1,0 до 6,0 молярных эквивалентов подходящего основания, такого как карбонат натрия, бикарбонат натрия, карбонат калия, бикарбонат калия, триэтиламин или N,N-диизопропилэтиламин. Реакцию обычно проводят при температурах от 78°C до температуры дефлегмации растворителя. Для проведения реакции обычно требуется от 1 до 72 ч. Продукт можно выделить и очистить способами, хорошо известными в данной области, такими как экстракция, выпаривание, растирание с растворителем, хроматография и перекристаллизация.

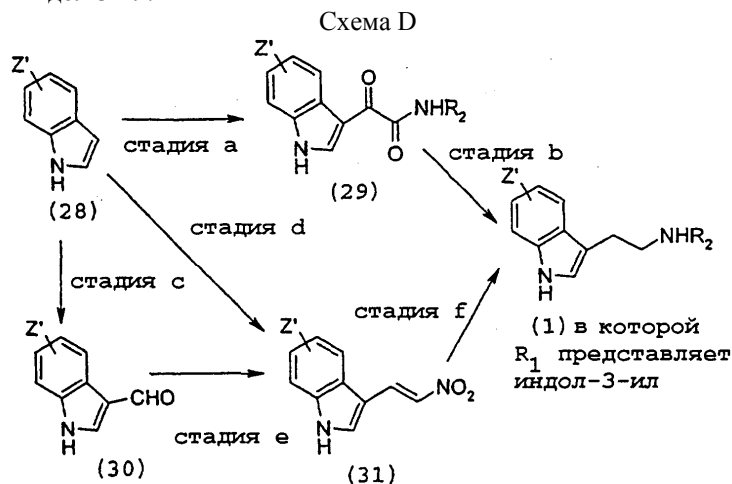
Альтернативно, например, соединение формулы (I), в которой R_2 представляет водород, подвергают восстановительному аминированию с альдегидом или кетоном, которое дает соединение формулы (1), в которой R_2 не является водородом. Подходящие альдегиды включают формальдегид, ацетальдегид, пропиональдегид и ацетон. Реакцию проводят, как описано на схеме А, стадия а.

В другом альтернативном случае, например, соединение формулы (1), в которой R_2 представляет водород, подвергают реакции образования амида или карбамата с последующим восстановлением с получением соединения формулы (1), в которой R_2 не является водородом. Подходящие альдегиды включают формальдегид, ацетальдегид, пропиональдегид и ацетон. Реакцию проводят, как описано на схеме А, стадия а.

На схеме С, стадии d и e, показан альтернативный подход к получению соединений формулы (1) через образование амида с использованием подходящего соединения формулы (7) и подходящего амина формулы (26) с последующим восстановлением полученного амида формулы (27) для получения соединения формулы (1). Подходящее соединение формулы (7) является таким, как описано на схеме В. Подходящим амином формулы (26) является амин, который дает R_2 , нужный в конечном соединении I. Специалист в данной области должен знать, что многие амиды формулы (27) являются коммерчески доступными и применяемыми в данной области.

Образование амида и восстановление по схеме С проводят, как описано на схеме В.

На схеме D описаны способы получения соединений формулы (I), в которой R_1 представляет необязательно замещенный индол-3-ил.



На схеме D, стадия а, показана двухстадийная реакция подходящего индола формулы (28) с оксалилхлоридом, затем с подходящим амином формулы (26) R_2NH_2 с получением соединения формулы (29). Подходящим индолом формулы (28) является индол, у которого Z' представляет необязательные заместители на индоле в положениях 2 и 4-7, как описано в конечном продукте формулы I. Подходящий амин формулы (26) является таким, как описано на приведенной выше схеме С.

Например, подходящий индол формулы (28) контактирует приблизительно с 1-2 молярными эквивалентами оксалилхлорида с получением промежуточного хлорангидрида кетоислоты. Реакцию проводят в подходящем растворителе, таком как диэтиловый эфир или тетрагидрофуран. Реакцию обычно проводят при температурах от 0 до 40°C и время реакции обычно составляет от 6 до 48 ч. Промежуточный продукт, хлорангидрид кетоислоты, можно выделить и очистить с использованием способов, хорошо известных в данной области, включая экстракцию, выпаривание, хроматографию и перекристалли-

зацию. Промежуточный продукт, хлорангидрид кетокислоты, обычно используют сразу после выделения. Промежуточный продукт, хлорангидрид кетокислоты, контактирует с подходящим амином R_2NH_2 , как указано выше, и с использованием методик, описанных выше.

На схеме D, стадия b, показано восстановление соединения формулы (29) с образованием соединения формулы (1), в которой R_1 представляет необязательно замещенный индол-3-ил.

Например, соединение формулы (29) восстанавливают с использованием восстанавливающего реагента, такого как литийалюминийгидрид, получая соединение формулы (1), в которой R_1 представляет необязательно замещенный индол-3-ил. Реакцию проводят в растворителе, таком как тетрагидрофуран или диэтиловый эфир, в типичном случае с использованием от 1 до 12 молярных эквивалентов восстанавливающего агента. Реакцию обычно проводят при температуре приблизительно от $0^\circ C$ до температуры дефлегмации выбранного растворителя, реакцию в типичном случае проводят в течение от 12 до приблизительно 48 ч. Продукт можно выделить и очистить способами, хорошо известными в данной области, таких как быстрое охлаждение, фильтрование, экстракция, выпаривание, растирание с растворителем, хроматография и перекристаллизация.

На схеме D, стадия c, подходящий индол формулы (28) формилируют, получая соединение формулы (30). Подходящий индол формулы (28) является индолом, описанным на указанной выше стадии a.

Например, подходящий индол формулы (28) подвергают взаимодействию с подходящим реагентом формильного переноса, таким как реагент Вильсмайера, полученным из диметилформаида. Обычно используют приблизительно 1 молярный эквивалент реагента формильного переноса. Взаимодействие проводят в подходящем растворителе, таком как бензол, диметилформамид, тетрагидрофуран или диэтиловый эфир. Взаимодействие проводят при температуре приблизительно от $-70^\circ C$ до приблизительно $20^\circ C$, для проведения взаимодействия обычно требуется от 1 до 6 ч. Продукт реакции можно выделить и очистить с использованием методик, хорошо известных в данной области. Эти методики включают экстракцию, выпаривание, хроматографию и перекристаллизацию.

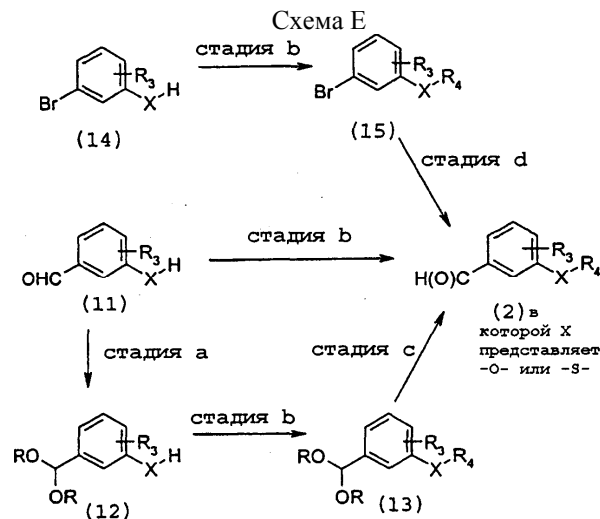
На схеме D, стадия d, подходящий индол формулы (28) контактирует с $(CH_3)_2N-CH=CH-NO_2$ с получением соединения формулы (30). Подходящий индол формулы (28) является индолом, описанным на приведенной выше стадии a.

Например, подходящий индол формулы (28) подвергают взаимодействию с 1-диметиламино-2-нитроэтиленом. Обычно используют приблизительно эквимольные количества реагентов. Взаимодействие проводят в подходящем растворителе, таком как трифторуксусная кислота или дихлорметан, содержащем приблизительно от 2 до 15 эквивалентов трифторуксусной кислоты. Взаимодействие проводят при температуре приблизительно от $-70^\circ C$ до приблизительно $20^\circ C$, обычно требуется от 1 до 24 ч. Продукт реакции можно выделить и очистить с использованием методик, хорошо известных в данной области. Эти методики включают экстракцию, выпаривание, хроматографию и перекристаллизацию.

На схеме D, стадии e и f, показано взаимодействие альдегида формулы (30) с получением нитроолефина формулы (31) и восстановление нитроолефина с получением соединения формулы (1), в которой R_1 представляет необязательно замещенный индол-3-ил. Указанные стадии можно проводить с использованием способов, описанных на схеме C.

Как должно быть понятно специалисту в данной области, на не показанных стадиях азот индола соединения (1) можно заместить, как необходимо, используя подходящие аминозащитные группы, с получением соединений, у которых R_1 представляет 1-замещенный индол-3-ил. Кроме того, как должно быть понятно специалисту в данной области, на стадиях, описанных схемой C, группы R_2 , которые не являются водородом, можно ввести различными способами.

На схеме E описаны способы получения соединений формулы (2), в которой X представляет -O- или -S-.



На схеме E, стадия a, показано образование ацетала подходящего соединения формулы (11) с получением соединения формулы (12). Подходящим соединением формулы (11) является соединение, в котором X и R₃ имеют значения, нужные для конечного соединения формулы I. Такие реакции образования ацеталей легко выполняются способами, хорошо известными в данной области. (Protecting Groups in Organic Synthesis, Theodora Greene (Wiley-Interscience)).

Например, соединение формулы (11) контактирует при кислотном катализе с подходящим спиртом, HOR. Подходящий спирт является спиртом, который образует ацеталь, который является стабильным в реакции стадии b и который можно удалить на стадии c с получением соединения формулы (2). Подходящие спирты включают метанол, этанол, пропанол, 1,3-пропандиол, этиленгликоль и тому подобное.

На схеме E, стадия b, подходящее соединение формулы (11), (12) или (14) подвергают взаимодействию с реагентом переноса группы R₄, как необходимо, получая соединение формулы (2), (13) или (15), соответственно. Подходящими соединениями формул (11), (12) и (14) являются соединения, у которых X и R₃ имеют значения, нужные для конечного продукта формулы I. Различные реагенты, которые переносят R₄, имеющий значения, нужные в конечном продукте, являются доступными и подходящими для взаимодействия, указанного на схеме E. Такие реагенты включают галогенпиридины, галогенпиридин-N-оксиды, аллилгалогениды, C₂-C₄алканола, C₂-C₄алкилгалогениды и -сульфонаты, фторированные C₂-C₄алканола, фторированные C₂-C₄алкилгалогениды и -сульфонаты, необязательно замещенный фенил, имеющий, по меньшей мере, один атом фтора или хлора, необязательно замещенные фенилсульфонилгалогениды или ангидриды и необязательно замещенные бензилгалогениды.

Например, когда подходящим реагентом переноса группы R₄ является галогенид, сульфонат или ангидрид, подходящее соединение формулы (11), (12) или (14) сочетают в основной среде, получая соединение формулы (2), (13) или (15), соответственно. Взаимодействие проводят в подходящем растворителе, таком как ацетонитрил, диметилформамид, диметилацетамид, тетрагидрофуран, пиридин и диметилсульфоксид. Взаимодействие проводят в присутствии приблизительно от 1 до приблизительно 3 молярных эквивалентов подходящего основания, такого как гидрид калия, гидроксид натрия, гидрид натрия, карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, N,N-диизопропилэтиламин, триэтиламин и тому подобное. Взаимодействие проводят при температуре приблизительно от -30°C до приблизительно 110°C, для его проведения обычно требуется от 6 до 48 ч. Продукт реакции можно выделить и очистить с использованием методик, хорошо известных в данной области. Такие методики включают экстракцию, выпаривание, хроматографию и перекристаллизацию.

Конечно, когда используют галогенпиридин-N-оксид, N-оксид удаляют восстановлением с образованием R₄, имеющего значения, необходимые для конечного продукта формулы I. Такие восстановления легко выполняются специалистом в данной области, они включают каталитическое восстановление над палладиевыми катализаторами с использованием водорода или формиата аммония в подходящем растворителе, таком как метанол, этанол, вода и их смеси.

Альтернативно, когда, например, подходящим реагентом переноса R₄ является алканол, сочетание можно проводить в условиях реакции Мицунобу, которые хорошо известны в данной области. Взаимодействие проводят в подходящем растворителе, таком как тетрагидрофуран и диэтиловый эфир, с использованием фосфина, такого как триэтилфосфин или связанный со смолой фосфин, и диалкилазодикарбоксилата, такого как диэтилазодикарбоксилат, диизопропилазодикарбоксилат или ди-трет-бутилазодикарбоксилат. Взаимодействие обычно проводят при температурах от температуры окружающей среды до 60°C. Для проведения взаимодействия обычно требуется от 1 до 12 ч. Продукт можно выделить методиками, хорошо известными в данной области, такими как экстракция и выпаривание. Продукт можно затем очистить методиками, хорошо известными в данной области, такими как перегонка, хроматография или перекристаллизация.

На схеме E, стадия c, показано снятие защиты ацетала формулы (13) с получением соединения (2). Такие снятия защиты легко выполняют способами, хорошо известными в данной области. (Protecting Groups in Organic Synthesis, Theodora Greene (Wiley-Interscience)).

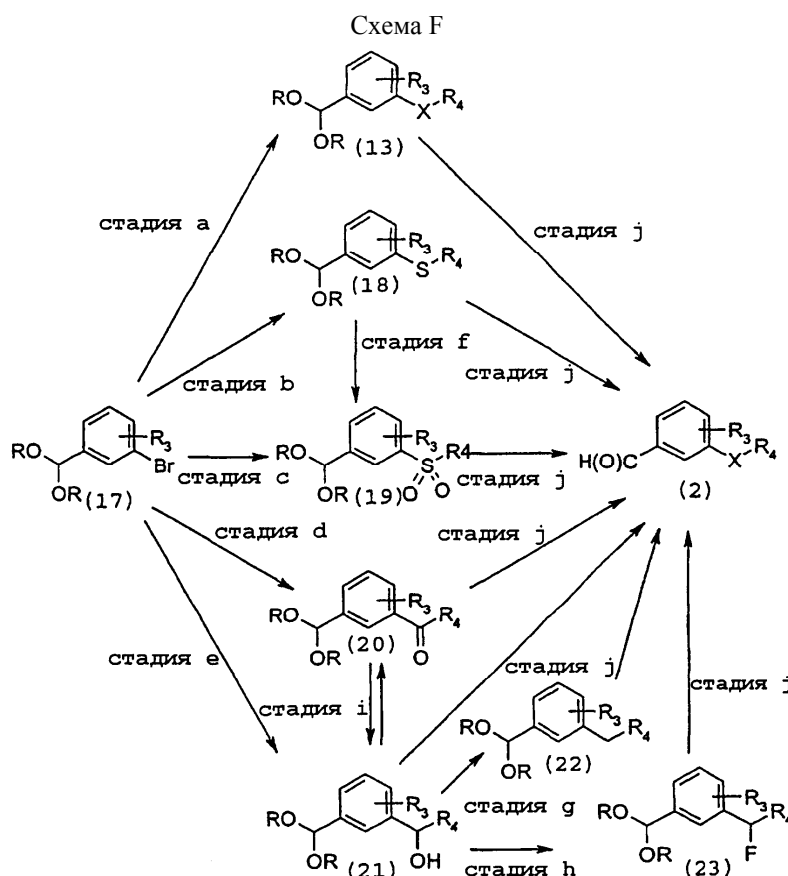
Например, соединение формулы (13) контактирует с кислотой в водной среде с получением соединения формулы (2).

На схеме E, стадия d, бромсоединение формулы (15) формируют с получением соединения формулы (2).

Например, соединение формулы (15) металлируют обработкой реагентом металлизации, таким как бутиллитий. Взаимодействие проводят в подходящем растворителе, таком как гексан, бензол, толуол, тетрагидрофуран или диэтиловый эфир. Взаимодействие в типичном случае проводят в присутствии приблизительно от 1 до приблизительно 1,5 молярных эквивалентов металлирующего реагента. Реакцию металлизации проводят при температуре приблизительно от -70°C до приблизительно 20°C, для нее обычно требуется от 1 до 6 ч. Металлированные соединения затем обрабатывают реагентом формильного переноса, таким как диметилформамид или алкилхлорформиат, получая соединение формулы (2) или алкоксикарбонилсоединение, которое можно превратить в альдегид, как описано в настоящем изобретении. Продукт взаимодействия можно выделить и очистить с использованием методик, хорошо известных

в данной области. Эти методики включают экстракцию, выпаривание, хроматографию и перекристаллизацию.

На схеме F описаны способы получения соединений формулы (2) из многофункционального промежуточного продукта, соединения (17), которое легко получают образованием ацеталя, как описано выше.



На схеме F, стадия а, показана реакция ароматического замещения подходящего соединения формулы (17) и подходящего спирта ($R_4\text{OH}$) или подходящего тиола ($R_4\text{SH}$) с получением соединения формулы (13), в которой X представляет $-\text{O}-$ или $-\text{S}-$, как указано выше на схеме E. Подходящим соединением формулы (17) является соединение, в котором R_3 имеет значения, требуемые для конечного продукта формулы I. В подходящем спирте ($R_4\text{OH}$) или подходящем тиоле ($R_4\text{SH}$) R_4 имеет значения, требуемые для конечного продукта формулы I, и включает C_2 - C_4 алкиловые спирты и тиолы, фторированные C_2 - C_4 алкиловые спирты и тиолы, необязательно замещенные фенолы и тиофенолы, необязательно замещенные бензиловые спирты и тиолы.

Например, подходящее соединение формулы (17) и подходящий спирт ($R_4\text{OH}$) или подходящий тиол ($R_4\text{SH}$) сочетают, получая соединение формулы (13). Взаимодействие проводят в подходящем растворителе, таком как диметилформамид, диметилацетамид и диметилсульфоксид. Взаимодействие проводят с использованием приблизительно от 1,1 до приблизительно 3 молярных эквивалентов подходящего спирта или тиола. Взаимодействие проводят в присутствии приблизительно от 1 до приблизительно 6 молярных эквивалентов подходящего основания, такого как гидрид калия, гидроксид натрия, карбонат калия, карбонат натрия или гидрид натрия. Сочетание проводят с использованием подходящего катализатора, такого как соли меди. Для проведения взаимодействия обычно требуется от 6 до 48 ч. Продукт реакции сочетания можно выделить и очистить с использованием методик, хорошо известных в данной области. Такие методики включают экстракцию, выпаривание, хроматографию и перекристаллизацию.

На схеме F, стадии b-e, показано большое число реакций подходящего соединения формулы (17), после металлирования, как описано на схеме E, стадия d, с образованием соединений формул (18)-(21), соответственно. На данных стадиях подходящим соединением формулы (17) является соединение, у которого R_3 имеет значения, требуемые для конечного продукта формулы I, и который не подвергается неблагоприятному воздействию условий реакции металлирования. Обычно такие реакции проводят в растворителе и при температуре, используемых для различных видов металлирования. Продукты таких реакций могут быть выделены и очищены с использованием методик, хорошо известных в данной области, включающих гашение, экстракцию, выпаривание, растирание с растворителем, хроматографию и перекристаллизацию.

Например, по схеме F, стадия b, металлизированное соединение формулы (17) контактирует с подходящим дисульфидом (R_4S)₂ с получением соединения формулы (18). Подходящим дисульфидом является дисульфид, который дает R_4 , требуемый для конечного продукта формулы I, и образует соединения, у которых X представляет -S-. Подходящие дисульфиды включают C_1 - C_4 алкилдисульфиды, необязательно замещенные фенилдисульфиды и необязательно замещенные бензидисульфиды. Взаимодействие проводят с использованием приблизительно от 1 до приблизительно 2 молярных эквивалентов подходящего дисульфида. Взаимодействие в типичном случае проводят в таком же растворителе, который используют для металлизирования, и при температурах приблизительно от -78°C до приблизительно 50°C . Для проведения взаимодействия обычно требуется от 12 ч до 48 ч.

Например, на схеме F, стадия c, металлизированное соединение формулы (17) контактирует с подходящим сульфонилфторидом (R_4SO_2F) с получением соединения формулы (19). Подходящим сульфонилфторидом является сульфонилфторид, который переносит R_4 , имеющий значения, требуемые для конечного продукта формулы I, и дает соединения, у которых X представляет $-SO_2$ -. Подходящие сульфонилфториды включают необязательно замещенный фенилсульфонилфторид. Взаимодействие проводят с использованием приблизительно от 1 до приблизительно 3 молярных эквивалентов подходящего сульфонилфторида. Взаимодействие в типичном случае проводят в таком же растворителе, который используют для металлизирования, и при температурах приблизительно от -78°C до приблизительно 0°C . Для проведения взаимодействия обычно требуется от 2 до 12 ч.

Например, по схеме F, стадия d, металлизированное соединение формулы (17) контактирует с подходящим хлорангидридом кислоты ($R_4C(O)Cl$) с получением соединения формулы (20). Подходящим хлорангидридом кислоты является хлорангидрид, который переносит R_4 , имеющий значения, требуемые для конечного продукта формулы I, и дает соединения, у которых X представляет $-C(O)$ -. Подходящие хлорангидриды кислот включают хлорангидриды C_2 - C_4 алкановых кислот, хлорангидриды фторированных C_2 - C_4 алкановых кислот, хлорангидриды необязательно замещенных бензойных кислот, хлорангидриды необязательно замещенных бензиловых кислот и хлорангидриды необязательно замещенных 5- или 6-членных моноциклических ароматических гетероциклических кислот.

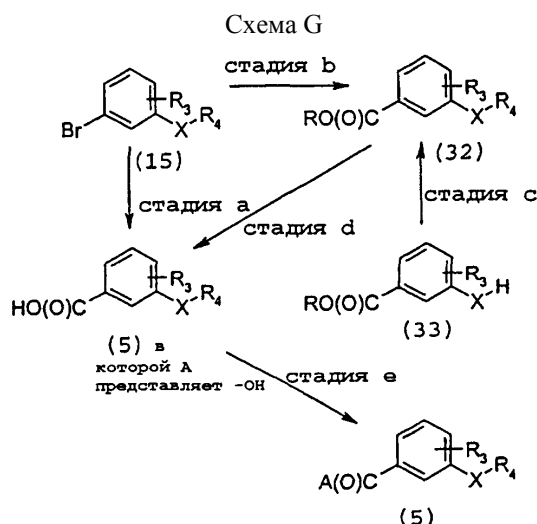
Взаимодействие проводят с использованием приблизительно от 0,8 до приблизительно 1,2 молярных эквивалентов подходящего хлорангидрида кислоты. Взаимодействие в типичном случае проводят в таком же растворителе, который используют для металлизирования, и при температуре приблизительно от -78°C до приблизительно 50°C . Для проведения взаимодействия обычно требуется от 1 до 12 ч.

Например, по схеме F, стадия e, металлизированное соединение формулы (17) контактирует с подходящим альдегидом ($R_4C(O)H$) с получением соединения формулы (21). Подходящим альдегидом является альдегид, который переносит R_4 , имеющий значения, требуемые для конечного продукта формулы I, и дает соединения, у которых X представляет $-CH(OH)$ -. Подходящие альдегиды включают C_2 - C_2 алкилальдегид, фторированный C_2 - C_2 алкилальдегид, необязательно замещенный фенилальдегид, необязательно замещенный бензилальдегид и необязательно замещенный 5- или 6-членный моноциклический ароматический гетероциклический альдегид. Взаимодействие проводят с использованием приблизительно от 1 до приблизительно 3 молярных эквивалентов подходящего альдегида. Взаимодействие в типичном случае проводят в таком же растворителе, который используют для металлизирования, и при температуре приблизительно от -50°C до приблизительно 50°C . Для проведения взаимодействия обычно требуется от 4 до 24 ч.

Как должно быть понятно для специалиста в данной области, соединения формул (18)-(21) можно подвергнуть большому числу других превращений, которые показаны на схеме F, стадии f-i, с получением в конечном счете соединений формулы I, имеющих различные группы у X. Указанные превращения являются тривиальными и вполне находятся в компетенции специалиста в данной области. Данные превращения включают окисление сульфидов (стадия f), которое можно выполнить пероксидом, перкислотами и другими реагентами, известными в данной области; восстановление бензилового спирта (стадия g), которое можно выполнить различными реагентами, такими как триэтилсилан/трифторуксусная кислота; галогенирование бензилового спирта с получением фторпроизводного (стадия h) с использованием таких реагентов, как DAST и фторирующие реагенты; восстановление кетона (стадия i) с использованием различных реагентов гидридного переноса или окисление бензилового спирта (стадия i), которое можно выполнить диоксидом марганца или в условиях Сверна.

По схеме F, стадия j, у соединений формулы (13) и (18)-(23) снимают защиту, получая альдегид формулы (2), как описано на схеме E, стадия c.

На схеме G описаны способы получения соединений формулы (5).



На схеме G, стадия а, бромсоединение формулы (15) карбоксилируют, получая соединение формулы (5), в которой А представляет -ОН.

Например, соединение формулы (15) металлируют, как описано на схеме E, стадия d, и металлированные продукты затем обрабатывают диоксидом углерода, получая соединение формулы (5), в которой А представляет -ОН. Продукт взаимодействия можно выделить и очистить с использованием методик, хорошо известных в данной области. Такие методики включают экстракцию, выпаривание, хроматографию и перекристаллизацию.

На схеме G, стадия b, бромсоединение формулы (15) алкоксиформируют с использованием подходящего хлорформиата или карбоната, получая соединение формулы (32). Подходящим хлорформиатом или карбонатом является соединение, которое переносит группу RO(O)C-, в которой R представляет метил, этил или бензил.

Например, соединение формулы (15) металлируют, как описано на схеме E, стадия d, и металлированные продукты затем обрабатывают приблизительно 1-3 молярными эквивалентами подходящего хлорформиата или карбоната. Взаимодействие в типичном случае проводят в таком же растворителе, который используют для металлирования, и при температуре приблизительно от -78°C до приблизительно 50°C . Для проведения взаимодействия обычно требуется от 1 до 24 ч. Продукт взаимодействия можно выделить и очистить с использованием методик, хорошо известных в данной области. Такие методики включают экстракцию, выпаривание, хроматографию и перекристаллизацию.

По схеме G, стадия c, подходящее соединение формулы (33) подвергают взаимодействию с реагентом переноса группы R_4 , имеющей значения, требуемые для получения соединения формулы (32). Подходящим соединением формулы (33) является соединение, у которого X и R_3 имеют значения, требуемые для образования конечного продукта формулы I. Реагенты, которые переносят R_4 , являются такими, которые описаны для схемы E.

Например, когда подходящим реагентом переноса R_4 является галогенангидрид или ангидрид, подходящее соединение формулы (34) сочетают в основной среде, получая соединение формулы (33). Взаимодействие проводят в подходящем растворителе, таком как диметилформамид, тетрагидрофуран или пиридин. Взаимодействие в типичном случае проводят в присутствии приблизительно от 1 до приблизительно 3 молярных эквивалентов подходящего основания, такого как карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, N,N-диизопропилэтиламин, триэтиламин и тому подобное. Взаимодействие проводят при температуре приблизительно от -30°C до приблизительно 100°C , для реакции обычно требуется от 6 до 48 ч. Продукт взаимодействия можно выделить и очистить с использованием методик, хорошо известных в данной области. Такие методики включают экстракцию, выпаривание, хроматографию и перекристаллизацию.

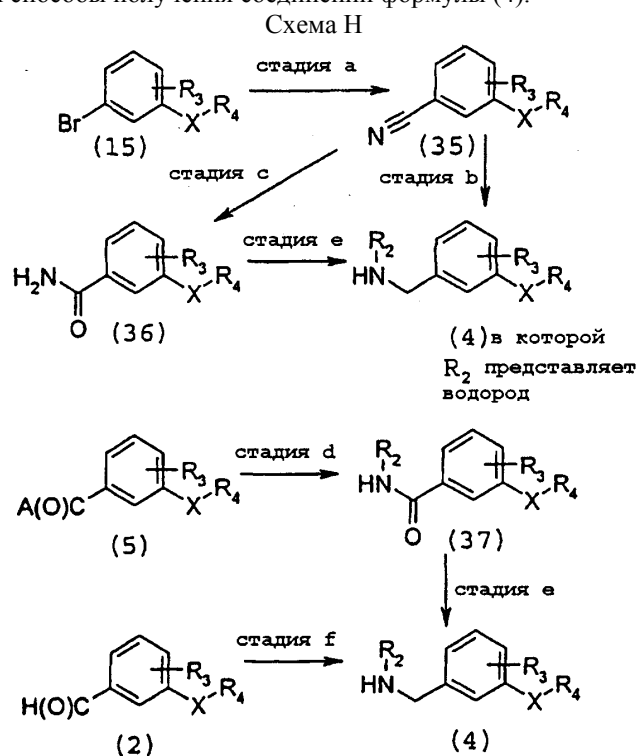
Альтернативно, например, когда подходящим реагентом переноса группы R_4 является алканол, сочетание можно проводить в условиях реакции Мицунобу, которые хорошо известны в данной области и описаны для схемы E.

По схеме G, стадия d, эфир формулы (32) подвергают снятию защиты, получая соединение формулы (5), в которой А представляет -ОН. Такое снятие защиты легко выполняют способами, хорошо известными в данной области (Protecting Groups in Organic Synthesis, Theodora Greene (Wiley-Interscience)).

По схеме G, стадия e, соединение формулы (5), в которой А представляет -ОН, превращают в соединение формулы (5), в которой А представляет активирующую группу, такую как галогенангидрид кислоты, активированный сложный эфир, активированный амид или ангидрид. Получение таких активированных промежуточных продуктов хорошо известно и принято в настоящей области.

Например, галогенангидрид кислоты можно получить с использованием различных реагентов, таких как оксалилхлорид, оксалилбромид, тионилхлорид, тионилбромид, оксихлорид фосфора, трихлорид фосфора и пентахлорид фосфора; смешанный ангидрид замещенной фосфорной кислоты, такой как диалкилфосфорная кислота, дифенилфосфорная кислота, галогенфосфорная кислота; алифатическая карбоновая кислота, такая как муравьиная кислота, уксусная кислота, пропионовая кислота, масляная кислота, изомасляная кислота, пиваловая кислота, 2-этилмасляная кислота; активированный сложный эфир, такой как сложный эфир фенола, сложный эфир п-нитрофенола, сложный эфир N-гидроксисукцинимида, сложный эфир N-гидроксифталимида, сложный эфир 1-гидроксибензотриазола, или активированный амид, такой как имидазол, диметилпиразол, триазол, способом, который хорошо известен и принят в данной области. Такие активированные промежуточные продукты можно получить и использовать непосредственно или их получают и выделяют перед использованием по указанным выше схемам.

На схеме Н описаны способы получения соединений формулы (4).



По схеме Н, стадия а, бромсоединение формулы (15) превращают в нитрил формулы (35).

Например, соединение формулы (15) обрабатывают цианидом меди (I), получая соединение формулы (35). Взаимодействие проводят в подходящем растворителе, таком как диметилформамид.

Взаимодействие в типичном случае проводят в присутствии приблизительно от 1 до приблизительно 3 молярных эквивалентов цианида меди(I). Взаимодействие проводят при температуре приблизительно от температуры окружающей среды до приблизительно 100°C, и для проведения взаимодействия обычно требуется от 6 до 48 ч. Продукт взаимодействия можно выделить и очистить с использованием методик, хорошо известных в данной области. Такие методики включают экстракцию, выпаривание, хроматографию и перекристаллизацию.

По схеме Н, стадия b, нитрильное соединение формулы (35) восстанавливают, получая соединение формулы (4), в которой R_2 представляет водород.

Например, нитрильное соединение формулы (35) контактирует с боргидридом натрия в присутствии хлорида кобальта.

Взаимодействие проводят в подходящем растворителе, таком как метанол или этанол. Взаимодействие обычно проводят при температуре от 0°C до 50°C. Для проведения взаимодействия требуется обычно от 1 до 72 ч. Продукт можно выделить и очистить методиками, хорошо известными в данной области, такими как экстракция водной кислотой, выпаривание, растирание с растворителем, хроматография и перекристаллизация.

Альтернативно, например, нитрильное соединение формулы (35) гидрируют над подходящим катализатором, таким как никель Ренея. Взаимодействие проводят в подходящем растворителе, когда в качестве катализатора используют никель Ренея, подходящие растворители обычно содержат аммиак, такие как этанол/гидроксид аммония. Взаимодействие обычно проводят при температурах от температуры окружающей среды до 50°C. Взаимодействие проводят при давлении от 15 фунт/кв. дюйм (103 кПа) до 120 фунт/кв. дюйм (827 кПа) в аппарате, разработанном для проведения реакций под давлением, таком как аппарат Парра для гидрирования. Продукт можно выделить осторожным удалением катализатора фильт-

рованием и упариванием. Продукт можно очистить экстракцией, выпариванием, растиранием с растворителем, хроматографией и перекристаллизацией.

По схеме Н, стадия с, нитрильное соединение (35) превращают в амид формулы (36).

Например, соединение формулы (35) обрабатывают кислотой или основанием в условиях гидролиза с получением соединения формулы (36). Взаимодействие проводят в подходящем растворителе, таком как этанол, изопропанол, диметилсульфоксид, причем каждый из них содержит воду. Гидролиз ароматического нитрила до амида является хорошо известным и признанным в настоящей области. Продукт реакции можно выделить и очистить с использованием методик, хорошо известных в данной области. Такие методики включают экстракцию, упаривание, хроматографию и перекристаллизацию.

На схеме Н, стадия d, показано образование амида формулы (37) взаимодействием соединения формулы (5) и подходящего амина формулы H_2NR_2 в реакции образования амида. Подходящим амином формулы H_2NR_2 является амин, который дает R_2 , нужный для конечного продукта формулы I. Подходящие способы получения амидов хорошо известны в данной области и описаны на приведенной выше схеме В.

По схеме Н, стадия e, амидное соединение формулы (36) или (37) восстанавливают в соединение формулы (4). Такое восстановление амидов легко проводят, как описано на приведенной выше схеме В и как известно в данной области.

По схеме Н, стадия f, соединение формулы (2) и подходящий амин формулы H_2NR_2 подвергают восстановительному аминированию, получая соединение формулы (4). Такое восстановительное аминирование легко проводят, как описано на приведенной выше схеме В, и другими способами, известными в данной области.

Как должно быть известно специалисту в данной области, соединения формулы II легко получают способами, аналогично способам, описанным выше.

Настоящее изобретение далее иллюстрируется нижеследующими примерами и препаратами. Примеры и препараты являются только иллюстративными и никоим образом не предназначены для ограничения изобретения.

Термины, используемые в примерах и препаратах, имеют свои обычные значения, если не оговорено особо. Например, «°С» относится к градусам Цельсия, «N» относится к нормальному или нормальному, «М» относится в молярному или молярности, «ммоль» относится к миллимолью или миллимолям, «г» относится к грамму или граммам, «мл» относится к миллилитру или миллилитрам, «т.пл.» относится к температуре плавления, «насыщенный раствор соли» относится к насыщенному водному раствору хлорида натрия и т.д. В 1H ЯМР все химические сдвиги даются в δ , если не оговорено особо.

Пример 1. 2-(3-(4-Фторфенокси)фенил)-(1,3)диоксолан.

Смешивают 4-фторфенол (3,0 г, 22,7,8 ммоль), 2-(3-бромфенил)-1,3-диоксолан (5,0 мл, 33,3 ммоль), карбонат калия (безводный, 8,0 г, 55,6 ммоль) и безводный пиридин (50 мл). Смесь нагревают до 90°С и добавляют оксид меди (5,5 г, 69,5 ммоль). Смесь кипятят с обратным холодильником. Спустя 24 ч охлаждают до комнатной температуры, разбавляют дихлорметаном и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме, получая желтое масло. Хроматография масла на силикагеле при элюировании смесью 95:5 гексан:EtOAc дает указанное в заголовке соединения.

По способу примера 1 получают следующие соединения:

- 2-(3-(2-фторфенокси)фенил)-(1,3)диоксолан;
- 2-(3-(3-фторфенокси)фенил)-(1,3)диоксолан;
- 2-(3-(нафт-2-илокси)фенил)-(1,3)диоксолан;
- 2-(3-(нафт-1-илокси)фенил)-(1,3)диоксолан;
- 2-(3-(пирид-3-илокси)фенил)-(1,3)диоксолан;
- 3-(пиридин-3-илокси)бензальдегид;
- 3-(пиримидин-5-илокси)бензальдегид и
- 3-(пиридин-4-илокси)бензальдегид.

Пример 2. 3-[1,3]Диоксолан-2-илфенил)фениламин.

Смешивают 2-(3-бромфенил)-1,3-диоксолан (0,7 мл, 4,3 ммоль), анилин (0,4 мл, 4,7 ммоль), третбутоксид натрия (0,6 г, 6,0 ммоль), BINAP (10,0 мг, 0,03 моль), $Pd_2(dba)_3$ (30,0 мг, 0,01 ммоль) и толуол (20 мл) и смесь нагревают при 80°С. Спустя 18 ч охлаждают до комнатной температуры, разбавляют эфиром (40 мл), фильтруют и концентрируют, получая остаток. Хроматография остатка на силикагеле при элюировании смесью 9:1 гексан:EtOAc дает указанное в заголовке соединения.

По способу примера 2 получают следующие соединения:

- бензил(3-[1,3]диоксолан-2-илфенил)амин;
- (3-[1,3]диоксолан-2-илфенил)пиридин-3-иламин;
- (3-[1,3]диоксолан-2-илфенил)пиридин-4-иламин и
- (3-[1,3]диоксолан-2-илфенил)пиридин-2-иламин.

Пример 3. 2-(3-Фенилсульфанилфенил)-[1,3]диоксолан.

Смешивают 2-(3-бромфенил)-1,3-диоксолан (3,0 мл, 20,0 ммоль) и тетрагидрофуран (100 мл) и смесь охлаждают приблизительно до -78°С. Добавляют по каплям раствор н-бутиллития, 1,6М раствор в

гексане (13,4 мл, 21,0 ммоль). Спустя 10 мин добавляют фенилдисульфид (4,3 г, 20,0 ммоль) в виде раствора в тетрагидрофуране (50 мл). Спустя 1 ч смесь нагревают до комнатной температуры на протяжении 1 ч, затем гасят водой (150 мл) и экстрагируют эфиром. Объединенные органические слои экстрагируют последовательно дистиллированной водой и насыщенным раствором соли и затем сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют до получения остатка. Хроматография остатка при элюировании смесью 9:1 гексан:EtOAc дает указанное в заголовке соединение.

По способу примера 3 получают следующее соединение: а) 2-(3-п-толилсульфанилфенил)-[1,3]диоксолан.

Пример 4. 2-(3-Бензолсульфонилфенил)-[1,3]диоксолан.

Смешивают 2-(3-фенилсульфанилфенил)-[1,3]диоксолан (1,0 мл, 3,6 ммоль) и дихлорметан (15 мл) и смесь охлаждают приблизительно до -78°C . Добавляют суспензию м-хлорпербензойной кислоты (2,3 г, 7,2 ммоль) в дихлорметане (10 мл). Спустя 30 мин смесь нагревают до комнатной температуры, затем добавляют 1N раствор тиосульфата натрия (20 мл). Через 15 мин добавляют насыщенный раствор бикарбоната натрия. Отделяют органический слой и водный слой экстрагируют дихлорметаном, органические слои объединяют и промывают последовательно дистиллированной водой и насыщенным раствором соли и затем сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют, получая остаток. Хроматография остатка при элюировании EtOAc дает указанное в заголовке соединение.

По способу примера 4 получают следующее соединение: а) 2-(3-(толуол-4-сульфонил)фенил)-[1,3]диоксолан.

Пример 5. (3-[1,3]Диоксолан-2-илфенил)фенилметанол.

Смешивают 2-(3-бромфенил)-1,3-диоксолан (10,0 мл, 66,0 ммоль) и тетрагидрофуран (100 мл) и смесь охлаждают приблизительно до -78°C . Добавляют по каплям раствор н-бутиллития, 1,6M раствор в гексане (44,0 мл, 66,0 ммоль). Спустя 10 мин через канюлю добавляют раствор бензальдегида (7,6 г, 66,0 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл). Спустя 1 ч смесь нагревают до комнатной температуры. Через 18 ч смесь гасят в воде и экстрагируют дихлорметаном. Объединенные органические слои экстрагируют последовательно дистиллированной водой и насыщенным раствором соли и затем сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют, получая остаток. Хроматография остатка при элюировании смесью 7:3 гексан:EtOAc дает указанное в заголовке соединение.

Пример 6. (3-[1,3]Диоксолан-2-илфенил)фенилметанол.

Смешивают (3-[1,3]диоксолан-2-илфенил)фенилметанол (5,0 г, 18,5 ммоль) и 18-краун-6 (160 мг, 0,6 ммоль) в дихлорметане.

Добавляют перманганат калия (8,8 г, 55,5 ммоль). Смесь нагревают приблизительно до 40°C . Спустя 4 ч смесь охлаждают до комнатной температуры и добавляют воду и гидросульфит натрия (6,0 г). Смесь делают основной 1N раствором гидроксида натрия (приблизительно 60 мл) и экстрагируют дихлорметаном.

Органические слои объединяют и промывают последовательно дистиллированной водой и насыщенным раствором соли и затем сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют, получая остаток.

Хроматография остатка при элюировании EtOAc дает указанное в заголовке соединение.

Пример 7. 3-Бензилбензальдегид.

В ацетонитриле (25 мл) смешивают (3-[1,3]диоксолан-2-илфенил) фенилметанол (2,3 г, 8,7 ммоль) и иодид натрия (5,3 г, 35,0 ммоль). Через шприц добавляют дихлорметилсилан (2,1 мл, 17,4 ммоль). Спустя 10 мин смесь разбавляют EtOAc и промывают водой, насыщенным бикарбонатом натрия, 10% тиосульфатом натрия и затем насыщенным раствором соли. Органические слои сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют, получая остаток.

Хроматография остатка при элюировании смесью 9:1 гексан:EtOAc дает указанное в заголовке соединение.

Пример 8. 2-(3-(α -Фторбензил)фенил)-[1,3]диоксолан.

Смешивают (3-[1,3]диоксолан-2-илфенил)фенилметанол (2,3 г, 8,9 ммоль) и дихлорметан (50 мл). Смесь охлаждают до -78°C . Добавляют по каплям раствор трифторида (диэтиламино)серы (1,7 мл, 12,9 ммоль). Через 10 мин смесь гасят водой и экстрагируют дихлорметаном. Органические слои объединяют и промывают последовательно дистиллированной водой и насыщенным раствором соли и затем сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют, получая остаток. Хроматография остатка при элюировании смесью 7:3 гексан:EtOAc дает указанное в заголовке соединение.

Пример 9. 3-Нитродибензофуран.

Смешивают дибензофуран (20,0 г, 0,11 моль) и уксусную кислоту (80 мл) и нагревают до 65°C . Добавляют 98% азотную кислоту (20,0 г, 11,8 моль). Через 3 ч смесь охлаждают до комнатной температуры, получая твердое вещество. Твердое вещество отфильтровывают, промывают водой и сушат, получая указанное в заголовке соединение.

Пример 10. N-Дибензофуран-3-иламин.

Смешивают 3-нитродибензофуран (22,0 г, 0,1 ммоль) и никель Ренея (2,75 г) и этанол (365 мл) и фильтруют при комнатной температуре и 40 фунт/кв. дюйм (276 кПа). Через 18 ч смесь фильтруют и фильтрат концентрируют, получая остаток.

Хроматография остатка при элюировании смесью 9:1 гексан:EtOAc дает указанное в заголовке соединение.

Пример 11. 3-Бромдibenзофуран.

Смешивают N-дibenзофуран-3-иламин (2,0 г, 10,8 ммоль), воду (20 мл) и конц. бромистоводородную кислоту (6 мл) и охлаждают до 0°C. Добавляют раствор нитрита натрия (0,7 г, 10,8 ммоль) в воде (16 мл). Через 15 мин полученную выше смесь добавляют к смеси бромида меди (1,7 г, 12,3 ммоль) в воде (9,2 мл) и бромистоводородной кислоты (4 мл). Смесь нагревают до температуры окружающей среды. Спустя 18 ч добавляют воду и экстрагируют дихлорметаном. Органические слои объединяют и промывают последовательно дистиллированной водой и насыщенным раствором соли и затем сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют, получая остаток. Хроматография остатка при элюировании смесью 8:2 гексан:EtOAc дает указанное в заголовке соединение.

Пример 12. Дibenзофуран-3-карбальдегид.

Смешивают 3-бромдibenзофуран (0,5 г, 2,0 ммоль) и тетрагидрофуран (30 мл) и смесь охлаждают приблизительно до -78°C. Добавляют раствор трет-бутиллития, 1,6M раствор в гексане (2,2 мл, 3,0 ммоль), затем нагревают приблизительно до 0°C в течение 10 мин. Смесь охлаждают приблизительно до -78°C и добавляют диметилформамид (0,5 мл, 5,9 ммоль). Смесь нагревают до комнатной температуры, гасят водой и экстрагируют дихлорметаном. Органические слои объединяют и промывают последовательно дистиллированной водой и насыщенным раствором соли и затем сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют, получая остаток. Хроматография остатка при элюировании смесью 8:2 гексан:EtOAc дает указанное в заголовке соединение.

Пример 13. 3-(Гиазол-2-илокси)бензальдегид.

В запаянной трубке смешивают 2-бромгиазол (2,0 мл, 22,2 ммоль), 3-гидроксибензальдегид (1,8 г, 15,0 ммоль) и карбонат калия (2,1 г, 15,0 ммоль) в диметилформамиде (20 мл) и нагревают до 100°C. Спустя 48 ч смесь охлаждают, выливают в воду (150 мл) и экстрагируют эфиром. Органические слои объединяют и промывают последовательно дистиллированной водой и насыщенным раствором соли и затем сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют, получая остаток. Хроматография остатка при элюировании смесью 9:1 гексан:EtOAc дает указанное в заголовке соединение.

Пример 14. 6-Бром-1H-индол.

Смешивают бром-2-нитротолуол (5,0 г, 23,1 ммоль), диметилформамид (50 мл) и диметилацеталь ДМФ (9,0 мл, 69,4 ммоль) и пирролидин (2,0 мл, 23,1 ммоль) и смесь нагревают до 110°C. Спустя 3 ч смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют эфиром и промывают водой. Органические слои объединяют и концентрируют, получая остаток. Остаток объединяют с 80% водной уксусной кислотой (120 мл) и нагревают при 75°C.

Порциями добавляют цинковую пыль (13,1 г, 200,5 ммоль) и смесь нагревают до 85°C. Через 2 ч ее охлаждают и фильтруют. Фильтрат разбавляют эфиром, промывают водой, сушат (Na₂SO₄) и концентрируют, получая остаток. Хроматография остатка при элюировании смесью 9:1 гексан:EtOAc дает указанное в заголовке соединение.

По способу примера 14 получают следующее соединение: 4-бром-1H-индол.

Пример 15. 1H-Индол-6-карбальдегид.

Смешивают промытый гексаном гидрид калия (1,3 г, 10,7 ммоль) и эфир (20 мл). Смесь охлаждают приблизительно до 0°C и добавляют раствор 6-бром-1H-индола (2,1 г, 10,7 ммоль) в эфире (5 мл). Через 15 мин смесь охлаждают приблизительно до -78°C и добавляют раствор трет-бутиллития, 1,4M раствор в гексане (14,0 мл, 10,7 ммоль). Через 10 мин добавляют диметилформамид (1,7 мл, 20,0 ммоль) в эфире (5 мл). Смесь медленно нагревают до комнатной температуры и затем выливают в охлажденный льдом 1M раствор фосфорной кислоты и экстрагируют EtOAc. Органические слои объединяют и промывают последовательно дистиллированной водой и насыщенным раствором соли и затем сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют, получая остаток. Хроматография остатка при элюировании смесью 9:1 гексан:EtOAc дает указанное в заголовке соединение.

По способу примера 15 получают следующее соединение: 1H-индол-4-карбальдегид.

Пример 16. 1-Фенил-1H-индол-6-карбальдегид.

В запаянной трубке смешивают 1H-индол-6-карбальдегид (0,9 г, 6,2 ммоль), комплекс трифторметансульфат меди(I) (0,2 г, 0,3 ммоль), фенантролин (1,3 г, 6,2 ммоль), транс-дibenзилиденacetон (0,1 г, 0,3 ммоль), карбонат цезия (2,6 г, 7,9 ммоль) и иодбензол (1,6 мл, 14,3 ммоль) в ксилоле (40 мл). Смесь нагревают приблизительно при 110°C. Спустя 24 ч реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют дихлорметаном и насыщенным хлоридом аммония. Слои разделяют и водный слой экстрагируют дихлорметаном. Органические слои объединяют и промывают последовательно дистиллированной водой и насыщенным раствором соли и затем сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют, получая остаток. Хроматография остатка при элюировании смесью 8:2 гексан:EtOAc дает указанное в заголовке соединение.

По способу примера 16 получают следующее соединение: 1-фенил-1H-индол-4-карбальдегид.

Пример 17. 3-Фенилсульфанилбензальдегид.

Смешивают 2-(3-фенилсульфанилфенил)-[1,3]диоксолан (0,3 г, 1,1 ммоль) и ацетонитрил (8,0 мл) и к смеси добавляют раствор хлористоводородной кислоты (1N, 2,0 мл). Спустя 18 ч смесь концентрируют в вакууме для удаления большей части ацетонитрила, разбавляют водой и экстрагируют эфиром. Органические экстракты объединяют и промывают один раз насыщенным бикарбонатом натрия, затем насыщенным раствором соли. Органическую часть сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют, получая указанное в заголовке соединение.

По способу примера 17 получают следующие соединения:

- a) 3-бензолсульфонилбензальдегид;
- b) 3-п-толилсульфанилбензальдегид;
- c) 3-(п-тозил)бензальдегид;
- d) 3-бензиламинобензальдегид;
- e) 3-фениламинобензальдегид;
- f) 3-бензоилбензальдегид;
- g) 3-(α -фторбензил)бензальдегид;
- h) 3-(4-фторфенокси)бензальдегид;
- i) 3-(2-фторфенокси)бензальдегид;
- j) 3-(3-фторфенокси)бензальдегид;
- k) 3-(нафт-2-илокси)бензальдегид;
- l) 3-(нафт-1-илокси)бензальдегид;
- m) 3-(пиридин-3-иламино)бензальдегид;
- n) 3-(пиридин-4-иламино)бензальдегид;
- o) 3-(пиридин-2-иламино)бензальдегид и
- p) 3-(пиридин-2-илокси)бензальдегид.

Пример 18. 2-Нафт-2-илэтиламин.

Смешивают нафт-2-илацетонитрил (1,0 г, 6,0 ммоль) и гексагидрат хлорида никеля(II) (0,7 г, 3,0 ммоль) и тетрагидрофуран (30 мл). По каплям добавляют комплекс боран-тетрагидрофуран, 1M раствор в тетрагидрофуране (24,0 мл, 24,0 ммоль). Спустя 1 ч смесь упаривают, получая остаток. Хроматография остатка на силикагеле при элюировании смесью 8:2 $\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ + 2% NH_4OH дает указанное в заголовке соединение.

По способу примера 18 получают следующее соединение: 2-нафт-1-илэтиламин.

Пример 19. 5-Метансульфонилтриптамин.

В 300 мл смеси метанол/вода (1:1) смешивают 2-(3-хлорпропил)-1,3-диоксолан (6,69 г, 44,5 ммоль), гидрохлорид (4-метансульфонилфенил)гидразина (9,92 г, 44,5 ммоль) и Na_2HPO_4 (1,58 г, 11,1 ммоль) и смесь кипятят с обратным холодильником. Спустя 4,5 ч смесь охлаждают до комнатной температуры, затем упаривают до получения остатка. Остаток растворяют в 1N NaOH и экстрагируют дихлорметаном. Органические экстракты объединяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют, затем концентрируют, получая остаток. Хроматография остатка на силикагеле при элюировании смесью дихлорметан/2N NH_3 (метанол) (84/16) дает указанное в заголовке соединение в виде светло-коричневого твердого вещества: т.пл. 134-138°C, МС (АСПИ): m/e 239,1 (M+1). Анализ для $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: вычислено: С 55,44; Н 5,92; N 11,76; найдено: С 55,33; Н 5,97; N 11,48.

Пример 20. N-трет-Бутоксикарбонил-2-(6-хлор-1H-индол-3-ил)этиламин.

В диоксане (50 мл) смешивают ди-трет-бутилдикарбонат (1,2 г, 5,34 ммоль), 6-хлортриптамин (866,4 мг, 4,45 ммоль) и NaHCO_3 (598,2 мг). Смесью перемешивают при температуре окружающей среды. Спустя 15 ч смесь упаривают, получая остаток. Остаток распределяют между водой и дихлорметаном. Слои разделяют и водный слой экстрагируют дихлорметаном. Органические экстракты объединяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и затем упаривают, получая указанное в заголовке соединение в виде светло-желтого масла.

Пример 21А. N-Метил-2-(6-хлор-1H-индол-3-ил)этиламин.

Смешивают N-трет-бутоксикарбонил-2-(6-хлор-1H-индол-3-ил) этиламин (1,3 г, 4,41 ммоль) и безводный ТГФ (20 мл), смесь добавляют по каплям к охлажденной на ледяной бане суспензии LiAlH_4 (1,0 г, 26,5 ммоль) в безводном ТГФ (30 мл) и кипятят с обратным холодильником. Спустя 2 ч смесь охлаждают до комнатной температуры и перемешивают. Спустя 15 ч смесь гасят насыщенным Na_2SO_4 (100 мл/моль), перемешивают в течение 1 ч при температуре окружающей среды, затем фильтруют в вакууме. Осадок промывают ТГФ и фильтрат и промывную жидкость упаривают, получая остаток. Остаток хроматографируют на силикагеле при элюировании смесью дихлорметан/2N NH_3 (метанол) (84/16), получая указанное в заголовке соединение: МС (АСПИ): m/e 209,0 (M+1).

Пример 21В. 5-(4-Фторфенил)-1H-индол.

В толуоле (510 мл) смешивают 5-броминдол (5,00 г, 25,50 ммоль) и $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (1,47 г, 1,28 ммоль). Через 30 мин добавляют раствор 4-фторбензолбороновой кислоты (5,35 г, 38,26 ммоль) в этаноле (153 мл), затем добавляют насыщенный NaHCO_3 (255 мл). Смесью кипятят с обратным холодильником. Через 4 ч смесь охлаждают до температуры окружающей среды, выливают в насыщенный NaCl (250 мл) и органический слой отделяют. Водный слой экстрагируют этилацетатом. Органические экстракты объединя-

ют, промывают насыщенным раствором соли, сушат, затем упаривают до получения остатка. Хроматография остатка на силикагеле при элюировании смесью этилацетат/гексаны (10/90) дает указанное в заголовке соединение: т.пл. 84-89°C. МС (АСПИ): m/e 212,0 (M+1). Анализ для C₁₄H₁₀FN: вычислено: С 79,60; Н 4,77; N 6,63; найдено: С 79,33; Н 4,92; N 6,64.

По способу примера 21 получены следующие соединения:

а) 5-фенил-1Н-индол: т.пл. 71-74°C. МС (АСПИ): m/e 194,0 (M+1). Анализ для C₁₄H₁₁N: вычислено: С 87,01; Н 5,74; N 7,25; найдено: С 86,67; Н 5,82; N 7,31.

б) гидрохлорид 4-фенилфенетиламина: исключение способа: для получения конечного продукта проводили хроматографию остатка на силикагеле с использованием смеси дихлорметан/2N NH₃ (метанол) (90:10). HCl соль получали в этилацетате: МС (АСПИ): m/e 198,1 (M+1). Анализ для C₁₄H₁₆ClN: вычислено: С 71,94; Н 6,90; N 5,99; найдено: С 71,66; Н 6,90; N 5,94.

Пример 22. 7-Циано-1Н-индол.

В 1-метил-2-пирролидине (40 мл) смешивают 7-броминдол (4,72 г, 24,0 ммоль) и цианид меди (4,30 г, 48,1 ммоль) и смесь нагревают до 200°C. Через 2,5 ч смесь охлаждают до комнатной температуры, добавляют смесь вода-этилацетат (200 мл, 1/1), получая твердое вещество. Смесь фильтруют через целит, фильтрат экстрагируют этилацетатом, органические слои объединяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и упаривают в вакууме, получая остаток. Хроматография остатка на силикагеле при элюировании смесью гексаны:этилацетат (10:1) дает (1,87 г) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества: ¹H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆) 6,64-6,66 (м, 1H), 7,17 (т, 1H, J=7,6 Гц), 7,51-7,53 (м, 1H), 7,60-7,62 (м, 1H), 7,94 (д, 1H, J=8,0 H), 12,03 (шир., 1H).

Пример 23. 3-Формил-5-циано-1Н-индол.

Оксихлорид фосфора (11,76 г, 76,67 ммоль) добавляют по каплям к ДМФ (24,3 мл), поддерживая температуру ниже 10°C. Смесь нагревают до температуры окружающей среды и перемешивают в течение 15 мин при температуре окружающей среды. По каплям добавляют 5-цианоиндол (10,00 г, 70,34 ммоль) в виде раствора в ДМФ (30 мл), поддерживая температуру ниже 35°C. Через 1 ч реакционную смесь выливают в смесь лед/вода (300 мл) и затем при перемешивании добавляют 3N NaOH (54 мл). Медленно добавляют дополнительное количество 5N NaOH (19,7 мл) и затем смесь нагревают до 90°C в течение 1 мин и затем охлаждают до температуры окружающей среды, получая осадок. Осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат, получая указанное в заголовке соединение: т.пл. 248-250°C. МС (АСПИ): m/e 171,0 (M+1). Анализ для C₁₀H₆N₂O: вычислено: С 70,58; Н 3,55; N 16,46; найдено: С 70,41; Н 3,53; N 16,33.

По способу примера 23 получают следующие соединения:

а) 3-формил-5-(4-фторфенил)-1Н-индол; т.пл. 215-217°C. МС (АСПИ): m/e 239,1 (M+1). Анализ для C₁₅H₁₀FNO: вычислено: С 75,30; Н 4,21; N 5,85; найдено: С 74,94; Н 4,17; N 5,84;

б) 3-формил-5-фенил-1Н-индол; т.пл. >250°C. МС (АСПИ): m/e 222,1 (M+1). Анализ для C₁₅H₁₁NO: вычислено: С 81,43; Н 5,01; N 6,33; найдено: С 81,04; Н 5,05; N 6,36;

в) 3-формил-6-метил-1Н-индол; т.пл. 178-180°C. МС (АСПИ): m/e 159,9 (M+1). Анализ для C₁₀H₉NO: вычислено: С 75,45; Н 5,70; N 8,80; найдено: С 75,60; Н 5,78; N 8,97;

г) 3-формил-6-циано-1Н-индол; т.пл. 246°C. МС (АСПИ): m/e 171,0 (M+1). Анализ для C₁₀H₆N₂O: вычислено: С 70,58; Н 3,55; N 16,46; найдено: С 70,51; Н 3,59; N 16,40;

е) 3-формил-6-трифторметокси-1Н-индол; т.пл. 189-192°C. МС (АСПИ): m/e 230,0 (M+1). Анализ для C₁₀H₆F₃NO₂: вычислено: С 52,41; Н 2,64; N 6,11; найдено: С 52,31; Н 2,61; N 6,09;

ф) 3-формил-7-циано-1Н-индол; ¹H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆) δ 7,41 (т, 1H, J=7,6 Гц), 7,80-7,82 (м, 1H), 8,42-8,50 (м, 2H), 10,02 (с, 1H), 13,06 (шир., 1H);

г) 3-формил-6-бром-1Н-индол; т.пл. 197-200°C. Анализ для C₉H₆BrNO: вычислено: С 48,25; Н 2,70; N 6,25; найдено: С 47,87; Н 2,68; N 6,17;

г) 3-формил-7-фтор-1Н-индол; т.пл. 211-214°C. МС (АСПИ): m/e 163,9 (M+1). Анализ для C₉H₆FNO: вычислено: С 66,26; Н 3,71; N 8,59; найдено: С 66,12; Н 3,67; N 8,56.

Пример 25. 3-(2-Нитровинил)-5-циано-1Н-индол.

Смешивают 3-формил-5-циано-1Н-индол (10,60 г, 63,32 ммоль) и раствор ацетата аммония (10,60 г) в нитрометане (660 мл) и смесь нагревают до 90°C. Через 2 ч смесь охлаждают до температуры окружающей среды, получая осадок. Осадок отфильтровывают, промывают смесью 1:1 MeOH/вода (500 мл) и сушат, получая указанное в заголовке соединение: 247-251°C. МС (АСПИ): m/e 214,0 (M+1).

По способу примера 25 получают следующие соединения:

а) 3-(2-нитровинил)-5-(4-фторфенил)-1Н-индол; т.пл. 217-220°C. МС (АСПИ): m/e 282,2 (M+1). Анализ для C₁₅H₁₀FN₂O₂: вычислено: С 68,08; Н 3,93; N 9,92; найдено: С 67,73; Н 3,92; N 9,73;

б) 3-(2-нитровинил)-5-фенил-1Н-индол; МС (АСПИ): m/e 265,1 (M+1);

в) 3-(2-нитровинил)-6-метил-1Н-индол; МС (АСПИ): m/e 203,1 (M+1);

г) 3-(2-нитровинил)-6-циано-1Н-индол; т.пл.>250°C. МС (АСПИ): m/e 212,0 (M-1). Анализ для C₁₁H₇FN₃O₂: вычислено: С 61,97; Н 3,31; N 19,71; найдено: С 62,09; Н 3,34; N 20,06;

е) 3-(2-нитровинил)-6-трифторметокси-1Н-индол; т.пл. 139-143°C. МС (АСПИ): m/e 273,0 (M+1);

f) 3-(2-нитрофенил)-6-фенокси-1H-индол: ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) 12,1 (с, 1H), 8,38-8,34 (д, 1H), 8,20-8,19 (м, 1H), 8,01-7,97 (м, 2H), 7,39-7,35 (м, 2H), 7,14-7,07 (м, 2H), 7,02-7,00 (м, 2H), 6,95-6,92 (м, 1H);

g) 3-(2-нитровинил)-5-(пиридин-3-илокси)-1H-индол: ISMS 282 (M+1); ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) 9,5 (шир.с, 1H), 8,36-8,32 (м, 2H), 8,26-8,24 (м, 2H), 7,98-7,95 (м, 1H), 7,79-7,78 (м, 1H), 7,55-7,53 (м, 1H), 7,34-7,31 (м, 1H), 7,27-7,24 (м, 1H), 7,02-7,00 (м, 1H);

h) 3-(2-нитровинил)-7-циано-1H-индол: ^1H -ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 7,36 (т, 1H, J=7,7 Гц), 7,76 (д, 1H, J=7,2 Гц), 8,09-8,14 (м, 1H), 8,36-8,46 (м, 3H); МС (электрораспыление), m/e: 212,1 (M-1);

i) 3-(2-нитровинил)-6-бром-1H-индол; т.пл. 210°C, разл. Анализ для $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{BrN}_2\text{O}_2$: вычислено: С 44,97; Н 2,64; N 10,49; найдено: С 44,62; Н 2,70; N 10,49;

j) 3-(2-нитровинил)-7-фтор-1H-индол; т.пл. 176-180°C. МС (АСПИ): m/e 207,1 (M+1). Анализ для $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{FN}_2\text{O}_2$: вычислено: С 58,26; Н 3,42; N 13,59; найдено: С 58,01; Н 3,31; N 13,26.

Пример 26. 3-(2-Нитроэтил)-5-циано-1H-индол.

Боргидрид натрия (25,65 г, 678 ммоль) добавляют к охлажденному на ледяной бане раствору 3-(2-нитровинил)-5-циано-1H-индола (12,68 г, 59,5 ммоль) в смеси 1:1 MeOH/ДМФ (600 мл). Через 1,5 ч добавляют насыщенный раствор соли (600 мл), затем рН доводят до приблизительно 7, используя 5N HCl. Смесь упаривают при пониженном давлении для удаления метанола и затем экстрагируют дихлорметаном. Органические экстракты объединяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат (Na_2SO_4), затем упаривают до получения остатка. Хроматография остатка на силикагеле при элюировании дихлорметаном дает, после упаривания, указанное в заголовке соединение в виде бесцветных призм: т.пл. 132-136°C. МС (АСПИ): m/e 215,0 (M+1). Анализ для $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2$: вычислено: С 61,39; Н 4,22; N 19,52; найдено: С 61,09; Н 4,10; N 19,16.

По способу примера 26 получают следующее соединение: а) 3-(2-нитроэтил)-7-циано-1H-индол; ^1H -ЯМР (300МГц, ДМСО- d_6) 3,39 (т, 2H, J=6,9 Гц), 4,87 (т, 2H, J=7,0 Гц), 7,17 (т, 1H, J=7,4 Гц), 7,38 (м, 1H), 7,63 (д, 1H, J=7,4 Гц), 7,99 (д, 1H, J=7,9 Гц), 11,96 (шир., 1H), МС (электрораспыление), m/e: 214,1 (M-1).

Пример 27. 5-Цианотриптамин.

Порошок цинка (16,22 г, 248,1 ммоль) четырьмя порциями добавляют к 2N HCl (300,0 мл). В виде раствора в метаноле (300,0 мл) добавляют 3-(2-нитроэтил)-5-циано-1H-индол (2,25 г, 10,5 ммоль) и смесь кипятят с обратным холодильником. Через 2,5 ч смесь охлаждают до температуры окружающей среды и рН доводят до 11, используя 5N NaOH, фильтруют через целит, промывают водой, затем фильтрат экстрагируют дихлорметаном. Органические экстракты объединяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат (Na_2SO_4), затем упаривают, получая указанное в заголовке соединение: т.пл. 102-105°C, МС (АСПИ): m/e 186,1 (M+1). Анализ для $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3$: вычислено: С 71,33; Н 5,99; N 22,69; найдено: С 71,03; Н 5,91; N 22,64.

По способу примера 27 получают следующее соединение: а) 3-(2-аминоэтил)-7-циано-1H-индол; ^1H -ЯМР (300МГц, ДМСО- d_6) 2,76-2,82 (м, 4H), 7,15 (т, 1H, J=7,6 Гц), 7,31 (с, 1H), 7,58 (д, 1H, J=7,4 Гц), 7,91-7,94 (м, 1H), 11,80 (шир., 1H); МС (электрораспыление), m/e: 186,1 (M+1), 184,1 (M-1).

По способу примера 27 получают следующее соединение: а) 6-бромтриптамин; т.пл. 114-116°C. Анализ для $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{BrN}_2$: вычислено: С, 50,23; Н, 4,64; N, 11,72; найдено: С, 49,96; Н, 4,49; N, 11,47.

Пример 28. N-трет-Бутоксикарбонил-2-(5-циано-1H-индол-3-ил)этиламин.

Смешивают ди-трет-бутилдикарбонат и раствор 5-цианотриптамина (1,33 г, 7,15 ммоль) и 2N NaOH (4,2 мл) в ТГФ (60 мл). После выдерживания в течение 3 ч при температуре окружающей среды смесь упаривают до образования остатка. Остаток растворяют в воде и раствор экстрагируют дихлорметаном. Органические экстракты объединяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат (Na_2SO_4) и выпаривают до образования остатка. Хроматография остатка на силикагеле при элюировании смесью дихлорметан/2N NH_3 (метанол) (97/3) дает указанное в заголовке соединение: т.пл. 129-132°C. МС (АСПИ) : m/e 286,2 (M+1). Анализ для $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$: вычислено: С, 67,35; Н, 6,71; N, 14,73; найдено: С, 67,16; Н, 6,68; N, 14,46.

По способу примера 28 получают следующее соединение а) N-трет-бутоксикарбонил-2-(6-циано-1H-индол-3-ил)этиламин.

Пример 29. N-трет-Бутоксикарбонил-2-(5-амидо-1H-индол-3-ил)этиламин.

Смешивают воду (64,0 мл) и NaOH (8,53 г) и смесь охлаждают приблизительно до 5°C на ледяной бане. Затем к охлажденному раствору добавляют раствор N-трет-бутоксикарбонил-2-(5-циано-1H-индол-3-ил)этиламина (1,85 г, 6,50 ммоль) в этаноле (128,0 мл).

При поддержании температуры ниже 5°C по каплям добавляют 30% пероксид (6,4 мл). Спустя 30 мин смесь нагревают до температуры окружающей среды. Спустя 22 ч избыточный пероксид разлагают добавлением 20% раствора бисульфита натрия (45,0 мл) при перемешивании. Через 30 мин смесь упаривают при пониженном давлении для удаления этанола и экстрагируют образовавшийся водный раствор этилацетатом. Органические экстракты объединяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат (Na_2SO_4), затем упаривают, получая остаток. Хроматография остатка на силикагеле при элюировании смесью дихлорметан/2N NH_3 (метанол) (96/4) дает после упаривания указанное в заголовке соединение: т.пл. 65-68°C. МС (АСПИ): m/e 304,2 (M+1). Анализ для $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$: вычислено: С 63,35; Н 6,98; N 13,85; найдено: С 63,26; Н 6,99; N 13,71.

По способу примера 28 получают следующее соединение: а) N-трет-бутоксикарбонил-2-(6-амидо-1Н-индол-3-ил)этиламин: МС (АСПИ): m/e 302,3 (M-1).

Пример 30. 5-Амидотриптамин.

N-трет-Бутоксикарбонил-2-(5-амидо-1Н-индол-3-ил)этиламин (1,83 г, 6,04 ммоль) растворяют в диоксане (25,0 мл). По каплям добавляют 4М HCl в диоксане (7,5 мл). Через 18 ч твердое вещество отфильтровывают и промывают диэтиловым эфиром, получая после сушки указанное в заголовке соединение в виде гидрохлорида: т.пл. 192-195°C. МС (АСПИ): m/e 202,0 (M+1).

По способу примера 30 получают следующее соединение: а) 6-амидотриптамин: т.пл. 169-173°C. МС (АСПИ): m/e 204,1 (M+1).

Пример 32. 5-(4-Фторфенил)триптамин.

Смешивают LiAlH₄ (2,66 г, 70,17 ммоль) и безводный ТГФ (70,0 мл) и суспензию охлаждают на ледяной бане. По каплям добавляют 5-(4-фторфенил)-3-(2-нитровинил)-1Н-индол (3,30 г, 11,69 ммоль) в безводном ТГФ (30,0 мл). Смесь кипятят с обратным холодильником. Через 1 ч смесь охлаждают до температуры окружающей среды и перемешивают. Спустя 15 ч гасят насыщенным Na₂SO₄ (100 мл/моль) и перемешивают при температуре окружающей среды. Через 1 ч фильтруют, осадок промывают ТГФ и фильтрат выпаривают до образования остатка. Хроматография остатка на силикагеле при элюировании смесью дихлорметан/2N NH₃ (метанол) (80/20) дает указанное в заголовке соединение. Соль HCl получают в диэтиловом эфире: т.пл. >250°C. МС (АСПИ): m/e 255,0 (M+1). Анализ для C₁₆H₁₆ClFN₂: вычислено: С 66,09; Н 5,55; N 9,53; найдено: С 65,78; Н 5,48; N 9,58.

По способу примера 32 получают следующие соединения:

а) 5-фенилтриптамин; т.пл. 244-246°C. МС (АСПИ): m/e 237,1 (M+1). Анализ для C₁₆H₁₇ClN₂: вычислено: С 70,45; Н 6,28; N 10,27; найдено: С 70,75; Н 6,33; N 10,27 (выделено в виде гидрохлорида);

б) 6-метилтриптамин; т.пл. 139-141°C. МС (АСПИ): m/e 175,0 (M+1). Анализ для C₁₁H₁₄N₂: вычислено: С 75,82; Н 8,10; N 16,08; найдено: С 76,05; Н 8,26; N 16,12;

с) 6-трифторметокситриптамин; МС (АСПИ): m/e 245,0 (M+1). Анализ для C₁₁H₁₁F₃N₂O: вычислено: С 54,10; Н 4,54; N 11,47; найдено: С 53,92; Н 4,50; N 11,06;

д) 7-Фтортриптамин; МС (АСПИ): m/e 179,0 (M+1). Анализ для C₁₀H₁₁FN₂: вычислено: С 67,40; Н 6,22; N 15,72; найдено: С 67,06; Н 6,11; N 15,48.

Пример 33. 6-Этоксикарбонил-1Н-индол.

6-Карбокси-1Н-индол смешивают с этанолом (110 мл) и охлаждают до 5°C. При поддержании температуры ниже 10°C по каплям добавляют концентрированную H₂SO₄ (96%, 11,08 мл). Смесь кипятят с обратным холодильником. Через 4 ч смесь охлаждают и выливают на смесь лед/вода, pH доводят до приблизительно 9 и экстрагируют этилацетатом. Органические экстракты объединяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат (Na₂SO₄), затем концентрируют до образования остатка. Хроматография остатка на силикагеле при элюировании хлороформом дает, после упаривания, указанное в заголовке соединение: т.пл. 72-75°C. МС (АСПИ): m/e 189,9 (M+1).

Пример 34. 3-(2-Нитровинил)-6-этоксикарбонил-1Н-индол.

1-Диметиламино-2-нитроэтилен (1,93 г, 16,58 ммоль) смешивают с ТФУ (10,0 мл) и перемешивают до растворения. Добавляют 6-этоксикарбонил-1Н-индол (3,14 г, 16,58 ммоль) и перемешивают при температуре окружающей среды. Через 1 ч реакционную смесь выливают в смесь лед/вода, экстрагируют этилацетат, затем упаривают до образования остатка. Остаток перемешивают в нагретом этаноле, охлаждают до температуры окружающей среды, затем фильтруют и сушат, получая указанное в заголовке соединение в виде темно-желтого порошка: т.пл. 241°C. МС (АСПИ): m/e 261,1 (M+1). Анализ для C₁₃H₁₂N₂O₄: вычислено: С 60,00; Н 4,65; N 10,76; найдено: С 59,99; Н 4,63; N 10,59.

Пример 35. 3-(2-Нитроэтил)-6-этоксикарбонил-1Н-индол.

В 100 мл смеси ТГФ/метанол (9:1) смешивают 3-(2-Нитровинил)-6-этоксикарбонил-1Н-индол (4,0 г, 15,37 ммоль) и NaBH₄ (726,7 мг, 19,21 ммоль) и смесь перемешивают при температуре окружающей среды. Через 1,5 ч смесь концентрируют до образования остатка. Остаток распределяют между насыщенным раствором соли и этилацетатом, промывают насыщенным раствором соли, органические слои объединяют, сушат (Na₂SO₄), затем упаривают, получая указанное в заголовке соединение в виде желтого порошка: т.пл. 124-127°C. МС (АСПИ): m/e 263,0 (M+1). Анализ для C₁₃H₁₄N₂O₄: вычислено: С 59,54; Н 5,38; N 10,68; найдено: С 59,40; Н 5,36; N 10,53.

По способу примера 35 получают следующие соединения:

а) 3-(2-нитроэтил)-6-циано-1Н-индол: m/e 214,1 (M-1). Анализ для C₁₁H₉N₃O₂: вычислено: С 61,39; Н 4,22; N 19,52; найдено: С 61,06; Н 4,09; N 19,19;

б) 3-(2-нитроэтил)-6-бром-1Н-индол;

с) 3-(2-нитроэтил)-6-метансульфонил-1Н-индол; т.пл. 162-164°C. МС (АСПИ): m/e 269,1 (M+1);

д) 3-(2-нитроэтил)-6-бензолсульфонил-1Н-индол (исключение в способе: использовали 75 мл ТГФ).

Пример 36. 6-Этоксикарбонилтриптамин.

Смешивают Pt₂O (440 мг) и раствор 3-(2-нитроэтил)-6-этоксикарбонил-1Н-индола (3,55 г, 13,54 ммоль) в этилацетате (100 мл). Гидрирование проводят при 60 фунт/кв. дюйм (410 кПа) при температуре окружающей среды. Через 4 ч смесь фильтруют через целит и фильтрат концентрируют до образования

остатка. Хроматография остатка на силикагеле при элюировании смесью дихлорметан/2N NH₃ (метанол) (85/15), дает, после упаривания, указанное в заголовке соединение в виде не совсем белого порошка: т.пл. 127-131°C. МС (АСПИ): m/e 233,0 (M+1). Анализ для C₁₃H₁₆N₂O₂: вычислено: С 67,22; Н 6,94; N 12,06; найдено: С 66,87; Н 6,86; N 11,86.

По способу примера 36 получают следующие соединения:

а) 6-цианотриптамин: т.пл. 144-147°C. МС (АСПИ): m/e 186,0 (M+1). Анализ для C₁₁H₁₁N₃: вычислено: С 71,33; Н 5,99; N 22,69; найдено: С 71,10; Н 5,89; N 22,38;

б) 6-метансульфонилтриптамин: т.пл. 149-153°C. МС (АСПИ): m/e 239,1 (M+1). Анализ для C₁₁H₁₄N₂O₂S: вычислено: С 55,44; Н 5,92; N 11,76; найдено: С 55,12; Н 5,82; N 11,97;

с) 6-бензолсульфонилтриптамин: т.пл. 169-172°C. МС (АСПИ): m/e 301,0 (M+1).

Пример 38. 6-Трифторметокси-1Н-индол.

Смешивают 1-метил-4-трифторметоксибензол (5,44 г, 30,87 ммоль) и H₂SO₄ (96%, 30,9 мл). Смесью охлаждают приблизительно до 0°C. Добавляют по каплям дымящую HNO₃ (2,06 г, 32,72 ммоль), поддерживая температуру ниже 10°C. Когда добавление завершено, смесь нагревают до температуры окружающей среды. Через 2,5 ч смесь выливают на смесь лед/вода, экстрагируют дихлорметаном. Органические экстракты объединяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат (N₂SO₄), затем концентрируют до образования остатка. Хроматография остатка на силикагеле при элюировании смесью гексаны/этилацетат (75/25) дает, после упаривания, 1-метил-2-нитро-4-трифторметоксибензол: МС (АСПИ): m/e 220,1 (M-1).

Смешивают 1-метил-2-нитро-4-трифторметоксибензол (3,73 г, 16,86 ммоль), пирролидин (1,32 г, 18,55 ммоль), диметилацеталь N,N-диметилформамида (6,03 г, 50,58 ммоль) и безводный ДМФ (35 мл). Смесью нагревают приблизительно до 105°C. Через 19 ч удаляют ДМФ при пониженном давлении, получая маслянистый остаток. Остаток смешивают с этилацетатом, промывают насыщенным раствором соли, сушат (Na₂SO₄), затем концентрируют, получая N,N-диметил-2-(2-нитро-4-трифторметоксифенил)виниламин.

Смешивают N,N-диметил-2-(2-нитро-4-трифторметоксифенил)виниламин (4,64 г, 16,8 ммоль) и никель Ренея (900 мг) в этаноле (100 мл). Гидрирование проводят, при 60 фунт/кв. дюйм (410 кПа) и температуре окружающей среды. Спустя 18 ч смесь фильтруют через целит, фильтрат концентрируют до образования остатка и хроматографируют на силикагеле при элюировании смесью гексаны/этилацетат (30/70), получая, после упаривания, указанное в заголовке соединение в виде не совсем белого порошка: т.пл. 59°C. МС (АСПИ): m/e 200,0 (M-1).

Пример 39. 2-Фенилфенетиламин.

Смешивают 2-фенилфенилацетонитрил (4,69 г, 24,26 ммоль) и диэтиловый эфир (10 мл) и по каплям добавляют к охлажденному (-10°C) раствору LiAlH₄ (2,76 г, 72,81 ммоль) в диэтиловом эфире (100 мл). Смесью нагревают до температуры окружающей среды. Спустя 2 ч смесь гасят насыщенным сульфатом натрия (100 мл/моль). Фильтруют для удаления осадка, фильтрат сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют до образования остатка. Остаток хроматографируют на силикагеле при элюировании смесью дихлорметан/2N NH₃ (метанол) (95/5), получая указанное в заголовке соединение в виде желтого масла. Соль HCl получают в диэтиловом эфире: т.пл. 197-199°C. МС (АСПИ): m/e 198,1 (M+1). Анализ для C₁₄H₁₆ClN: вычислено: С 71,94; Н 6,90; N 5,99; найдено: С 72,15; Н 6,84; N 6,09.

Пример 40. 7-Хлор-1Н-индол.

По способу J. Med. Chem. 1990, 33, 2777, 2-хлоранилин (5,8 г, 45,45 ммоль) в безводном толуоле (80 мл) добавляют по каплям к холодному 1M раствору BCl₃ (50 мл) в дихлорметане. После добавления реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 10 мин. Через 10 мин при 0°C добавляют хлорацетонитрил (13,72 г, 11,53 мл, 181,8 ммоль, 4 экв.) и трихлорид алюминия (6,67 г, 50 ммоль, 1,1 экв.) в виде 5 равных порций на протяжении 45 мин и затем смесь кипятят с обратным холодильником (~65°C). Спустя 6 ч смесь охлаждают до комнатной температуры. Через 16 ч реакционную смесь охлаждают на ледяной бане и добавляют 2N HCl (61,4 мл) и затем реакционную смесь кипятят с обратным холодильником. Через 45 мин смесь охлаждают на ледяной бане, нейтрализуют кислоту 2N NaOH, поддерживая температуру реакционной смеси ниже 15°C, до тех пор, пока pH не установится приблизительно 5. Реакционную смесь переносят в делительную воронку и удаляют органический слой. Водный слой экстрагируют дихлорметаном (2 x 200 мл). Органические слои объединяют, сушат над MgSO₄, фильтруют и растворитель удаляют в вакууме, получая 1-(2-амино-3-хлорфенил)-2-хлорэтанон, который можно использовать без дополнительной очистки.

1-(2-Амино-3-хлорфенил)-2-хлорэтанон (7,0 г, 34,30 ммоль) растворяют в 10% водном 1,4-диоксане (75 мл). Осторожно добавляют NaBH₄ (2,6 г, 68,6 ммоль, 2 экв.) в виде твердого вещества. Смесью кипятят с обратным холодильником. Спустя 4 ч смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют водой (300 мл) и экстрагируют дихлорметаном (2 x 200 мл). Органические слои объединяют, сушат над MgSO₄, фильтруют и растворитель удаляют в вакууме, получая в колбе светло-коричневое масло. Очистка масла ВЭЖХ (силикагель, подвижная фаза: от 100% гексана до 50% EtOAc в гексанах в течение 50 мин), дает указанное в заголовке соединение в виде коричневого масла: ¹H-ЯМР (300МГц, d₆-DMCO-d₆): 5,16 (м, 1H), 5,39 (д, 1H), 5,70 (шир.с, 1H), 6,59 (т, 1H), 7,09 (м, 2H); МС (ES⁺): m/z 154, 152 (M+H)⁺.

По способу примера 40 получают следующее соединение: а) 5-бром-7-этил-1Н-индол: $^1\text{H-NMR}$ (300МГц, d_6 -DMCO- d_6): 1,25 (т, 3H), 2,85 (м, 2H), 6,41 (м, 1H), 7,02 (м, 1H), 7,36 (м, 1H), 7,55 (м, 1H), 11,28 (шир.с, 1H); MS(ES $^+$): m/z 224, 226 (M+H) $^+$ Анализ для C₁₀H₁₀BrN: вычислено: C 53,60; H 4,50; N 6,25; найдено: C 53,50; H 4,34; N 6,22.

Пример 42. 6-Трифторметил-1Н-индол.

Смешивают 2-бром-5-трифторметилфениламин (27,06 г, 112,74 ммоль) и 200 мл пиридина. Смесь охлаждают на ледяной бане и добавляют этилхлорформат (18,35 г, 169,11 мл, 1,5 экв.). После завершения добавления реакционной смеси дают возможность постепенно нагреться до комнатной температуры. Через 18 ч смесь упаривают в вакууме, получая остаток. Остаток растворяют в смеси Et₂O/вода и переносят в делительную воронку. Слои разделяют и водный слой экстрагируют Et₂O (2 x 300 мл), органические слои объединяют, сушат над MgSO₄, фильтруют и упаривают в вакууме, получая этиловый эфир N-(2-бром-5-трифторметилфенил)карбаминовой кислоты, который можно использовать без дальнейшей очистки.

По методике, описанной в J. Org. Chem. 1997, 62, 6507, смешивают этиловый эфир N-(2-бром-5-трифторметилфенил)карбаминовой кислоты (34,33 г, 110 ммоль), триэтиламин (300 мл), дихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II) (5,4 г, 7,7 ммоль) и иодид меди(I) (1,47 г, 7,7 ммоль). Из колбы с темным раствором откачивают воздух и два раза заполняют ее N₂ и быстро добавляют (триметилсил)ацетилен (16,21 г, 165 ммоль, 23,32 мл) при энергичном перемешивании. Смесь нагревают до 80°C. Когда ТСХ показывает отсутствие исходного вещества, добавляют воду и Et₂O, смесь фильтруют через целит и фильтрат упаривают в вакууме, получая остаток. Остаток разбавляют водой и экстрагируют Et₂O, органические слои объединяют и упаривают, получая темно-коричневое масло. Масло абсорбируют на силикагеле и загружают на короткую колонку силикагеля, уравновешенного 100% гексанами. Колонку промывают 100% гексанами (2 мл) и продукт элюируют 1% EtOAc в гексанах. Объединяют фракции, содержащие продукт, и удаляют растворитель, получая 5-трифторметил-2-триметилсиланилэтинилфениламин в виде красно-коричневого масла. MS (IS): m/z 330 (M+H) $^+$.

Осторожно к EtOH (200 мл) добавляют NaN (10,83 г, 60% в масле, 270,8 ммоль, 4 экв.). После охлаждения добавляют раствор 5-трифторметил-2-триметилсиланилэтинилфениламина (22,3 г, 67,7 ммоль) в EtOH (400 мл) при энергичном перемешивании. Спустя 2 ч смесь кипятят с обратным холодильником. Спустя 4 ч смесь упаривают в вакууме для удаления EtOH и полученный остаток разбавляют водой и экстрагируют Et₂O. Органические слои объединяют и промывают насыщенным раствором соли, сушат над MgSO₄, фильтруют и упаривают, получая темное масло. Масло абсорбируют на силикагеле и загружают на короткую колонку силикагеля. Элюируют 20% EtOAc в гексанах. Фракции, содержащие продукт, объединяют и растворитель удаляют, получая темно-коричневое масло. Масло далее очищают ВЭЖХ (колонка с силикагелем) с использованием градиента от 1% Et₂O в гексанах до 15% Et₂O в гексанах. Фракции, содержащие продукт, объединяют и растворитель удаляют, получая указанное в заголовке соединения в виде оранжевого твердого вещества: $^1\text{H-NMR}$ (300МГц, d_6 -DMCO- d_6): 6,58 (м, 1H), 7,28 (м, 1H), 7,61 (т, 1H), 7,74 (м, 2H), 11,51 (шир.с, 1H); MS(EI $^+$): m/z 185 (M $^+$).

По способу примера 42 получают следующее соединение: а) 5-изопропил-1Н-индол: MS (ES $^+$): m/z 160 (M+H) $^+$; (ES $^-$): m/z 158 (M-H) $^-$.

Пример 44. 6-Фтор-5-метокси-1Н-индол.

Дымящую азотную кислоту (24 мл) растворяют в концентрированной H₂SO₄ в круглодонной колбе. При энергичном перемешивании с помощью пипетки по каплям добавляют 3,4-дифторбромбензол (20 г, 104 ммоль). После добавления реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч, выливают реакционную смесь в ледяную воду и экстрагируют Et₂O (2 x 250 мл), органические слои объединяют, сушат над MgSO₄, фильтруют и растворитель удаляют, получая 1-бром-4,5-дифтор-2-нитробензол в виде светло-желтого масла.

1-Бром-4,5-дифтор-2-нитробензол (24 г, 100 ммоль) добавляют к раствору метоксида натрия (1,2 экв.) в MeOH. После добавления реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2,5 ч. Растворитель удаляют в вакууме и остаток разбавляют водой и экстрагируют Et₂O (2 x 250 мл). Органические слои объединяют, сушат над MgSO₄, фильтруют и растворитель удаляют в вакууме, получая 1-бром-4-фтор-5-метокси-2-нитробензол в виде желтого твердого вещества: $^1\text{H-NMR}$ (300МГц, CDCl₃): 3,99 (с, 3H), 7,26 (м, 1H), 7,83 (д, 1H); MS(FD $^+$): m/z 249,251 (M $^+$); Анализ для C₇H₅BrFNO₃: вычислено: C 33,63; H 2,02; N 5,60; найдено: C 33,79; H 1,98; N 5,62.

Смешивают 1-бром-4-фтор-5-метокси-2-нитробензол (20,5 г, 82 ммоль) с Pt на угле (сульфидированная) в ТГФ (600 мл) и гидрируют при 60 фунт/кв. дюйм (414 кПа) на протяжении 4 ч. Реакционную смесь фильтруют через целит для удаления катализатора и растворитель удаляют, получая 2-бром-5-фтор-4-метоксанилин в виде коричневого твердого вещества, которое можно использовать без дальнейшей очистки.

С использованием 2-бром-5-фтор-4-метоксанилина по способу примера 42 получают этиловый эфир N-(2-бром-5-фтор-4-метоксифенил)карбаминовой кислоты в виде коричневого твердого вещества: $^1\text{H-NMR}$ (300МГц, CDCl₃): 1,33 (т, 3H), 3,85 (с, 3H), 4,23 (кв, 2H), 7,09 (д, 1H), 7,97 (шир.д, 1H); MS(FD $^+$): m/z 291, 293 (M $^+$); этиловый эфир N-(5-фтор-4-метокси-2-триметилсиланилэтинилфенил)карбаминовой

кислоты в виде желтого твердого вещества: МС(ES+) m/z 310 (M+H)⁺; (ES-): m/z 308 (M-H)⁻; и указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества: ¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃) : 3,93 (с, 3H), 6,48 (м, 1H), 7,15 (м, 3H), 8,11 (шир.с, 1H); МС(ES+): m/z 166 (M+H)⁺; (ES-): m/z 164 (M-H)⁻; Анализ для C₉H₈FNO: вычислено: С, 65,45; Н, 4,88; N, 8,48; найдено: С, 65,17; Н, 4,97; N, 8,70.

Пример 45. 5,6-Дифтор-1H-индол.

С использованием способа 42 получают 2-бром-4,5-дифторанилин, который дает этиловый эфир N-(2-бром-4,5-дифторфенил)карбаминовой кислоты; который дает этиловый эфир (4,5-дифтор-2-триметилсиланилэтилфенил)карбаминовой кислоты; который дает указанное в заголовке соединение в виде оранжевого твердого вещества: ¹H-ЯМР (300МГц, d₆-DMCO-d₆): 6,43 (м, 1H), 7,38 (м, 2H), 7,50 (м, 1H), 11,25 (шир.с, 1H); МС(ES-): m/z 152 (M-H)⁻; Анализ для C₈H₅F₂N: вычислено: С 62,75; Н 3,29; N 9,15; найдено: С 62,41; Н 3,12; N 8,98.

Пример 46. 5-Трифторметокси-1H-индол.

Используя способ примера 42 и 2-бром-4-(трифторметокси)анилин, получают этиловый эфир N-(2-бром-4-трифторметоксифенил)карбаминовой кислоты: ¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃): 1,34 (т, 3H), 4,25 (м, 2H), 7,19 (м, 1H), 7,41 (м, 1H), 8,20 (д, 1H); МС(ES-): m/z 326, 328 (M-H)⁻; Анализ для C₁₀H₉BrF₃NO₂: вычислено: С 36,6096; Н 2,7650; N 4,2692; найдено: С 36,50; Н 2,67; N 3,97; который дает этиловый эфир N-(4-трифторметокси-2-триметилсиланилэтилфенил)карбаминовой кислоты; который дает указанное в заголовке соединение в виде желтого масла: МС (ES-): m/z (M-H)⁻.

Пример 47. 4-Фенил-1H-индол.

С использованием способа Carrera and Sheppard, Synlett. 1994, 93-94 из 4-броминдола получают указанное в заголовке соединение: ¹H-ЯМР (300МГц, d₆-DMCO-d₆): 6,56 (м, 1H), 7,08 (м, 1H), 7,17 (м, 1H), 7,43 (м, 5H), 7,67 (м, 2H), 11,27 (шир.с, 1H); МС(ES+): m/z 194 (M+H)⁺ (ES-): m/z 192 (M-H)⁻.

Пример 48. (2-Нитро-5-трифторметилфенил)ацетонитрил.

По способу Liebigs Ann. Chem. 1988, 203-208 с использованием 4-нитробензотрифторида (15 г, 78,49 ммоль) получают указанное в заголовке соединение: МС(ES-): m/z 229 (M-H)⁻.

Пример 49. 5-Трифформетил-1H-индол.

По способу Liebigs Ann. Chem. 1988, 203-208 с использованием (2-нитро-5-трифформетилфенил)ацетонитрила получают указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества: ¹H-ЯМР (300МГц, d₆-DMCO-d₆): 6,60 (м, 1H), 7,36 (м, 1H), 7,53 (м, 1H), 7,57 (м, 1H), 7,94 (м, 1H), 11,51 (шир.с, 1H); МС(ES-):m/z 184 (M-H)⁻.

Пример 50. 3-Формил-4-метокси-1H-индол.

Оксихлорид фосфора (1,1 экв.) добавляют при энергичном перемешивании к ДМФ (охлажденному на ледяной бане). После завершения добавления смесь перемешивают на ледяной бане в течение ~10 мин, затем добавляют раствор 4-метокси-1H-индол (5 г) в безводном ДМФ при энергичном перемешивании. Смесь оставляют для перемешивания при 0°C. Через 1 ч смесь нагревают до комнатной температуры. Спустя 16 ч осторожно добавляют 4 экв. 2N NaOH при энергичном перемешивании. Смесь нагревают приблизительно до 80°C и затем охлаждают. Реакционную смесь выливают в холодную воду при энергичном перемешивании, получая твердое вещество. Твердое вещество отфильтровывают и сушат в вакуумном шкафу при комнатной температуре, получая указанное в заголовке соединения. Фильтрат подкисляют и экстрагируют EtOAc. Органические слои объединяют и промывают 50% насыщенным раствором соли. Отделяют органический слой, сушат (MgSO₄), фильтруют и удаляют растворитель, получая указанное в заголовке соединения в виде светло-красного твердого вещества. Общий выход указанного в заголовке соединения составляет 5,44 г: МС (ES+): m/z 175 (M+H)⁺, 160 (M-CH₃)⁺; (ES-): m/z 174 (M-H)⁻.

По способу примера 50 получают следующие соединения:

a) 3-формил-6-метокси-1H-индол, ¹H-ЯМР (300МГц, d₆-DMCO): 3,79 (с, 3H); 6,85 (дд, 1H); 6,98 (м, 1H); 7,92 (д, 1H); 8,15 (с, 1H); 9,86 (с, 1H); 11,92 (шир.с, 1H); МС (ES+): m/z 176 (M+H)⁺; (ES-): m/z 174 (M-H)⁻;

b) 3-формил-7-метокси-1H-индол;

c) 3-формил-4-хлор-1H-индол;

d) 3-формил-6-хлор-1H-индол, ¹H-ЯМР (300МГц, d₆-DMCO-d₆): 7,24 (дд, 1H), 7,56 (д, 1H), 8,06 (д, 1H), 8,33 (с, 1H), 9,93 (с, 1H), 12,21 (шир.с, 1H); МС (ES+): m/z 182, 180 (M+H)⁺; (ES-): m/z 180, 178 (M-H)⁻;

e) 3-формил-7-хлор-1H-индол, ¹H-ЯМР (300МГц, d₆-DMCO): 7,23 (т, 1H), 7,35 (д, 1H), 8,05 (д, 1H), 8,38 (шир.с, 1H), 9,95 (с, 1H), 12,54 (шир.с, 1H); МС (ES+): m/z 182, 180 (M+H)⁺; (ES-): m/z 180, 178 (M-H)⁻;

f) 3-формил-4-фтор-1H-индол, ¹H-ЯМР (300МГц, d₆-DMCO): 7,01 (м, 1H), 7,24 (м, 1H), 7,36 (д, 1H), 8,30 (с, 1H), 10,03 (д, 1H), 12,48 (шир.с, 1H); МС (ES+): m/z 164 (M+H)⁺; (ES-): m/z 162 (M-H)⁻;

g) 3-формил-5-метокси-6-трифформетил-1H-индол, ¹H-ЯМР (300МГц, d₆-DMCO): 3,91 (с, 3H), 7,77 (дд, 1H), 7,95 (шир.с, 1H), 8,42 (с, 1H), 9,96 (с, 1H), 12,29 (шир.с, 1H); МС (ES+): m/z 244 (M+H)⁺; (ES-): m/z 242 (M-H)⁻;

h) 3-формил-6-хлор-5-метокси-1H-индол, ¹H-ЯМР (300МГц, d₆-DMCO): 3,88 (с, 3H), 7,58 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 9,91 (с, 1H), 12,08 (шир.с, 1H); МС (ES⁺): m/z 210, 212 (M+H)⁺; (ES⁻): m/z 208, 210 (M-H)⁻;

i) 3-формил-4-хлор-5-метокси-1H-индол, ¹H-ЯМР (300МГц, d₆-DMCO): 3,89 (с, 3H), 7,13м (дд, 1H), 7,47 (дд, 1H), 8,23 (с, 1H), 10,5 (с, 1H), 12,39 (шир.с, 1H); МС (ES⁺): m/z 210, 212 (M+H)⁺; (ES⁻): m/z 208, 210 (M-H)⁻;

j) 3-формил-6-трифторметил-1H-индол, ¹H-ЯМР (300МГц, d₆-DMCO): 7,52 (д, 1H), 8,27 (д, 1H), 8,51 (м, 1H), 9,99 (с, 1H), 12,47 (шир.с, 1H); МС(ES⁺): m/z 214 (M+H)⁺; (ES⁻): m/z 212 (M-H)⁻;

к) 3-формил-5-метокси-2-метил-1H-индол, ¹H-ЯМР (300МГц, d₆-DMCO): 2,65 (с, 3H), 3,76 (с, 3H), 6,78 (дд, 1H), 7,27 (д, 1H), 7,56 (м, 1H), 10,00 (с, 1H), 11,85 (шир.с, 1H); МС(ES⁺): m/z 190 (M+H)⁺; (ES⁻): m/z 188 (M-H)⁻;

л) 3-формил-6-фтор-5-метокси-1H-индол, ¹H-ЯМР (300МГц, d₆-DMCO): 3,87 (с, 3H), 7,35 (д, 1H), 7,71 (д, 1H), 8,21 (с, 1H), 9,89 (с, 1H), 12,03 (шир.с, 1H); МС(ES⁺): m/z 194 (M+H)⁺; (ES⁻): m/z 192 (M-H)⁻;

м) 3-формил-5,6-дихлор-1H-индол, ¹H-ЯМР (300МГц, d₆-DMCO): 7,56 (м, 1H), 7,92 (м, 1H), 8,36 (с, 1H), 9,92 (с, 1H), 12,25 (шир.с, 1H); МС(ES⁺): m/z 182 (M+H)⁺; (ES⁻): m/z 180 (M-H)⁻;

н) 3-формил-6-хлор-5-фтор-1H-индол, ¹H-ЯМР (300МГц, d₆-DMCO): 7,72 (д, 1H), 7,91 (д, 1H), 8,40 (с, 1H), 9,93 (с, 1H), 12,29 (шир.с, 1H); МС(ES⁺): m/z 198 (M+H)⁺; (ES⁻): m/z 196 (M-H)⁻;

о) 3-формил-5-трифторметокси-1H-индол, ¹H-ЯМР (300МГц, d₆-DMCO): 7,24 (м, 1H), 7,61 (м, 1H), 7,97 (шир.с, 1H), 8,42 (д, 1H), 9,95 (с, 1H), 12,35 (шир.с, 1H); МС(ES⁺): m/z 230 (M+H)⁺; (ES⁻): m/z 228 (M-H)⁻; Анализ для C₁₀H₆F₃NO₂: вычислено: С 52,4138; Н 2,6391; N 6,1122; найдено: С 52,70; Н 2,73; N 6,13;

р) 3-формил-4,6-дифтор-5-метокси-1H-индол, МС(ES⁺): 212 (M+H)⁺; (ES⁻): 210 (M-H)⁻.

q) 3-формил-4-фенил-1H-индол, ¹H-ЯМР (300МГц, d₆-DMCO): 7,07 (м, 1H), 7,30 (м, 1H), 7,46 (м, 6H), 7,53 (м, 1H), 8,20 (шир.с, 1H), 9,37 (с, 1H), 12,40 (шир.с, 1H); МС(ES⁺): m/z 222 (M+H)⁺; (ES⁻): m/z 220 (M-H)⁻;

г) 3-формил-6-фенил-1H-индол, ¹H-ЯМР (300МГц, d₆-DMCO): 7,35 (м, 1H), 7,49 (м, 3H), 7,71 (м, 3H), 8,15 (м, 1H), 8,33 (д, 1H), 9,96 (с, 1H), 12,20 (шир.с, 1H); МС(EI⁺): m/z 221 (M)⁺;

с) 3-формил-5-изопропил-1H-индол, ¹H-ЯМР (300МГц, d₆-DMCO): 1,24 (д, 6H), 2,99 (м, 1H), 7,15 (м, 1H), 7,41 (м, 1H), 7,94 (м, 1H), 8,22 (м, 1H), 9,90 (с, 1H), 12,02 (шир.с, 1H); МС(ES⁺): 188 (M+H)⁺; (ES⁻): m/z 186 (M-H)⁻;

т) 3-формил-4,6-дифтор-5-метокси-1-метил-1H-индол, ¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃): 3,81 (с, 3H), 4,02 (с, 3H), 6,92 (м, 1H), 7,77 (с, 1H), 10,14 (д, 1H); МС(ES⁺): m/z 226 (M+H)⁺; и

у) 3-формил-4,6-дифтор-1-метил-1H-индол, ¹H-ЯМР (300МГц, d₆-DMCO): 3,87 (с, 3H), 7,10 (м, 1H), 7,41 (м, 1H), 8,32 (с, 1H), 9,93 (д, 1H); МС(ES⁺): 196 (M+H)⁺.

Пример 51. 3-(2-Нитровинил)-4-метокси-1H-индол.

Смешивают ацетат аммония (высушен после обработки толуолом и удаления толуола в вакууме) в виде твердого вещества (0,75 экв.), нитрометан (20 экв.) и 4-метокси-1H-индол-3-карбальдегид (5,4 г, 30,82 ммоль). Смесь нагревают приблизительно до 65°C. После того как реакция завершается по данным ТСХ, добавляют силикагель и смесь упаривают в вакууме для удаления нитрометана. Загрузка силикагеля из реакционной смеси на верх короткой колонки с силикагелем и элюирование 25% ацетоном в гексанах дает, после упаривания, указанное в заголовке соединение, которое можно использовать на следующей стадии без дальнейшей очистки.

По способу примера 51 получают следующие соединения:

а) 3-(2-нитровинил)-6-метокси-1H-индол;

б) 3-(2-нитровинил)-7-метокси-1H-индол, ¹H-ЯМР (300МГц, d₆-DMCO): 3,95 (с, 3H), 5,02 (м, 1H), 6,86 (д, 1H), 7,17 (т, 1H), 7,50 (д, 1H), 8,38 (д, 1H), 12,40 (шир.с, 1H); МС (ES⁺): m/z 219 (M+H)⁺; (ES⁻): m/z 217 (M-H)⁻;

с) 3-(2-нитровинил)-4-хлор-1H-индол, ¹H-ЯМР (300МГц, d₆-DMCO): 5,08 (м, 1H), 7,24 (м, 2H), 7,51 (дд, 1H), 8,12 (д, 1H), 8,92 (д, 1H), 12,6 (шир.с, 1H); МС(ES⁻): m/z 221, 223 (M-H)⁻;

д) 3-(2-нитровинил)-6-хлор-1H-индол, ¹H-ЯМР (300МГц, d₆-DMCO): 5,03 (м, 1H), 7,22 (дд, 1H), 7,58 (д, 1H), 8,03 (м, 2H), 8,38 (д, 1H), 12,23 (шир.с, 1H); МС (ES⁻): m/z 223, 221 (M-H)⁻;

е) 3-(2-нитровинил)-7-хлор-1H-индол, ¹H-ЯМР (300МГц, d₆-DMCO): 7,23 (т, 1H), 7,36 (д, 1H), 7,97 (д, 1H), 8,06 (д, 1H), 8,33 (шир.с, 1H), 8,40 (д, 1H), 12,58 (шир.с, 1H); МС (ES⁺): m/z 225, 223 (M+H)⁺; (ES⁻): m/z 223, 221 (M-H)⁻;

ф) 3-(2-нитровинил)-4-фтор-1H-индол;

г) 3-(2-нитровинил)-5-метокси-6-трифторметил-1H-индол, МС (ES⁺): m/z 286 (M⁺) (ES⁻): m/z 285 (M-H)⁻;

h) 3-(2-нитрофинил)-6-хлор-5-метокси-1H-индол,

и) 3-(2-нитровинил)-4-хлор-5-метокси-1H-индол, ¹H-ЯМР (300МГц, d₆-DMCO): 3,88 (с, 3H), 5,03 (м, 2H), 7,13 (д, 1H), 7,46 (д, 1H), 8,08 (д, 1H), 12,42 (шир.с, 1H); МС(ES⁻): m/z 151, 153 (M-H)⁻;

ж) 3-(2-нитровинил)-6-трифторметил-1H-индол, МС (ES⁺): m/z 257 (M+H)⁺; (ES⁻): m/z 255 (M-H)⁻;

к) 3-(2-нитровинил)-5-метокси-2-метил-1Н-индол, $^1\text{H-ЯМР}$ (300МГц, d_6 -ДМСО): 2,58 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 6,82 (м, 1H), 7,28 (м, 2H), 7,89 (д, 1H), 8,29 (д, 1H), 12,14 (шир.с, 1H); МС(ES⁺): m/z 233 (M+H)⁺; (ES⁻): m/z 231 (M-H)⁻;

л) 3-(2-нитровинил)-6-фтор-5-метокси-1Н-индол;

м) 3-(2-нитровинил)-5,6-дифтор-1Н-индол;

н) 3-(2-нитровинил)-6-хлор-5-фтор-1Н-индол;

о) 3-(2-нитровинил)-5-трифторметокси-1Н-индол;

р) 3-(2-нитровинил)-4,6-дифтор-5-метокси-1Н-индол;

q) 3-(2-нитровинил)-4-фенил-1Н-индол;

г) 3-(2-нитровинил)-6-фенил-1Н-индол;

с) 3-(2-нитровинил)-5-изопропил-1Н-индол;

т) 3-(2-нитровинил)-4,6-дифтор-5-метокси-1-метил-1Н-индол: $^1\text{H-ЯМР}$ (300МГц, d_6 -ДМСО): 3,82 (т, 3H), 3,92 (с, 3H), 7,53 (м, 1H), 7,84 (м, 1H), 8,30 (м, 2H); МС(ES⁺): m/z 269 (M+H)⁺; и у) 3-(2-нитровинил)-4,6-дифтор-1-метил-1Н-индол.

Пример 52. 4-Метокситриптамин.

Смешивают LiAlH₄ (6,78 г; 178,74 ммоль, 6 экв.) и безводный ТГФ. Растворяют 3-(2-нитровинил)-4-метокси-1Н-индол (6,5 г; 29,79 ммоль) в безводном ТГФ и добавляют по каплям к раствору LiAlH₄ при энергичном перемешивании. После завершения добавления смесь кипятят с обратным холодильником. Через час охлаждают до температуры окружающей среды и перемешивают. Спустя 16 ч избыточный LiAlH₄ гасят, как описано в J. Med. Chem. 1995, 38, 2050. Серую суспензию фильтруют через целит и промывают целит этилацетатом. Фильтрат упаривают в вакууме до образования остатка. Остаток хроматографируют на силикагеле при элюировании 1 л смеси СНCl₃/MeOH/NH₄OH (95:10:1) и затем 1 л СНCl₃/MeOH/NH₄OH (90:10:1) в качестве подвижной фазы. Фракции, содержащие продукт, объединяют и упаривают, получая указанное в заголовке соединение в виде рыжевато-коричневого твердого вещества: $^1\text{H-ЯМР}$ (300МГц, d_6 -ДМСО): 2,96 (т, 2H); 3,42 (т, 2H); 3,83 (с, 3H); 6,42 (дд, 1H); 6,93 (м, 3H); 10,7 (с, 1H); МС (ES⁺) : m/z 191 (M+H)⁺; 174 (M-NH₂)⁺; 159 (M-OCH₃)⁺; (ES⁻): m/z 189 (M-H)⁻.

По способу примера 52 получают следующие соединения:

а) 6-метокситриптамин, $^1\text{H-ЯМР}$ (300МГц, d_6 -ДМСО): 2,86 (т, 2H); 3,42 (т, 2H); 3,75 (с, 3H); 6,62 (дд, 1H); 6,83 (м, 1H); 6,97 (шир.с, 1H); 7,37 (м, 1H); 10,55 (с, 1H); МС (ES⁺): m/z 191 (M+H)⁺; 174 (M-NH₂)⁺; (ES⁻): m/z 189 (M-H)⁻;

б) 7-метокситриптамин, $^1\text{H-ЯМР}$ (300МГц, d_6 -ДМСО): 2,88 (т, 2H), 3,42 (т, 2H), 3,89 (с, 3H), 6,61 (д, 1H), 6,89 (т, 1H), 7,02 (м, 1H), 7,10 (д, 1H), 10,85 (шир.с, 1H); МС (ES⁺): m/z 191 (M+H)⁺, 174 (M-NH₂)⁺; (ES⁻): m/z 189 (M-H)⁻;

с) 4-хлортриптамин, $^1\text{H-ЯМР}$ (300МГц, d_6 -ДМСО): 3,11 (т, 2H), 3,44 (т, 2H), 6,99 (м, 2H), 7,22 (м, 1H), 7,30 (д, 1H), 11,19 (шир.с, 1H); МС(ES⁺): m/z 178, 180 (M+H)⁺; (ES⁻): m/z 193 (M-H)⁻;

д) 6-хлортриптамин, $^1\text{H-ЯМР}$ (300МГц, d_6 -ДМСО): 2,89 (т, 2H), 3,42 (т, 2H), 6,96 (дд, 1H), 7,17 (шир.с, 1H), 7,35 (м, 1H), 7,52 (д, 1H), 10,91 (шир.с, 1H); МС (ES⁺): m/z 197, 195 (M+H)⁺, 180, 178 (M-NH₂)⁺; (ES⁻): m/z 195, 193 (M-H)⁻;

е) 7-хлортриптамин, $^1\text{H-ЯМР}$ (300МГц, d_6 -ДМСО): 2,91 (т, 2H), 3,43 (т, 2H), 6,98 (т, 1H), 7,13 (д, 1H), 7,20 (шир.с, 1H), 7,51 (д, 1H), 11,15 (шир.с, 1H); МС (ES⁺) : m/z 197, 195 (M+H)⁺, 180, 178 (M-NH₂)⁺; (ES⁻) : m/z 195, 193 (M-H)⁻;

ф) 4-фтортриптамин;

г) 5-метокси-6-трифторметилтриптамин;

х) 6-хлор-5-метокситриптамин, $^1\text{H-ЯМР}$ (300МГц, d_6 -ДМСО): 2,89 (т, 2H), 3,42 (т, 2H), 3,84 (с, 3H), 7,12 (шир.с, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,36 (с, 1H), 8,01 (шир.с, 1H); МС (ES⁺): m/z 225, 227 (M+H)⁺, 208, 210 (M-NH₂)⁺; (ES⁻) : m/z 223, 225 (M-H)⁻;

и) 4-хлор-5-метокситриптамин, $^1\text{H-ЯМР}$ (300МГц, d_6 -ДМСО): 3,10 (т, 2H), 3,43 (т, 2H), 3,81 (с, 3H), 6,95 (д, 1H), 7,18 (м, 1H), 7,25 (дд, 1H), 10,93 (шир.с, 1H); МС(ES⁺): m/z 208, 210 (M-NH₂)⁺; (ES⁻): m/z 223, 225 (M-H)⁻;

л) 6-трифторметилтриптамин;

м) 5-метокси-2-метилтриптамин, $^1\text{H-ЯМР}$ (300МГц, d_6 -ДМСО) : 2,28 (с, 3H), 2,80 (т, 2H), 3,31 (шир.т, 2H), 6,59 (дд, 1H), 6,88 (д, 1H), 7,09 (д, 1H); МС(ES⁺): m/z 188 (M-NH₂)⁺; (ES⁻): m/z 203 (M-H)⁻;

н) 6-фтор-5-метокситриптамин;

о) 5,6-дифтортриптамин;

п) 6-хлор-5-фтортриптамин;

р) 5-трифторметокситриптамин;

с) 4,6-дифтор-5-метокситриптамин;

т) 4-фенилтриптамин;

у) 6-фенилтриптамин;

ф) 5-изопропилтриптамин;

х) 4,6-дифтор-5-метокси-1-метилтриптамин: $^1\text{H-ЯМР}$ (300МГц, CDCl₃): 3,0 (м, 4H), 3,67 (с, 3H), 3,98 (с, 3H), 6,85 (м, 2H); и

и) 4,6-дифтор-5-метокси-1-метилтриптамин, ^1H -ЯМР (300МГц, d_6 -DMCO): 2,92 (т, 2H), 3,39 (т, 2H), 3,69 (с, 3H), 6,75 (м, 1H), 7,13 (м, 2H); МС(ES+): m/z 211; (M+H)⁺ 194 (M-NH₂)⁺.

Пример 53. Гидрохлорид 4-метокситриптамина.

Растворяют 4-метокситриптамин (1 г, 5,26 ммоль) в MeOH и добавляют NH₄Cl (0,97 экв., 0,27 г, 5,10 ммоль). Через 30 мин смесь упаривают в вакууме для удаления MeOH, получая густое оранжевое масло. Масло растворяют в MeOH и добавляют по каплям к Et₂O (200 мл) при энергичном перемешивании, получая смолистый белый осадок. Его перемешивают при нагревании, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества: ^1H -ЯМР (d_6 -DMCO, 300 МГц): 3,06 (шир.с, 4H); 3,86 (с, 3H); 6,46 (дд, 1H); 7,06-6,9 (м, 3H); 7,93 (шир.с, 1H); 10,9 (с, 1H); МС (ES+) : m/z 191 (M+H)⁺; 175 (M-CH₃)⁺; 174 (M-NH₂)⁺; (ES-) : 189 (M-H)⁻; Анализ для C₁₁H₁₅ClN₂O: вычислено: С 58,2788; Н 6,6692; N 12,3566; найдено: С 58,18; Н 6,73; N 12,15.

Пример 54. Гидрохлорид 5,6-дифтортриптамина.

Указанное в заголовке соединение получают по способу примера 53: ^1H -ЯМР (300МГц, d_6 -DMCO): 2,97 (м, 4H), 7,27 (м, 1H), 7,36 (м, 1H), 7,53 (м, 1H), 11,20 (шир.с, 1H); МС (ES +) : m/z 197 (M+H)⁺, 180 (M-NH₂)⁺; (ES-) : m/z 195 (M-H)⁻.

Пример 55. Гидрохлорид 4-фенилтриптамина.

Раствор HCl (4,6 мл 4М HCl в 1,4-диоксане) добавляют по каплям к раствору 4-фенилтриптамина (3,33 г, 14,09 ммоль) в EtOAc/Et₂O, получая твердое вещество. Твердое вещество отфильтровывают и сушат на протяжении ночи в вакуумном шкафу при комнатной температуре, получая указанное в заголовке соединение в виде не совсем белого вещества: ^1H -ЯМР (300МГц, d_6 -DMCO): 2,54 (м, 4H), 6,82 (м, 1H), 7,14 (т, 1H), 7,27 (м, 1H), 7,41 (м, 5H), 7,68 (шир.с, 2H), 11,28 (шир.с, 1H); МС(ES+): m/z 237 (M+H)⁺, 220 (M-NH₂)⁺; (ES-) : m/z 235 (M-H)⁻; Анализ для C₁₆H₁₇ClN₂: вычислено: С 70,4517; Н 6,2818; N 10,2696; найдено: С 70,26; Н 6,16; N 10,20.

Пример 56. Гидрохлорид 5-хлор-6-фтортриптамина.

Указанное в заголовке соединение получают по способу примера 55: ^1H -ЯМР (300МГц, d_6 -DMCO): 3,00 (м, 4H), 7,37 (м, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,59 (д, 1H), 11,28 (шир.с, 1H); МС(ES +) : m/z 213 (M+H)⁺, 196, 198 (M-NH₂)⁺; (ES-) : m/z 211, 213 (M-H)⁻.

Пример 57. Оксалат 4-хлортриптамина.

Щавелевую кислоту (1,32 г 1,3 экв.) в MeOH по каплям добавляют к раствору 4-хлортриптамина в EtOAc (2,2 г, 11,3 ммоль) при энергичном перемешивании. Когда добавление завершается, добавляют Et₂O до точки помутнения и колбу помещают в холодильник, получая твердое вещество. Твердое вещество отфильтровывают и промывают эфиром. Сушат в вакуумном шкафу при комнатной температуре, получая указанное в заголовке соединение в виде не совсем белого твердого вещества: ^1H -ЯМР (300МГц, d_6 -DMCO) : 3,11 (м, 2H), 3,2 (м, 2H), 7,04 (м, 2H), 7,34 (м, 2H), 11,44 (шир.с, 1H); МС (ES+) : m/z 195 (M+H)⁺, 178 (M-NH₂)⁺; (ES-) : m/z 193 (M-H)⁻; Анализ для C₁₂H₁₃ClN₂O₄: вычислено: С 50,6263; Н 4,6026; N 9,8396; найдено: С 50,56; Н 4,57; N 9,66.

Используя способ примера 57, получают следующие соединения:

а) оксалат 6-фенилтриптамина: 3,05 (м, 4H), 7,31 (м, 3H), 7,45 (т, 2H), 7,65 (м, 4H), 11,10 (шир.с, 1H), МС(ES+): m/z 237 (M+H)⁺, 220 (M-NH₂)⁺; (ES-) : m/z 235 (M-H)⁻;

б) оксалат 4,6-дифтор-5-метокситриптамина: ^1H -ЯМР (300МГц, d_6 -DMCO): 3,04 (м, 4H), 3,85 (с, 3H), 7,10 (м, 1H), 7,22 (м, 1H), 11,29 (шир.с, 1H); МС(ES+): m/z 227 (M+H)⁺; (ES-):m/z 225 (M-H)⁻; Анализ для C₁₃H₁₄F₂N₂O₅: вычислено: С 49,3718; Н, 4,4 620; N, 8,8576; найдено: С 49,68; Н 4,57; N 8,60 и

с) оксалат 5-изопропилтриптамина: ^1H -ЯМР (300МГц, d_6 -DMCO): 1,25 (д, 6H), 3,01 (м, 4H), 6,99 (м, 1H), 7,17 (м, 1H), 7,27 (м, 1H), 7,36 (шир.с, 1H), 10,85 (шир.с, 1H); МС(ES+): m/z 203 (M+H)⁺, 186 (M-NH₂)⁺; (ES-): m/z 201 (M-H)⁻.

Пример 58. Оксалат 5-трифторметокситриптамина.

Щавелевую кислоту (1,3 экв.) в ацетоне добавляют к раствору 5-трифторметокситриптамина в ацетоне. Смесь нагревают и добавляют Et₂O до точки помутнения и затем помещают на ночь в холодильник, получая указанное в заголовке соединение в виде белого кристаллического твердого вещества: ^1H -ЯМР (300МГц, d_6 -DMCO): 3,02 (м, 4H), 7,06 (м, 1H), 7,39 (м, 1H), 7,45 (д, 1H), 7,55 (м, 1H), 11,30 (шир.с, 1H), МС(ES+): m/z 245 (M+H)⁺, 228 (M-NH₂)⁺; (ES-): m/z 243 (M-H)⁻; Анализ для C₁₁H₁₁F₃N₂O: вычислено: С 46,7144; Н 3,9203; N 8,3809; найдено: С 46,55; Н 3,62; N 8,27.

Используя способ примера 58, получают следующее соединение: а) оксалат 4,6-дифтор-5-метокситриптамина: ^1H -ЯМР (300МГц, d_6 -DMCO): 3,04 (м, 4H), 3,85 (с, 3H), 7,10 (м, 1H), 7,22 (м, 1H), 11,29 (шир.с, 1H); МС(ES+): m/z 227 (M+H)⁺; (ES-): m/z 225 (M-H)⁻; Анализ для C₁₃H₁₄F₂N₂O₅: вычислено: С 49,3718; Н 4,4620; N 8,8576; найдено: С 49,68; Н 4,57; N 8,60.

Пример 60. Оксалат 4-фтортриптамина.

Щавелевую кислоту (1,44 г, 1,2 экв.) в ацетонитриле добавляют по каплям к раствору 4-фтортриптамина в ацетонитриле при энергичном перемешивании. Смесь нагревают и добавляют MeOH для получения раствора. Добавляют Et₂O до точки помутнения и раствор охлаждают в холодильнике, получая твердое вещество. Твердое вещество отфильтровывают и сушат в вакуумном шкафу на протяжении ночи при 45°C, получая указанное в заголовке соединение в виде рыжеватого-коричневого твердого

соединения: ^1H -ЯМР (300МГц, d_6 -ДМСО): 3,07 (м, 4Н), 6,73 (м, 1Н), 7,04 (м, 1Н), 7,22 (м, 2Н), 11,30 (шир.с, 1Н); МС (ES⁺): m/z 179 (M+H)⁺; (ES⁻): m/z 177 (M-H)⁻.

Пример 61. Оксалат 6-фтор-5-метокситриптамина.

Щавелевую кислоту (3,91 г, 1,2 экв.) в MeOH добавляют по каплям к раствору 6-фтор-5-метокситриптамина в EtOAc/MeOH при энергичном перемешивании. Добавляют Et₂O, получая твердое вещество, и твердое вещество отфильтровывают и сушат на протяжении ночи в вакуумном шкафу при 60°C, получая указанное в заголовке соединение: ^1H -ЯМР (300МГц, d_6 -ДМСО): 3,0 (м, 4Н), 3,85 (с, 3Н), 7,21 (м, 3Н), 10,89 (шир.с, 1Н); МС(ES⁺): m/z 209 (M+H)⁺; Анализ для C₁₃H₁₅FN₂O₅: вычислено: С 52,3496; Н 5,0690; N 9,3919; найдено: С 52,06; Н 4,91; N 9,20.

Пример 62. 2-(2-(7-Фтор-1Н-индол-3-ил)этил)изоиндол-1,3-дион.

Смешивают гидрохлорид 2-фторгидразина (3,25 г, 20 ммоль) и 2-(4,4-диэтоксипентил)изоиндол-1,3-дион (6,99 г, 24 ммоль) и растворяют в 4% водной H₂SO₄. Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником. Спустя 2 ч смесь охлаждают до температуры окружающей среды. Реакционную смесь подщелачивают 30% водным NH₄OH до pH приблизительно 11. Экстрагируют дихлорметаном (2 x 100 мл). Органические фазы объединяют, сушат над MgSO₄, фильтруют и удаляют растворитель, получая оранжевое масло. Масло абсорбируют на силикагеле и загружают на верх короткой колонки с силикагелем, уравновешенным 15% EtOAc в гексанах. Элюирование 15% EtOAc в гексанах (1500 мл) и затем 30% EtOAc в гексанах (2000 мл) дает, после упаривания, указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества: ^1H -ЯМР (300МГц, d_6 -ДМСО): 3,03 (т, 2Н), 3,85 (т, 2Н), 6,91 (м, 2Н), 7,25 (м, 1Н), 7,36 (д, 1Н), 7,83 (м, 4Н), 11,32 (шир.с, 1Н); МС (FD): m/z 308 (M⁺).

Пример 63. Оксалат 7-фтортриптамина.

2-(2-(7-Фтор-1Н-индол-3-ил)этил)изоиндол-1,3-дион растворяют в 25 мл ТГФ. При энергичном перемешивании добавляют этаноламин (63,4 г, 62,65 мл, 1038 ммоль, 100 экв.) и смесь нагревают до 70°C. Через 1,5 ч смесь охлаждают до комнатной температуры. Через 18 ч реакционную смесь выливают в воду (250 мл), содержащую 5N NaOH (3 мл), и экстрагируют Et₂O (2 x 200 мл). Органические слои объединяют и промывают 0,1N NaOH. Органический слой отделяют, сушат над MgSO₄, фильтруют и удаляют растворитель, получая указанное в заголовке соединение в виде желтого масла.

Щавелевую кислоту (0,62 г, 1,2 экв.) в MeOH добавляют по каплям к раствору основания (1,02 г, 5,72 ммоль) в EtOAc при энергичном перемешивании. Мутную суспензию кипятят с обратным холодильником в течение 30 мин и затем охлаждают, получая твердое вещество. Твердое вещество отфильтровывают и сушат на протяжении ночи в вакуумном шкафу при 60°C, получая указанное в заголовке соединение в виде не совсем белого вещества: ^1H -ЯМР (300МГц, d_6 -ДМСО): 3,04 (м, 4Н), 6,96 (м, 2Н), 7,30 (м, 1Н), 7,38 (д, 1Н), 11,51 (шир.с, 1Н); МС (ES⁺): m/z 179 (M+H)⁺, 162 (M-NH₂)⁺; (ES⁻): m/z 177 (M-H)⁻; Анализ для C₁₂H₁₃FN₂O₄: вычислено: С 53,7318; Н 4,8849; N 10,4431; найдено: С 53,50; Н 4,86; N 10,32.

Пример 64. Оксалат 6-трифторметилтриптамина.

6-Трифторметилтриптамин добавляют к смеси 1:1 ацетон/Et₂O. По каплям добавляют щавелевую кислоту (1,2 экв.) в ацетоне с получением твердого вещества. Твердое вещество отфильтровывают и сушат на протяжении ночи в вакуумном шкафу, получая указанное в заголовке соединение: МС (ES⁺): m/z (M-NH₂)⁺; (ES⁻): m/z 227 (M-H)⁻.

Пример 65. 4,6-Дифтор-5-метокси-1Н-индол.

2,6-Дифтор-4-нитрофенол (J. Heterocyclic. Chem. 1976, 13, 1253; 10 г, 57,11 ммоль) растворяют в 300 мл бензола. По каплям добавляют раствор 1-метил-3-п-толилтриазена (9,37 г, 62,82 ммоль, 1,1 экв.) в бензоле (150 мл). После того как ТСХ показывает отсутствие исходного вещества, реакционную смесь переносят в делительную воронку и промывают 1N HCl, затем насыщенным NaHCO₃ и затем водой. Органический слой сушат над MgSO₄, фильтруют и удаляют растворитель, получая остаток. Остаток кристаллизуют из смеси MeOH/вода, получая 1,3-дифтор-2-метокси-5-нитробензол в виде белых игл: ^1H -ЯМР (300МГц, CDCl₃): 4,25 (т, 3Н), 7,80 (д, 2Н).

Смешивают 1,3-дифтор-2-метокси-5-нитробензол (10,12 г, 53,51 ммоль) и 4-хлорфеноксиацетонитрил (11,21 г, 66,89 ммоль, 1,25 экв.) в ДМСО (150 мл). Добавляют по каплям к суспензии твердого NaOH (порошкообразный, 10,70 г, 267,55 ммоль, 5 экв.) на протяжении 5 ч. Через 18 ч реакционную смесь выливают в холодный водный HCl и экстрагируют Et₂O (2 x 150 мл). Органические слои объединяют, промывают насыщенным раствором соли и упаривают, получая остаток. Хроматография остатка на силикагеле и элюирование 20% EtOAc в гексанах дает, после упаривания, (2,4-дифтор-3-метокси-6-нитрофенил)ацетонитрил в виде желтого масла: МС(ES⁻): m/z 227 (M-H)⁻.

Использование (2,4-дифтор-3-метокси-6-нитрофенил)ацетонитрила при циклизации, как описано в Israel J. Chem. 1966, 4, 155-159, дает масло. Хроматография масла на силикагеле при элюировании 20% EtOAc в гексанах дает, после упаривания, указанное в заголовке соединение в виде пурпурного твердого вещества: ^1H -ЯМР (300МГц, d_6 -ДМСО): 3,85 (шир.с, 3Н), 6,46 (м, 1Н), 7,12 (д, 1Н), 7,36 (м, 1Н), 11,35 (шир.с, 1Н); МС(ES⁻): m/z 182 (M-H)⁻.

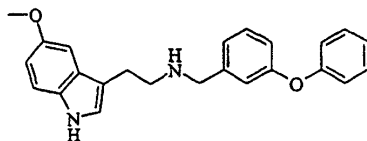
Используя способ примера 65, получают следующее соединение: а) 4,6-дифтор-1Н-индол: $^1\text{H-ЯМР}$ (300МГц , CDCl_3): 4,68 (д, 2Н), 6,14 (м, 2Н), 6,57 (шир.с, 2Н); $\text{МС(ES}^+)$: m/z 205, 207 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, которое дает указанное в заголовке соединение.

Пример 66. 4,6-Дифтор-5-метокси-1-метил-1Н-индол.

Смешивают 4,6-дифтор-5-метокси-1Н-индол (7,5 г, 40,95 ммоль) и холодный ДМФ (100 мл) и смесь обрабатывают NaNH (1,8 г, 45,05 ммоль, 1,1 экв.) при энергичном перемешивании. Через приблизительно 10 мин по каплям добавляют иодметан (11,62 г, 81,90 ммоль, 2 экв.). После завершения добавления реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение нескольких часов до тех пор, пока ТСХ не покажет отсутствие исходного вещества. Реакционную смесь разбавляют водой и экстрагируют Et_2O (2 x 150 мл). Органические слои объединяют, сушат над MgSO_4 , фильтруют и удаляют растворитель, получая масло. Хроматография масла на силикагеле при элюировании 10% EtOAc в гексанах дает, после упаривания, указанное в заголовке соединение в виде светло-желтого масла: $^1\text{H-ЯМР}$ (300МГц , CDCl_3): 3,72 (с, 3Н), 3,97 (с, 3Н), 6,50 (д, 1Н), 6,84 (д, 1Н), 6,98 (д, 1Н); $\text{МС(ES}^+)$: m/z 198 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; Анализ для $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{F}_2\text{NO}$: вычислено: С 60,91; Н 4,60; N 7,10; найдено: С 60,93; Н 4,63; N 7,25.

Используя способ примера 66, получают следующее соединение: а) 4,6-дифтор-1-метил-1Н-индол.

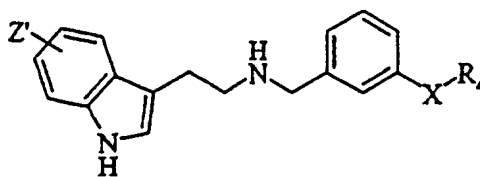
Пример 67. N-(2-(5-Метокси-1Н-индол-3-ил)этил)-3-феноксипензиламин.



Смешивают 3-феноксипензиальдегид (5,6 мл, 26,7 ммоль), 5-метокситриптамин (5,0 г, 26,7 ммоль) и молекулярные сита 3 \AA (1,0 г) в метаноле (50 мл) и в атмосфере аргона и смесь кипятят с обратным холодильником в течение 4 ч. Фильтрованием удаляют молекулярные сита и затем медленно порциями добавляют боргидрид натрия (3,0 г, 60,0 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч и концентрируют при пониженном давлении, концентрированную реакционную смесь растворяют в 1N гидроксиде натрия (100 мл) и экстрагируют дихлорметаном (3 x 50 мл). Органические слои объединяют и промывают последовательно дистиллированной водой (50 мл) и насыщенным раствором соли (50 мл), органический слой сушат (Na_2SO_4) и концентрируют, получая остаток. Хроматография остатка на силикагеле при элюировании смесью 9:1 $\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ с 2% NH_4OH дает указанное в заголовке соединение.

Получение оксалатной соли: Раствор свободного основания (8,7 г, 23,5 ммоль) в EtOAc (50 мл) добавляют к раствору щавелевой кислоты (2,1 г, 23,5 ммоль) в EtOAc (5 мл), получая осадок. Осадок отделяют и перекристаллизовывают из смеси метанол/диэтиловый эфир, получая твердое вещество. Твердое вещество отфильтровывают, промывают диэтиловым эфиром и сушат в вакуумном шкафу при 50°C на протяжении ночи, получая указанное в заголовке соединение в виде оксалата, т.пл. $188\text{-}190^\circ\text{C}$, ЯМР совместим с формулой соединения, масс: m/z 373,2 (M^+). Анализ. Вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6$: С 67,52; Н 5,67; N 6,06; найдено: С 67,38; Н 5,46; N 6,04.

По способу примера 67 получают следующие соединения, выделенные в виде оксалата, за исключением отмеченных случаев:



№	Z'	X	R ₄	Данные
68	H	-O-	фенил	Т.пл. 203-205°C. Масс: m/z 343,1 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₅ H ₂₄ N ₂ O ₅ : C, 69,43; H, 5,59; N, 6,48; найдено: C, 69,25; H, 5,42; N, 6,37.
69	H	-S-	фенил	Т.пл. 106-108°C. Масс: m/z 359,2 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₄ S: C, 66,95; H, 5,39; N, 6,25; найдено: C, 66,19; H, 5,49; N, 6,13.
70	H	-SO ₂ -	фенил	Т.пл. 203-205°C. Масс: m/z 391,2 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₅ H ₂₄ N ₂ O ₆ S: C, 62,49; H, 5,03; N, 5,83; найдено: C, 62,05; H, 5,21; N, 5,82.
71	5-метокси	-S-	фенил	Т.пл. 198-200°C. Масс: m/z 389,3 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₆ H ₂₆ N ₂ O ₅ S: C, 65,25; H, 5,48; N, 5,85; найдено: C, 64,50; H, 5,63; N, 5,73.
72	5-метокси	-SO ₂ -	фенил	Т.пл. 142-144°C. Масс: m/z 421,1 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₆ H ₂₆ N ₂ O ₇ S: C, 61,16; H, 5,13; N, 5,49; найдено: C, 61,14; H, 5,38; N, 5,25.
73	H	-S-	4-метилфенил	Т.пл. 190-192°C. Масс: m/z 373,2 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₆ H ₂₆ N ₂ O ₄ S: C, 67,51; H, 5,67; N, 6,06; найдено: C, 67,44; H, 5,69; N, 6,13.
74	H	-SO ₂ -	4-метилфенил	Т.пл. 212-214°C. Масс: m/z 405,4 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₆ H ₂₆ N ₂ O ₆ S: C, 63,14; H, 5,30; N, 5,66; найдено: C, 62,59; H, 5,70; N, 5,29.
75	5-метокси	-CH(F)-	фенил	Т.пл. 214-216°C. Масс: m/z 389,3 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₇ H ₂₇ FN ₂ O ₅ : C, 67,77; H, 5,69; N, 5,85; найдено: C, 67,52; H, 5,77; N, 5,64.
76	H	-CH(F)-	фенил	Т.пл. 216-218°C. Масс: m/z 359,2 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₆ H ₂₅ FN ₂ O ₄ : C, 69,63; H, 5,62; N, 6,25; найдено: C, 69,55; H, 5,36; N, 5,95.
77	5-метокси	-CH ₂ -	фенил	Т.пл. 199-202°C. Масс: m/z 371,1 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₇ H ₂₆ N ₂ O ₅ : C, 70,42; H, 6,13; N, 6,08; найдено: C, 69,73; H, 6,25; N, 6,05.
78	H	-CH ₂ -	фенил	Т.пл. 222-224°C. Масс: m/z 341,2 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₆ H ₂₆ N ₂ O ₄ : C, 72,54; H, 6,09; N, 6,51; найдено: C, 72,23; H, 6,08; N, 6,37.

79	5-метокси	-CH(OH)-	фенил	Т.пл. 146-148°C. Масс: m/z 387,2. Анал. Вычисл. для C ₂₇ H ₂₈ N ₂ O ₅ : С, 68,05; Н, 5,92; N, 5,88; найдено: С, 67,29; Н, 6,03; N, 5,51.
80	Н	-CH(OH)-	фенил	Т.пл. 167-169°C. Масс: m/z 357,3 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₆ H ₂₆ N ₂ O ₅ : С, 69,94; Н, 5,87; N, 6,27; найдено: С, 68,11; Н, 6,07; N, 6,06.
81	5-метокси	-NH-	фенил	Т.пл. 170-172°C. Масс: m/z 372,3 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₆ H ₂₇ N ₃ O ₅ : С, 67,67; Н, 5,90; N, 9,10; найдено: С, 67,24; Н, 6,08; N, 8,54.
82	Н	-NH-	фенил	Т.пл. 196-198°C. Масс: m/z 342,2 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₅ H ₂₅ N ₃ O ₄ : С, 69,59; Н, 5,84; N, 9,74; найдено: С, 67,57; Н, 6,06; N, 8,84.
83	5-метокси	-NH-	бензил	Т.пл. 203-205°C. Масс: m/z 386,2 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₇ H ₂₉ N ₃ O ₅ : С, 68,20; Н, 6,15; N, 8,84; найдено: С, 67,46; Н, 6,14; N, 8,79.
84	Н	-NH-	бензил	Т.пл. 204-206°C. Масс: m/z 356,3 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₆ H ₂₇ N ₃ O ₄ : С, 70,10; Н, 6,11; N, 9,43; найдено: С, 68,48; Н, 5,95; N, 9,26.
85	5-метокси	-O-	Н	Т.пл. 126-128°C. Масс: m/z 297,5 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₂ : С, 72,94; Н, 6,80; N, 9,45; найдено: С, 71,78; Н, 6,71; N, 9,20 (выделено в виде основания).
86	Н	-O-	Н	Т.пл. 143-145°C. Масс: m/z 267,3 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O: С, 76,66; Н, 6,81; N, 10,51; найдено: С, 75,11; Н, 6,61; N, 10,22 (выделено в виде основания).
87	5-фтор	-O-	фенил	Т.пл. 204-206°C. Масс: m/z 361,1 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₅ H ₂₃ FN ₂ O ₅ : С, 66,66; Н, 5,15; N, 6,22; найдено: С, 66,83; Н, 5,17; N, 6,30.
88	5-метокси	-O-	нафт-1-ил	Т.пл. 196-198°C. Масс: m/z 423,1 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₃₀ H ₂₆ N ₂ O ₆ : С, 70,30; Н, 5,51; N, 5,47; найдено: С, 68,11; Н, 5,56; N, 5,52.

89	Н	-О-	нафт-1-ил	Т.пл. 210-212°C. Масс: m/z 393,2 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₉ H ₂₄ N ₂ O ₅ : С, 72,19; Н, 5,43; N, 5,81; найдено: С, 72,10; Н, 5,40; N, 6,66.
90	5-метокси	-О-	3-фторфенил	Т.пл. 186-188°C. Масс: m/z 391,2 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₆ H ₂₅ FN ₂ O ₆ : С, 64,99; Н, 5,24; N, 5,83; найдено: С, 63,10; Н, 5,11; N, 5,67.
91	Н	-О-	3-фторфенил	Т.пл. 217-219°C. Выход 75%. ЯМР соответствует формуле. Масс: m/z 361,1 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₅ H ₂₃ FN ₂ O ₅ : С, 66,66; Н, 5,15; N, 6,22; найдено: С, 66,12; Н, 5,22; N, 6,34.
92	5-метокси	-О-	2-фторфенил	Т.пл. 184-186°C. Масс: m/z 391,2 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₆ H ₂₅ FN ₂ O ₆ : С, 64,99; Н, 5,24; N, 5,83; найдено: С, 65,06; Н, 5,23; N, 5,85.
93	Н	-О-	2-фторфенил	Т.пл. 206-208°C. Масс: m/z 361,1 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₅ H ₂₃ FN ₂ O ₅ : С, 66,66; Н, 5,15; N, 6,22; найдено: С, 66,30; Н, 4,97; N, 6,21.
94	5-метокси	-О-	4-фторфенил	Т.пл. 184-186°C. Масс: m/z 391,2 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₆ H ₂₅ FN ₂ O ₆ : С, 64,99; Н, 5,24; N, 5,83; найдено: С, 63,99; Н, 4,95; N, 5,75.
95	Н	-О-	4-фторфенил	Т.пл. 222-224°C. Масс: m/z 361,1 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₅ H ₂₃ FN ₂ O ₅ : С, 66,66; Н, 5,15; N, 6,22; найдено: С, 65,74; Н, 4,81; N, 6,13.
96	5-метокси	-О-	нафт-2-ил	Т.пл. 198-200°C. Масс: m/z 423,1 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₃₀ H ₂₆ N ₂ O ₆ : С, 70,30; Н, 5,51; N, 5,47; найдено: С, 68,97; Н, 5,43; N, 5,44.
97	Н	-О-	нафт-2-ил	Т.пл. 219-221°C. Масс: m/z 393,2 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₉ H ₂₄ N ₂ O ₅ : С, 72,19; Н, 5,43; N, 5,81; найдено: С, 71,65; Н, 5,32; N, 5,91.
98	5-метокси	-О-	бензил	Т.пл. 204-206°C. Масс: m/z 387,2 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₇ H ₂₈ N ₂ O ₆ : С, 68,05; Н, 5,92; N, 5,87; найдено: С, 67,26; Н, 5,80; N, 5,86.

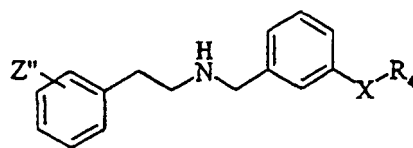
99	Н	-О-	бензил	Т.пл. 211–213°C. Масс: m/z 357,3 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₆ H ₂₆ N ₂ O ₅ : С, 69,94; Н, 5,86; N, 6,27; найдено: С, 69,46; Н, 5,75; N, 6,16.
100	5-гидрокси	-О-	фенил	Т.пл. 188–190°C. Масс: m/z 359,2 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₅ H ₂₄ N ₂ O ₆ : С, 66,95; Н, 5,39; N, 6,24; найдено: С, 63,56; Н, 5,01; N, 5,86.
101	5-метокси	-О-	пиримид-5-ил	Т.пл. 191–193°C. Масс: m/z 375,2 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₄ H ₂₄ N ₄ O ₆ : С, 62,06; Н, 5,20; N, 12,06; найдено: С, 61,66; Н, 5,41; N, 10,87.
102	Н	-О-	пиримид-5-ил	Т.пл. 188–190°C. Масс: m/z 345,1 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₃ H ₂₂ N ₄ O ₅ : С, 63,58; Н, 5,10; N, 12,89; найдено: С, 62,52; Н, 5,28; N, 11,58.
103	5-метокси	-О-	пирид-4-ил	Т.пл. 124–126°C. Масс: m/z 374,2 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₃ H ₂₅ Cl ₂ N ₃ O ₂ : С, 61,88; Н, 5,64; N, 9,41; найдено: С, 61,26; Н, 5,70; N, 9,14 (выделен в виде гидрохлорида).
104	Н	-О-	пирид-4-ил	Т.пл. 147–149°C. Масс: m/z 344,2 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₂ H ₂₃ Cl ₂ N ₃ O: С, 63,46; Н, 5,56; N, 10,09; найдено: С, 61,47; Н, 5,33; N, 9,43 (выделен в виде гидрохлорида).
105	6-хлор	-О-	пирид-4-ил	Т.пл. 150–152°C. Масс: m/z 378,2 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₂ H ₂₂ Cl ₃ N ₃ O: С, 58,61; Н, 4,91; N, 9,32; найдено: С, 57,28; Н, 4,61; N, 8,85.
106	5-метокси	-О-	пирид-3-ил	Т.пл. 178–180°C. Масс: m/z 374,2 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₅ H ₂₅ N ₃ O ₆ : С, 64,78; Н, 5,43; N, 9,06; найдено: С, 63,02; Н, 5,30; N, 8,87.
107	Н	-О-	пирид-3-ил	Т.пл. 190–192°C. Масс: m/z 344,1 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₄ H ₂₃ N ₃ O ₅ : С, 66,50; Н, 5,34; N, 9,69; найдено: С, 65,69; Н, 5,21; N, 9,20.

108	5-фтор	-O-	пирид-3-ил	Т.пл. 135-137°C. Масс: m/z 362,3 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₂ H ₂₂ Cl ₂ FN ₃ O: C, 60,83; H, 5,10; N, 9,67; найдено: C, 61,49; H, 5,31; N, 9,70 (выделен в виде гидрохлорида).
109	6-хлор	-O-	пирид-3-ил	Т.пл. 160-162°C. Масс: m/z 378,1 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₂ H ₂₂ Cl ₃ N ₃ O: C, 58,61; H, 4,91; N, 9,32; найдено: C, 58,18; H, 4,89; N, 9,01 (выделен в виде гидрохлорида).
110	5-метокси	-O-	пирид-2-ил	Т.пл. 202-204°C. Масс: m/z 374,2 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₃ H ₂₅ Cl ₂ N ₃ O ₂ : C, 61,88; H, 5,64; N, 9,41; найдено: C, 60,57; H, 6,35; N, 10,89 (выделен в виде гидрохлорида).
111	H	-O-	пирид-2-ил	Т.пл. 196-198°C. Масс: m/z 344,2 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₂ H ₂₃ Cl ₂ N ₃ O: C, 63,46; H, 5,56; N, 10,09; найдено: C, 63,69; H, 6,09; N, 11,62 (выделен в виде гидрохлорида).
112	6-хлор	-O-	пирид-2-ил	Т.пл. 149-151°C. Масс: m/z 378,1 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₂ H ₂₂ Cl ₃ N ₃ O: C, 58,61; H, 4,91; N, 9,32; найдено: C, 61,96; H, 4,91; N, 9,73 (выделен в виде гидрохлорида).
113	5-метокси	-O-	тиазол-2-ил	Т.пл. 180-182°C. Масс: m/z 380,3 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₃ H ₂₃ N ₃ O ₆ S: C, 58,83; H, 4,93; N, 8,94; найдено: C, 58,11; H, 4,79; N, 8,84.
114	H	-O-	тиазол-2-ил	Т.пл. 203-205°C. Масс: m/z 350,3 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₂ H ₂₁ N ₃ O ₅ S: C, 60,12; H, 4,81; N, 9,56; найдено: C, 59,73; H, 4,83; N, 9,36.
115	5-метокси	-O-	2,6-дифторфенил сульфонил	Т.пл. 137-139°C. Масс: m/z 473,1 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₆ H ₂₄ F ₂ N ₂ O ₈ S: C, 55,51; H, 4,30; N, 4,97; найдено: C, 55,90; H, 4,47; N, 5,12.
116	H	-O-	2,6-дифторфенил сульфонил	Т.пл. 185-187°C. Масс: m/z 443,2 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₅ H ₂₂ F ₂ N ₂ O ₇ S: C, 56,38; H, 4,16; N, 5,26; найдено: C, 56,96; H, 4,39; N, 5,31.

117	5-метокси	-NH-	пирид-2-ил	Т.пл. 174-176°C. Масс: m/z 373,1 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₃ H ₂₆ Cl ₂ N ₄ O ₆ : С, 62,02; Н, 5,88; N, 12,57; найдено: С, 61,45; Н, 5,91; N, 12,22 (выделен в виде гидрохлорида).
118	Н	-NH-	пирид-2-ил	Т.пл. 168-170°C. Масс: m/z 343,1 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₂ H ₂₄ Cl ₂ N ₄ : С, 63,61; Н, 5,82; N, 13,48; найдено: С, 62,18; Н, 6,12; N, 12,11 (выделен в виде гидрохлорида).
119	6-хлор	-NH-	пирид-2-ил	Т.пл. 164-166°C. Масс: m/z 377,1 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₂ H ₂₃ Cl ₃ N ₄ : С, 58,74; Н, 5,15; N, 12,45; найдено: С, 57,75; Н, 5,07; N, 11,94 (выделен в виде гидрохлорида).
120	5-метокси	-NH-	пирид-3-ил	Т.пл. 150-154°C. Масс: m/z 373,2 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₃ H ₂₆ Cl ₂ N ₄ O ₆ : С, 62,02; Н, 5,88; N, 12,57; найдено: С, 61,30; Н, 6,58; N, 10,87 (выделен в виде гидрохлорида).
121	Н	-NH-	пирид-3-ил	Т.пл. 140-142°C. Масс: m/z 343,2 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₂ H ₂₂ N ₄ : С, 77,16; Н, 6,47; N, 16,36; найдено: С, 75,73; Н, 6,54; N, 15,58 (выделен в виде основания).
122	6-хлор	-NH-	пирид-3-ил	Т.пл. 172-174°C. Масс: m/z 377,2 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₂ H ₂₃ Cl ₃ N ₄ : С, 58,74; Н, 5,15; N, 12,45; найдено: С, 57,05; Н, 5,16; N, 11,84 (выделен в виде гидрохлорида).
123	5-метокси	-NH-	пирид-4-ил	Т.пл. 170-172°C. Масс: m/z 373,3 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₃ H ₂₆ Cl ₂ N ₄ O ₆ : С, 62,02; Н, 5,88; N, 12,57; найдено: С, 61,05; Н, 6,08; N, 11,97 (выделен в виде гидрохлорида).
124	Н	-NH-	пирид-4-ил	Т.пл. 174-176°C. Масс: m/z 343,4 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₂ H ₂₄ Cl ₂ N ₄ : С, 63,61; Н, 5,82; N, 13,48; найдено: С, 62,32; Н, 6,20; N, 12,44 (выделен в виде гидрохлорида).

125	6-хлор	-NH-	пирид-4-ил	Т.пл. 158-160°C. Масс: m/z 377,2 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₂ H ₂₃ Cl ₃ N ₄ : С, 58,74; Н, 5,15; N, 12,45; найдено: С, 57,17; Н, 5,19; N, 11,69 (выделен в виде гидрохлорида).
126	5-метокси-6-фтор	-NH-	2,2,2-трифторэтил	Т.пл. 151-153°C. Масс: m/z 397,2 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₄ H ₂₄ F ₄ N ₂ O ₆ : С, 56,25; Н, 4,72; N, 5,46; найдено: С, 56,38; Н, 4,76; N, 5,53 (выделен в виде малеата).
127	5-метокси-6-фтор	-NH-	2,2,3,3,3-пентафторпропил	Т.пл. 145-147°C. Масс: m/z 447,2 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₅ H ₂₄ F ₆ N ₂ O ₆ : С, 53,38; Н, 4,30; N, 4,98; найдено: С, 53,36; Н, 4,29; N, 5,00 (выделен в виде малеата).
128	5-метокси-6-фтор	-O-	2,2,3,3-тетрафторпропил	Т.пл. 143-145°C. Масс: m/z 429,2 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₅ H ₂₅ F ₅ N ₂ O ₆ : С, 55,14; Н, 4,62; N, 5,14; найдено: С, 55,10; Н, 4,62; N, 5,18 (выделен в виде малеата).
129	5-метокси	-C(O)-	фенил	Т.пл. 163-166°C. Масс: m/z 385,2 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₇ H ₂₆ N ₂ O ₆ : С, 68,34; Н, 5,52; N, 5,90; найдено: С, 66,64; Н, 5,56; N, 5,90.
130	Н	-C(O)-	фенил	Т.пл. 168-170°C. Масс: m/z 355,3 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₆ H ₂₄ N ₂ O ₅ : С, 70,26; Н, 5,44; N, 6,30; найдено: С, 69,51; Н, 5,52; N, 6,22.
130 А	6-фтор	-O-	пирид-4-ил	Т.пл. 123,4-124,9°C. Масс (ES ⁺): m/z 363,0 (M+1). Анал. Вычисл. для C ₂₂ H ₂₀ FN ₃ O: С, 73,11; Н, 5,58; N, 11,63; найдено: С, 73,36; Н, 5,41; N, 11,57 (выделено в виде свободного основания).
130 В	6-фтор	-O-	пирид-3-ил	Т.пл. 169,0-170,8°C. Масс (APCI): m/z 362,1 (M+1). Анал. Вычисл. для C ₂₂ H ₂₀ F ₁ N ₃ O·1,0C ₄ H ₄ O ₄ : С, 65,40; Н, 5,07; N, 8,80; найдено: С, 65,45; Н, 5,12; N, 8,70 (выделено в виде малеатной соли).
130 С	5-метокси-6-фтор	-O-	2,2,2-трифторэтил	Т.пл. 151-153°C. Масс: m/z 397,2 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₄ H ₂₄ F ₄ N ₂ O ₆ : С, 56,25; Н, 4,72; N, 5,46; найдено: С, 56,38; Н, 4,76; N, 5,53 (выделено в виде малеатной соли).

По способу примера 67 получают следующие соединения, выделенные в виде оксалата, за исключением отмеченных случаев:



№	Z'	X	R ₄	Данные
131	3-хлор	-O-	фенил	Т.пл. 222-224°C. Масс: m/z 338,2 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₃ H ₂₂ ClNO ₅ : C, 64,56; H, 5,18; N, 3,27; найдено: C, 64,24; H, 5,02; N, 3,89.
132	3-трифторметил	-O-	фенил	Т.пл. 220-222°C. Масс: m/z 372,2 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₄ H ₂₂ F ₃ NO ₅ : C, 62,47; H, 4,81; N, 3,04; найдено: C, 62,69; H, 4,78; N, 3,10.
133	4-метокси	-O-	фенил	Т.пл. 221-223°C. Масс: m/z 334,2 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₄ H ₂₅ NO ₆ : C, 68,07; H, 5,95; N, 3,31; найдено: C, 67,98; H, 5,92; N, 3,29.
134	3,4-диметокси	-O-	фенил	Т.пл. 209-211°C. Масс: m/z 364,2 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₅ H ₂₇ NO ₇ : C, 66,21; H, 6,00; N, 3,09; найдено: C, 66,28; H, 6,07; N, 3,27.
135	3-метокси	-O-	фенил	Т.пл. 210-212°C. Масс: m/z 334,1 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₄ H ₂₅ NO ₆ : C, 68,07; H, 5,95; N, 3,31; найдено: C, 68,31; H, 5,78; N, 3,36.
136	3,4-дихлор	-O-	фенил	Т.пл. 219-221°C. Масс: m/z 372,1 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₃ H ₂₁ Cl ₂ NO ₅ : C, 59,75; H, 4,58; N, 3,03; найдено: C, 58,98; H, 4,63; N, 3,66.
137	3-хлор	-O-	3-трифторметил фенил	Т.пл. 214-216°C. Масс: m/z 406,4 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₄ H ₂₁ ClF ₃ NO ₅ : C, 58,13; H, 4,27; N, 2,82; найдено: C, 58,28; H, 4,53; N, 2,86.

138	3-хлор	-O-	4-трет-бутилфенил	Т.пл. 221-223°C. Масс: m/z 394,2 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₇ H ₃₀ ClNO ₅ : С, 67,00; Н, 6,25; N, 2,89; найдено: С, 66,36; Н, 5,83; N, 2,94.
139	3-хлор	-O-	4-хлорфенил	Т.пл. 212-214°C. Масс: m/z 372,1 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₃ H ₂₁ Cl ₂ NO ₅ : С, 59,75; Н, 4,58; N, 3,03; найдено: С, 61,50; Н, 4,77; N, 3,20.
140	3-хлор	-O-	4-метоксифенил	Т.пл. 207-209°C. Масс: m/z 368,2 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₄ H ₂₄ ClNO ₆ : С, 62,95; Н, 5,28; N, 3,06; найдено: С, 63,17; Н, 5,32; N, 3,19.
141	3-хлор	-O-	4-метилфенил	Т.пл. 206-208°C. Масс: m/z 352,4 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₄ H ₂₄ ClNO ₅ : С, 65,23; Н, 5,47; N, 3,17; найдено: С, 67,52; Н, 5,68; N, 3,30.
142	3-хлор	-O-	3,5-дихлорфенил	Т.пл. 223-225°C. Масс: m/z 406,3 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₃ H ₂₀ Cl ₃ NO ₅ : С, 55,61; Н, 4,06; N, 2,82; найдено: С, 56,08; Н, 3,83; N, 2,26.
143	3-хлор	-O-	3,4-дихлорфенил	Т.пл. 217-219°C. Масс: m/z 406,4 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₃ H ₂₀ Cl ₃ NO ₅ : С, 55,61; Н, 4,06; N, 2,82; найдено: С, 55,73; Н, 4,38; N, 3,02.
144	Н	-O-	фенил	Т.пл. 162-164°C. Масс: m/z 304,2 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₃ H ₂₃ NO ₅ : С, 70,22; Н, 5,89; N, 3,56; найдено: С, 70,70; Н, 5,38; N, 3,78.
145	4-хлор	-O-	фенил	Т.пл. 222-224°C. Масс: m/z 338,2 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₃ H ₂₂ ClNO ₅ : С, 64,56; Н, 5,18; N, 3,27; найдено: С, 63,65; Н, 5,18; N, 3,25.
146	3-хлор	-S-	фенил	Т.пл. 122-124°C. Масс: m/z 354,3 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₃ H ₂₂ ClNO ₄ S: С, 62,23; Н, 4,99; N, 3,15; найдено: С, 63,08; Н, 5,09; N, 3,15.

147	3-хлор	-SO ₂ -	фенил	Т.пл. 110-112°C. Масс: m/z 386,1 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₃ H ₂₂ ClNO ₆ S: C, 58,04; H, 4,66; N, 2,94; найдено: C, 58,91; H, 4,78; N, 3,05.
148	H	-S-	фенил	Т.пл. 111-113°C. Масс: m/z 320,1 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₃ H ₂₃ NO ₄ S: C, 67,46; H, 5,66; N, 3,42; найдено: C, 67,66; H, 5,77; N, 3,41.
149	H	-SO ₂ -	фенил	Т.пл. 127-129°C. Масс: m/z 352,4 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₃ H ₂₃ NO ₆ S: C, 62,57; H, 5,25; N, 3,17; найдено: C, 62,75; H, 5,16; N, 3,26.
150	3-хлор	-S-	4-метилфенил	Т.пл. 222-224°C. Масс: m/z 368,1 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₄ H ₂₄ ClNO ₄ S: C, 62,94; H, 5,28; N, 3,06; найдено: C, 63,11; H, 5,35; N, 3,11.
151	3-хлор	-SO ₂ -	4-метилфенил	Т.пл. 226-228°C. Масс: m/z 400,1 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₄ H ₂₄ ClNO ₆ S: C, 58,83; H, 4,94; N, 2,86; найдено: C, 58,79; H, 4,94; N, 2,93.
152	3-хлор	-NH-	бензил	Т.пл. 206-208°C. Масс: m/z 351,5 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₄ H ₂₅ ClN ₂ O ₄ : C, 65,38; H, 5,72; N, 6,35; найдено: C, 65,23; H, 5,86; N, 6,29.
153	3-хлор	-NH-	фенил	Т.пл. 196-198°C. Масс: m/z 337,2 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₃ H ₂₃ ClN ₂ O ₄ : C, 64,71; H, 5,43; N, 6,56; найдено: C, 56,60; H, 4,90; N, 5,64.
154	3-хлор	-CH(OH)-	фенил	Т.пл. 193-195°C. Масс: m/z 352,4 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₄ H ₂₄ ClN ₂ O ₅ : C, 65,23; H, 5,47; N, 3,17; найдено: C, 64,96; H, 5,60; N, 3,32.
155	3-хлор	-CH ₂ -	фенил	Т.пл. 220-222°C. Масс: m/z 336,1 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₄ H ₂₄ ClNO ₄ : C, 67,68; H, 5,68; N, 3,29; найдено: C, 67,65; H, 5,83; N, 3,42.

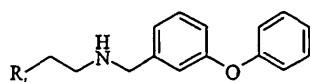
156	3-хлор	-CH(F)-	фенил	Т.пл. 182-184°C. Масс: m/z 354,3 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₄ H ₂₃ ClFNO ₄ : С, 64,94; Н, 5,22; N, 3,16; найдено: С, 65,21; Н, 5,26; N, 3,09.
157	3-хлор	-O-	4-фторфенил	Т.пл. 218-220°C. Масс: m/z 356,2 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₃ H ₂₁ ClFNO ₅ : С, 61,96; Н, 4,75; N, 3,14; найдено: С, 60,56; Н, 4,67; N, 3,17.
158	3-трифторметил	-O-	4-фторфенил	Т.пл. 221-223°C. Масс: m/z 390,2 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₄ H ₂₁ F ₄ NO ₅ : С, 60,13; Н, 4,42; N, 2,92; найдено: С, 59,18; Н, 4,30; N, 2,91.
159	3-хлор	-O-	2-фторфенил	Т.пл. 214-216°C. Масс: m/z 356,2 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₃ H ₂₁ ClFNO ₅ : С, 61,96; Н, 4,75; N, 3,14; найдено: С, 61,42; Н, 4,68; N, 3,21.
160	3-трифторметил	-O-	2-фторфенил	Т.пл. 218-220°C. Масс: m/z 390,2 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₄ H ₂₁ F ₄ NO ₅ : С, 60,13; Н, 4,42; N, 2,92; найдено: С, 59,83; Н, 4,34; N, 2,96.
161	3-хлор	-O-	3-фторфенил	Т.пл. 219-221°C. Масс: m/z 356,2 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₃ H ₂₁ ClFNO ₅ : С, 61,96; Н, 4,75; N, 3,14; найдено: С, 61,26; Н, 4,74; N, 3,11.
162	3-трифторметил	-O-	3-фторфенил	Т.пл. 221-223°C. Масс: m/z 390,2 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₄ H ₂₁ F ₄ NO ₅ : С, 60,13; Н, 4,42; N, 2,92; найдено: С, 58,79; Н, 4,28; N, 2,88.
163	3-хлор	-O-	нафт-2-ил	Т.пл. 229-231°C. Масс: m/z 388,1 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₇ H ₂₄ ClNO ₅ : С, 67,85; Н, 5,06; N, 2,93; найдено: С, 67,71; Н, 5,02; N, 3,03.
164	3-трифторметил	-O-	нафт-2-ил	Т.пл. 225-227°C. Масс: m/z 422,0 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₈ H ₂₄ F ₃ NO ₅ : С, 65,75; Н, 4,73; N, 2,74; найдено: С, 65,72; Н, 4,84; N, 2,88.
165	3-хлор	-O-	нафт-1-ил	Т.пл. 208-210°C. Масс: m/z 388,1 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₇ H ₂₄ ClNO ₅ : С, 67,85; Н, 5,06; N, 2,93; найдено: С, 66,71; Н, 5,11; N, 3,26.

166	3-трифторметил	-O-	нафт-1-ил	Т.пл. 211-213°C. Масс: m/z 422,0 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₈ H ₂₄ F ₃ NO ₅ : С, 65,75; Н, 4,73; N, 2,74; найдено: С, 64,30; Н, 4,76; N, 2,90.
167	3-хлор	-O-	Н	Т.пл. 96-98°C. Масс: m/z 262,0 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₁₅ H ₁₅ ClNO: С, 68,83; Н, 6,16; N, 5,35; найдено: С, 68,59; Н, 5,99; N, 5,37 (выделен в виде основания).
168	3-трифторметил	-O-	Н	Т.пл. 101-103°C. Масс: m/z 296,3 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₁₆ H ₁₆ F ₃ NO: С, 65,07; Н, 5,46; N, 4,74; найдено: С, 65,06; Н, 5,42; N, 4,80 (выделен в виде основания).
169	3-трифторметил	-O-	бензил	Т.пл. 223-225°C. Масс: m/z 386,1 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₅ H ₂₄ F ₃ NO ₅ : С, 63,15; Н, 5,08; N, 2,94; найдено: С, 63,22; Н, 4,97; N, 3,02.
170	3-хлор	-O-	2,4-дифторфенилсульфонил	Т.пл. 201-203°C. Масс: m/z 438,0 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₃ H ₂₀ ClF ₂ NO ₇ S: С, 52,32; Н, 3,81; N, 2,65; найдено: С, 52,26; Н, 3,80; N, 2,71.
171	3-трифторметил	-O-	2,4-дифторфенилсульфонил	Т.пл. 202-204°C. Масс: m/z 472,2 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₄ H ₂₀ F ₅ NO ₇ S: С, 51,34; Н, 3,59; N, 2,49; найдено: С, 51,61; Н, 3,65; N, 2,54.
172	3-хлор	-O-	тиазол-2-ил	Т.пл. 216-218°C. Масс: m/z 345,0 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₀ H ₁₉ ClN ₂ O ₅ S: С, 55,23; Н, 4,40; N, 6,44; найдено: С, 55,15; Н, 4,16; N, 6,43.
173	3-трифторметил	-O-	тиазол-2-ил	Т.пл. 222-224°C. Масс: m/z 379,4 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₁ H ₁₉ F ₃ N ₂ O ₅ S: С, 53,84; Н, 4,08; N, 5,98; найдено: С, 53,71; Н, 3,95; N, 5,96.
174	3-хлор	-O-	пирид-3-ил	Т.пл. 213-215°C. Масс: m/z 339,1 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₂ H ₂₁ ClN ₂ O ₅ : С, 61,61; Н, 4,93; N, 6,53; найдено: С, 60,40; Н, 4,89; N, 6,74.

175	3-трифторметил	-O-	пирид-3-ил	Т.пл. 221-223°C. Масс: m/z 373,1 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₃ H ₂₁ F ₃ N ₂ O ₅ : С, 59,74; Н, 4,57; N, 6,05; найдено: С, 59,17; Н, 4,47; N, 6,93.
176	3-метокси	-O-	пирид-3-ил	Т.пл. 101-103°C. Масс: m/z 335,2 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₁ H ₂₄ Cl ₂ N ₂ O ₂ : С, 61,92; Н, 5,93; N, 6,87; найдено: С, 61,43; Н, 6,07; N, 6,25 (выделено в виде гидрохлорида).
177	3-хлор	-O-	пирид-4-ил	Т.пл. 154-156°C. Масс: m/z 339,1 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₀ H ₂₁ Cl ₃ N ₂ O: С, 58,34; Н, 5,14; N, 6,80; найдено: С, 58,35; Н, 5,18; N, 6,69 (выделено в виде гидрохлорида).
178	3-трифторметил	-O-	пирид-4-ил	Т.пл. 208-210°C. Масс: m/z 373,1 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₁ H ₂₁ Cl ₂ F ₃ N ₂ O: С, 56,64; Н, 4,75; N, 6,29; найдено: С, 56,57; Н, 4,68; N, 6,20 (выделено в виде гидрохлорида).
179	3-хлор	-O-	пиримид-5-ил	Т.пл. 205-207°C. Масс: m/z 340,1 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₁ H ₂₀ ClN ₃ O ₅ : С, 58,67; Н, 4,68; N, 9,77; найдено: С, 57,66; Н, 4,70; N, 8,17.
180	3-трифторметил	-O-	пиримид-5-ил	Т.пл. 218-220°C. Масс: m/z 374,1 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₂ H ₂₀ F ₃ N ₃ O ₅ : С, 57,02; Н, 4,35; N, 9,06; найдено: С, 56,55; Н, 4,44; N, 8,89.
181	3-хлор	-O-	пирид-2-ил	Т.пл. 93-95°C. Масс: m/z 339,1 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₀ H ₂₁ Cl ₃ N ₂ O: С, 58,34; Н, 5,14; N, 6,80; найдено: С, 62,31; Н, 5,30; N, 7,36 (выделено в виде гидрохлорида).
182	3-трифторметил	-O-	пирид-2-ил	Т.пл. 86-88°C. Масс: m/z 373,1 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₁ H ₂₁ Cl ₂ F ₃ N ₂ O: С, 56,64; Н, 4,75; N, 6,29; найдено: С, 60,00; Н, 4,92; N, 6,76 (выделено в виде гидрохлорида).

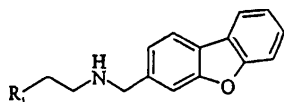
183	3-хлор	-NH-	пирид-3-ил	Т.пл. 158-160°C. Масс: m/z 338,3 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₂ H ₂₂ ClN ₃ O ₄ : C, 61,75; H, 5,18; N, 9,82; найдено: C, 58,90; H, 4,64; N, 8,87.
184	3-трифторметил	-NH-	пирид-3-ил	Т.пл. 182-184°C. Масс: m/z 372,3 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₃ H ₂₂ F ₃ N ₃ O ₄ : C, 59,86; H, 4,80; N, 9,10; найдено: C, 58,33; H, 4,44; N, 8,60.
185	3-хлор	-NH-	пирид-4-ил	Т.пл. 156-158°C. Масс: m/z 338,3 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₀ H ₂₂ Cl ₃ N ₃ : C, 58,48; H, 5,39; N, 10,22; найдено: C, 57,13; H, 5,49; N, 9,80 (выделено в виде гидрохлорида).
186	3-трифторметил	-NH-	пирид-4-ил	Т.пл. 142-144°C. Масс: m/z 372,3 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₁ H ₂₂ Cl ₂ F ₃ N ₃ : C, 56,76; H, 4,99; N, 9,45; найдено: C, 55,05; H, 4,88; N, 9,33 (выделено в виде гидрохлорида).
187	3-хлор	-NH-	пирид-2-ил	Т.пл. 142-144°C. Масс: m/z 338,0 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₀ H ₂₂ Cl ₃ N ₃ : C, 58,48; H, 5,39; N, 10,22; найдено: C, 58,12; H, 5,39; N, 10,08 (выделено в виде гидрохлорида).
188	3-трифторметил	-NH-	пирид-2-ил	Т.пл. 144-146°C. Масс: m/z 372,1 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₁ H ₂₂ Cl ₂ F ₃ N ₃ : C, 56,76; H, 4,99; N, 9,45; найдено: C, 56,60; H, 5,04; N, 9,32 (выделено в виде гидрохлорида).
189	3-хлор	-O-	бензил	МС m/e 351,9 (M+1)
190	3-трифторметил	-NH-	фенил	Т.пл.=205-207°C; МС: M+1=371,1

По способу примера 67 получают следующие соединения, выделенные в виде оксалата, за исключением отмеченных случаев:



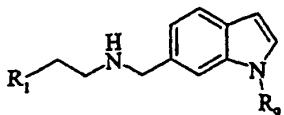
№	R ₁	Данные
191	пирид-4-ил	Т.пл. 176-178°C. Масс: m/z 305,2 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₅ : C, 66,99; H, 5,62; N, 7,10; найдено: C, 67,55; H, 5,70; N, 7,24.
192	пирид-3-ил	Т.пл. 198-200°C. Масс: m/z 305,2 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₅ : C, 66,99; H, 5,62; N, 7,10; найдено: C, 64,98; H, 5,43; N, 6,86.
193	тиен-2-ил	Т.пл. 234-236°C. Масс: m/z 310,2 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₁ H ₂₁ NO ₅ S: C, 63,14; H, 5,29; N, 3,50; найдено: C, 62,25; H, 5,18; N, 3,53.
194	имидазол-4-ил	Т.пл. 194-196°C. Масс: m/z 294,2 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₀ H ₂₀ N ₃ O ₅ : C, 62,65; H, 5,52; N, 10,95; найдено: C, 59,94; H, 5,30; N, 10,12.
195	нафт-2-ил	Т.пл. 223-225°C. Масс: m/z 354,4 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₇ H ₂₅ NO ₅ : C, 73,12; H, 5,68; N, 3,16; найдено: C, 73,38; H, 5,94; N, 3,40.
196	нафт-1-ил	Т.пл. 223-225°C. Масс: m/z 354,4 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₇ H ₂₅ NO ₅ : C, 73,12; H, 5,68; N, 3,16; найдено: C, 73,18; H, 5,52; N, 3,23.

По способу примера 67 получают следующие соединения, выделенные в виде оксалата, за исключением отмеченных случаев:



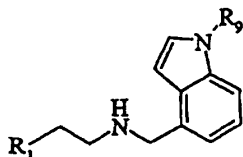
№	R ₁	Данные
197	3-хлорфенил	Т.пл. 240-242°C. Масс: m/z 336,0 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₃ H ₂₀ ClNO ₅ : C, 55,23; H, 4,40; N, 6,44; найдено: C, 55,15; H, 4,16; N, 6,43.
198	3-трифторметилфенил	Т.пл. 255-257°C. Масс: m/z 370,0 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₄ H ₂₀ F ₃ NO ₅ : C, 62,74; H, 4,38; N, 3,04; найдено: C, 62,95; H, 4,27; N, 3,08.
199	5-метокси-1H-индол-3-ил	Т.пл. 232-234°C. Масс: m/z 371,1 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₆ H ₂₄ N ₂ O ₆ : C, 67,81; H, 5,25; N, 6,08; найдено: C, 67,46; H, 4,44; N, 5,44.
200	1H-индол-3-ил	Т.пл. 221-223°C. Масс: m/z 341,1 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₅ H ₂₂ N ₂ O ₅ : C, 69,75; H, 5,15; N, 6,50; найдено: C, 71,99; H, 4,48; N, 6,40.

По способу примера 67 получают следующие соединения, выделенные в виде оксалата, за исключением отмеченных случаев:



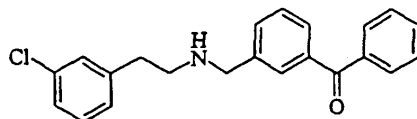
№	R ₁	R ₉	Данные
201	3-хлорфенил	фенил	Т.пл. 225-227°C. Масс: m/z 361,1 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₅ H ₂₃ ClN ₂ O ₄ : C, 66,59; H, 5,14; N, 6,21; найдено: C, 66,21; H, 5,02; N, 6,14.
202	3-трифторметилфенил	фенил	Т.пл. 216-218°C. Масс: m/z 395,1 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₅ H ₂₅ F ₃ N ₂ O ₄ : C, 64,45; H, 4,78; N, 5,78; найдено: C, 63,98; H, 4,67; N, 5,76.
203	5-метокси-1H-индол-3-ил	фенил	Т.пл. 208-210°C. Масс: m/z 394,2 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₈ H ₂₇ N ₃ O ₅ : C, 69,26; H, 5,60; N, 8,62; найдено: C, 67,78; H, 5,29; N, 8,42.
204	1H-индол-3-ил	фенил	Т.пл. 227-229°C. Масс: m/z 364,3 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₇ H ₂₅ N ₃ O ₄ : C, 71,19; H, 5,53; N, 9,22; найдено: C, 70,02; H, 5,33; N, 8,95.
205	5-метокси-1H-индол-3-ил	H	Т.пл. 170-172°C. Масс: m/z 318,2 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₂ H ₂₃ N ₃ O ₅ : C, 64,53; H, 5,62; N, 10,26; найдено: C, 56,16; H, 4,98; N, 8,75.

По способу примера 67 получают следующие соединения, выделенные в виде оксалата, за исключением отмеченных случаев:



№	R ₁	R ₉	Данные
206	3-хлорфенил	фенил	Т.пл. 237–239°C. Масс: m/z 361,1 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₅ H ₂₃ ClN ₂ O ₄ : С, 66,59; Н, 5,14; N, 6,21; найдено: С, 66,55; Н, 5,16; N, 6,20.
207	3-трифторметилфенил	фенил	Т.пл. 239–241°C. Масс: m/z 395,1 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₅ H ₂₅ F ₃ N ₂ O ₄ : С, 64,45; Н, 4,78; N, 5,78; найдено: С, 64,59; Н, 4,83; N, 5,83.
208	5-метокси-1Н-индол-3-ил	фенил	Т.пл. 194–196°C. Масс: m/z 396,2 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₈ H ₂₇ N ₃ O ₅ : С, 69,26; Н, 5,60; N, 8,62; найдено: С, 68,33; Н, 5,37; N, 8,52.
209	1Н-индол-3-ил	фенил	Т.пл. 206–208°C. Масс: m/z 366,2 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₇ H ₂₅ N ₃ O ₄ : С, 71,19; Н, 5,53; N, 9,22; найдено: С, 69,23; Н, 5,42; N, 8,86.
210	5-метокси-1Н-индол-3-ил	Н	Т.пл. 186–188°C. Масс: m/z 318,2 (M ⁺). Анал. Вычисл. для C ₂₂ H ₂₃ N ₃ O ₅ : С, 64,53; Н, 5,66; N, 10,26; найдено: С, 62,88; Н, 4,61; N, 9,27.

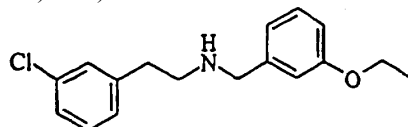
Пример 220. N-(2-(3-Хлорфенил)этил)-3-бензоилбензиламин.



В MeOH (30 мл) смешивают 3-бензоилбензальдегид (0,45 г, 2,1 ммоль), (3-хлорфенил)этиламин (0,3 мл, 2,1 ммоль) и молекулярные сита 3 Å (1,0 г). Смесь кипятят с обратным холодильником. Через 3 ч охлаждают, фильтруют и концентрируют, получая остаток. Остаток растворяют в дихлорэтано (20 мл), добавляют уксусную кислоту (0,12 мл, 2,1 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (0,6 г, 2,94 ммоль) и смесь перемешивают при температуре окружающей среды. Через 2 ч реакционную смесь концентрируют, добавляют дихлорметан (90 мл) и экстрагируют последовательно дистиллированной водой (50 мл) и затем насыщенным раствором соли (50 мл). Органический слой сушат над Na₂SO₄ и получают остаток. Хроматография остатка на силикагеле при элюировании EtOAc дает указанное в заголовке соединение в виде основания.

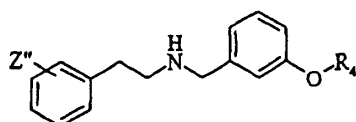
Указанное в заголовке соединение в виде оксалата получают, используя способ примера 67: т.пл. 196–198°C, масс: m/z 350,4 (M⁺). Анализ. Вычислено для C₂₄H₂₂ClNO₅: С 65,53; Н 5,04; N 3,18; найдено: С 65,27; Н 5,20; N 3,13.

Пример 221. N-(2-(3-Хлорфенил)этил)-3-этоксibenзиламин.



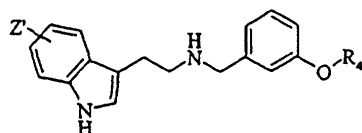
В этаноле (230 мл) смешивают 3-этоксibenзальдегид (3,38 г, 22,5 ммоль), 2-(3-хлорфенил)этиламин (2,33 г, 15,0 ммоль) и молекулярные сита 3 Å (2,88 г). Реакционную смесь перемешивают при кипении с обратным холодильником в течение 4 ч. Смесь фильтруют для удаления молекулярных сит, затем к фильтрату медленно добавляют боргидрид натрия (1,70 г, 45,0 ммоль) и смесь перемешивают при температуре окружающей среды. Спустя 15 ч реакционную смесь концентрируют до образования остатка, остаток растворяют в 1N NaOH и экстрагируют дихлорметаном. Органические экстракты объединяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄ и концентрируют до образования остатка. Хроматография остатка на силикагеле при элюировании этилацетатом дает указанное в заголовке соединение. Указанное в заголовке соединение в виде соли с HCl получают в этилацетате: т.пл. 178–180°C; MS (ACPI): m/e 290,1 (M+1). Анализ для C₁₇H₂₁Cl₂NO: вычислено: С 62,58; Н 6,49; N 4,29; найдено: С 62,65; Н 6,53; N 4,32.

По способу примера 221 получают следующие соединения, выделенные в виде малеата, за исключением отмеченных случаев:



№	Z''	R ₄	Данные
222	3-хлор	пропил	Т.пл. 138-140°C. МС (АСРІ): м/е 304,1 (М+1). Анализ для C ₁₈ H ₂₃ Cl ₂ NO: вычислено: С, 63,53; Н, 6,81; N, 4,12; найдено: С, 63,74; Н, 6,81; N, 4,22 (выделено в виде гидрохлорида).
223	3-трифторметил	пропил	Т.пл. 145-147°C. МС (АСРІ): м/е 338,1 (М+1). Анализ для C ₂₃ H ₂₆ F ₃ NO ₅ : вычислено: С, 60,92; Н, 5,78; N, 3,09; найдено: С, 60,77; Н, 5,60; N, 3,12.
224	3-трифторметил	этил	Т.пл. 164-166°C. МС (АСРІ): м/е 324,2 (М+1). Анализ для C ₁₈ H ₂₁ ClF ₃ NO: вычислено: С, 60,09; Н, 5,88; N, 3,89; найдено: С, 60,42; Н, 5,80; N, 3,93 (выделено в виде гидрохлорида).
225	2-фенил	2,2,2-трифторэтил	Т.пл. 181-183°C. МС (АСРІ): м/е 386,2 (М+1). Анализ для C ₂₇ H ₂₆ F ₃ NO ₅ : вычислено: С, 64,67; Н, 5,23; N, 2,79; найдено: С, 64,52; Н, 5,01; N, 2,85.
226	4-фенил	2,2,2-трифторэтил	Т.пл. 39°C. МС (АСРІ): м/е 386,2 (М+1). (За исключением того, что в реакции используют один эквивалент триэтиламина) (выделено в виде свободного основания).

По способу примера 221 получают следующие соединения, выделенные в виде малеата, за исключением отмеченных случаев:



№	Z''	R ₄	Данные
227	5-хлор	этил	Т.пл. 153-156°C. МС (АСРІ): м/е 329,1 (М+1). Анализ для C ₂₃ H ₂₅ ClN ₂ O ₅ : вычислено: С, 62,09; Н, 5,66; N, 6,30; найдено: С, 62,27; Н, 5,38; N, 6,19.
228	5-хлор	пропил	Т.пл. 163-166°C. МС (АСРІ): м/е 343,1 (М+1). Анализ для C ₂₄ H ₂₇ ClN ₂ O ₅ : вычислено: С, 62,81; Н, 5,93; N, 6,10; найдено: С, 63,07; Н, 5,80; N, 6,07.
229	5-хлор	2,2,2-трифторэтил	Т.пл. 178-181°C. МС (АСРІ): м/е 383,1 (М+1). Анализ для C ₂₃ H ₂₂ ClF ₃ N ₂ O ₅ : вычислено: С, 55,37; Н, 4,44; N, 5,62; найдено: С, 55,71; Н, 4,39; N, 5,66.
230	5-хлор	3-фторпропил	Т.пл. 167-170°C. МС (АСРІ): м/е 361,1 (М+1). Анализ для C ₂₄ H ₂₆ ClFN ₂ O ₅ : вычислено: С, 60,44; Н, 5,49; N, 5,87; найдено: С, 60,30; Н, 5,25; N, 5,78.
231	5-хлор	2,2,3,3,3-пентафторпропил	Т.пл. 170-173°C. МС (АСРІ): м/е 433,1 (М+1). Анализ для C ₂₄ H ₂₂ ClF ₅ N ₂ O ₅ : вычислено: С, 52,52; Н, 4,04; N, 5,10; найдено: С, 52,49; Н, 4,06; N, 5,16.

232	5-хлор	2,2,3,3-тетрафторпропил	Т.пл. 163-167°C. МС (АСПИ): м/е 415,1 (M+1). Анализ для $C_{24}H_{23}ClF_4N_2O_5$: вычислено: С, 54,30; Н, 4,37; N, 5,28; найдено: С, 54,47; Н, 4,36; N, 5,33.
233	5-метокси	2,2,2-трифторэтил	Т.пл. 179-182°C. МС (АСПИ): м/е 379,1 (M+1). Анализ для $C_{24}H_{25}F_3N_2O_6$: вычислено: С, 58,30; Н, 5,10; N, 5,67; найдено: С, 58,26; Н, 5,09; N, 5,69.
234	6-хлор	2,2,3,3-тетрафторпропил	Т.пл. 156-160°C. МС (АСПИ): м/е 415,1 (M+1). Анализ для $C_{24}H_{23}ClF_4N_2O_5$: вычислено: С, 54,30; Н, 4,37; N, 5,28; найдено: С, 54,31; Н, 4,34; N, 5,31.
235	5-циано	2,2,2-трифторэтил	Т.пл. 176-178°C. МС (АСПИ): м/е 374,0 (M+1). Анализ для $C_{20}H_{19}ClF_3N_3O$: вычислено: С, 58,61; Н, 4,67; N, 10,25; найдено: С, 58,52; Н, 4,61; N, 10,17 (выделено в виде гидрохлорида).
236	5-метилсульфонил	2,2,2-трифторэтил	Т.пл. 193-195°C. МС (АСПИ): м/е 429,9 (M+1). Анализ для $C_{24}H_{25}F_3N_2O_7S$: вычислено: С, 53,13; Н, 4,64; N, 5,16; найдено: С, 53,12; Н, 4,58; N, 5,20.
237	5-циано	3,3,3-трифторпропил	Т.пл. 150-154°C. МС (АСПИ): м/е 387,9 (M+1). Анализ для $C_{25}H_{24}F_3N_3O_5$: вычислено: С, 59,64; Н, 4,80; N, 8,35; найдено: С, 59,55; Н, 4,77; N, 8,38.
238	5-метилсульфонил	3,3,3-трифторпропил	Т.пл. 178-181°C. МС (АСПИ): м/е 440,9 (M+1). Анализ для $C_{25}H_{27}F_3N_2O_7S$: вычислено: С, 53,95; Н, 4,89; N, 5,03; найдено: С, 53,87; Н, 4,86; N, 5,04.
239	4-фтор	2,2,2-трифторэтил	Т.пл. 199-202°C. МС (АСПИ): м/е 367,2 (M+1). Анализ для $C_{19}H_{19}ClF_4N_2O$: вычислено: С, 56,65; Н, 4,75; N, 6,95; найдено: С, 56,82; Н, 4,65; N, 6,84 (выделено в виде гидрохлорида).
240	4-фтор	2,2,3,3,3-пентафторпропил	Т.пл. 118-121°C. МС (АСПИ): м/е 417,2 (M+1). Анализ для $C_{24}H_{22}F_6N_2O_5$: вычислено: С, 54,14; Н, 4,16; N, 5,26; найдено: С, 54,39; Н, 4,25; N, 5,30.
241	4-фтор	2,2,3,3-тетрафторпропил	Т.пл. 188-191°C. МС (АСПИ): м/е 399,0 (M+1). Анализ для $C_{20}H_{20}ClF_5N_2O$: вычислено: С, 55,24; Н, 4,64; N, 6,44; найдено: С, 55,03; Н, 4,53; N, 6,34 (выделен в виде гидрохлорида).

242	7-фтор	2,2,2-трифторэтил	Т.пл. 157-160°C. МС (АСРІ): м/е 367,2 (М+1). Анализ для $C_{23}H_{22}F_4N_2O_5$: вычислено: С, 57,26; Н, 4,60; N, 5,81; найдено: С, 57,34; Н, 4,39; N, 6,11.
243	7-фтор	2,2,3,3,3-пентафторпропил	Т.пл. 166-168°C. МС (АСРІ): м/е 417,2 (М+1). Анализ для $C_{24}H_{22}F_6N_2O_5$: вычислено: С, 54,14; Н, 4,16; N, 5,26; найдено: С, 53,90; Н, 3,98; N, 5,61.
244	7-фтор	2,2,3,3-тетрафторпропил	Т.пл. 170-173°C. МС (АСРІ): м/е 399,2 (М+1). Анализ для $C_{24}H_{24}F_5N_2O_5$: вычислено: С, 56,03; Н, 4,51; N, 5,45; найдено: С, 55,73; Н, 4,30; N, 5,66.
245	5-амидо	3,3,3-трифторпропил	Т.пл. 143-147°C. МС (АСРІ): м/е 406,1 (М+1). Анализ для $C_{21}H_{22}F_3N_3O_2$: вычислено: С, 62,22; Н, 5,47; N, 10,36; найдено: С, 61,96; Н, 5,42; N, 10,13 (выделено в виде основания).
246	5-амидо	2,2,2-трифторэтил	Т.пл. 125-130°C. МС (АСРІ): м/е 392,1 (М+1). Анализ для $C_{20}H_{21}F_3N_3O_2$: вычислено: С, 56,15; Н, 4,95; N, 9,82; найдено: С, 55,80; Н, 4,93; N, 9,71 (выделено в виде гидрохлорида)
247	6-фенил	2,2,2-трифторэтил	Т.пл. 117-120°C. МС (АСРІ): м/е 425,1 (М+1). Анализ для $C_{26}H_{23}F_3N_2O$: вычислено: С, 70,74; Н, 5,46; N, 6,60; найдено: С, 70,75; Н, 5,42; N, 6,66 (выделено в виде основания)
248	6-метил	2,2,3,3,3-пентафторпропил	Т.пл. 168-170°C. МС (АСРІ): м/е 413,2 (М+1). Анализ для $C_{21}H_{22}F_5N_2O$: вычислено: С, 56,82; Н, 4,77; N, 5,30; найдено: С, 57,21; Н, 4,46; N, 5,33
249	6-фенил	2,2,3,3,3-пентафторпропил	Т.пл. 110,5-113,5°C. МС (АСРІ): м/е 475,1 (М+1). Анализ для $C_{26}H_{23}F_5N_2O$: вычислено: С, 65,82; Н, 4,89; N, 5,90; найдено: С, 65,70; Н, 4,84; N, 5,93 (выделено в виде основания)
250	6-фенил	2,2,3,3-тетрафторпропил	Т.пл. 94-98°C. МС (АСРІ): м/е 457,1 (М+1). Анализ для $C_{26}H_{24}F_4N_2O$: вычислено: С, 68,41; Н, 5,30; N, 6,14; найдено: С, 68,18; Н, 5,28; N, 6,06 (выделено в виде основания)
251	6-метил	2,2,2-трифторэтил	Т.пл. 176-178°C. МС (АСРІ): м/е 363,1 (М+1). Анализ для $C_{20}H_{22}ClF_3N_2O$: вычислено: С, 60,23; Н, 5,56; N, 7,02; найдено: С, 60,16; Н, 5,43; N, 6,98 (выделено в виде гидрохлорида)

252	6-метил	2,2,3,3-тетрафторпропил	Т.пл. 156-158°C. МС (АСРІ): м/е 395,1 (M+1). Анализ для $C_{21}H_{23}ClF_4N_2O$: вычислено: С, 58,54; Н, 5,38; N, 6,50; найдено: С, 58,60; Н, 5,32; N, 6,55 (выделено в виде гидрохлорида)
253	6-этоксикарбонил	2,2,3,3-тетрафторпропил	Т.пл. 166-168°C. МС (АСРІ): м/е 453,1 (M+1). Анализ для $C_{23}H_{25}ClF_4N_2O_3$: вычислено: С, 56,50; Н, 5,15; N, 5,73; найдено: С, 56,18; Н, 5,00; N, 5,66 (выделено в виде гидрохлорида)
254	6-этоксикарбонил	2,2,2-трифторэтил	Т.пл. 169,5-171,5°C. МС (АСРІ): м/е 421,2 (M+1). Анализ для $C_{26}H_{27}F_3N_2O_7$: вычислено: С, 58,21; Н, 5,07; N, 5,22; найдено: С, 58,43; Н, 4,85; N, 5,27
255	6-циано	2,2,2-трифторэтил	Т.пл. 175-177°C. МС (АСРІ): м/е 374,1 (M+1). Анализ для $C_{24}H_{22}F_3N_3O_5$: вычислено: С, 58,90; Н, 4,53; N, 8,69; найдено: С, 58,62; Н, 4,48; N, 8,50
256	6-циано	2,2,3,3-тетрафторпропил	Т.пл. 167-169°C. МС (АСРІ): м/е 406,1 (M+1). Анализ для $C_{25}H_{23}F_4N_3O_5$: вычислено: С, 57,58; Н, 4,45; N, 8,06; найдено: С, 57,31; Н, 4,35; N, 8,08
257	6-амидо	2,2,2-трифторэтил	Т.пл. 102°C. МС (АСРІ): м/е 392,2 (M+1). Анализ для $C_{20}H_{20}F_3N_3O_2$: вычислено: С, 61,68; Н, 5,15; N, 10,74; найдено: С, 61,68; Н, 5,11; N, 10,65 (выделено в виде основания)
258	6-амидо	2,2,3,3-тетрафторпропил	Т.пл. 120°C. МС (АСРІ): м/е 424,3 (M+1). Анализ для $C_{21}H_{21}F_4N_3O_2$: вычислено: С, 59,57; Н, 5,00; N, 9,92; найдено: С, 59,33; Н, 4,82; N, 9,79 (выделено в виде основания)
259	6-трифторметокси	2,2,3,3-тетрафторпропил	Т.пл. 132-134°C. МС (АСРІ): м/е 465,1 (M+1). Анализ для $C_{21}H_{20}ClF_7N_2O_2$: вычислено: С, 50,36; Н, 4,03; N, 5,59; найдено: С, 50,25; Н, 3,96; N, 5,58 (выделено в виде гидрохлорида)
260	6-трифторметокси	2,2,2-трифторэтил	Т.пл. 160-164°C. МС (АСРІ): м/е 433,1 (M+1). Анализ для $C_{20}H_{19}ClF_6N_2O_2$: вычислено: С, 51,24; Н, 4,08; N, 5,98; найдено: С, 51,26; Н, 3,99; N, 5,96 (выделено в виде гидрохлорида)
260 А	7-хлор	2,2,3,3-тетрафторпропил	Т.пл. 153,6-154,4°C. МС (АСРІ): м/е 415,1 (M+1). Анал. Вычислено для $C_{20}H_{19}ClF_4N_2O \cdot 1,0HCl$: С, 53,23; Н, 4,47; N, 6,21; найдено: С, 52,89; Н, 4,40; N, 6,18 (выделено в виде гидрохлорида)
260 В	7-хлор	2,2,2-трифторэтил	Т.пл. 193,4-194,9°C. Масс (ES+): м/z 383,17 (M+1). Анал. Вычислено для $C_{19}H_{18}ClF_3N_2O \cdot 1,0HCl$: С, 54,43; Н, 4,57; N, 6,68; найдено: С, 54,66; Н, 4,39; N, 6,66 (выделено в виде гидрохлорида)

Пример 261. Гидрохлорид N-(2-(7-фтор-1H-индол-3-ил)этил)-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина.

Ацетилхлорид (2,4 мл, 33,8 ммоль) добавляют по каплям к безводному этанолу (50 мл) и смесь перемешивают в течение 10 мин при температуре окружающей среды и добавляют к раствору N-(2-(7-фтор-1H-индол-3-ил)этил)-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина (12,0 г, 30,1 ммоль) в этилацетате. Образовавшийся раствор концентрируют при пониженном давлении, получая желтое твердое вещество. Желтое твердое вещество перекристаллизовывают из смеси этилацетат/этанол/диэтиловый эфир, получая указанное в заголовке соединение: т.пл. 142-143°C. МС(m/e): 399 (M+1), 397 (M-1). Вычислено для C₂₀H₁₉F₅N₂O·HCl. Вычислено: C 55,24; H 4,64; N 6,44; найдено: C 55,44; H 4,66; N 6,46.

Пример 262. L-(+)-Тартрат гидрохлорида N-(2-(7-фтор-1H-индол-3-ил)этил)-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина.

Добавляют L-(+)-винную кислоту (49 мг, 0,33 ммоль) и метанол к раствору N-(2-(7-фтор-1H-индол-3-ил)этил)-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина (130 мг, 0,33 ммоль) в этилацетате. Растворитель выпаривают, получая смолу. Смолу перекристаллизовывают из смеси диэтиловый эфир/этилацетат, получая указанное в заголовке соединение: т.пл. 192-194°C.

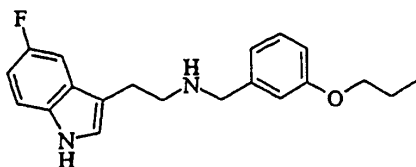
Пример 263. Гидрохлорид N-(2-(7-фтор-1H-индол-3-ил)этил)-3-(2,2,2-трифторэтокси)бензиламина.

Ацетилхлорид (2,3 мл, 32,4 ммоль) добавляют по каплям к безводному этанолу (50 мл) и раствор перемешивают в течение 10 мин при температуре окружающей среды и добавляют к раствору N-(2-(7-фтор-1H-индол-3-ил)этил)-3-(2,2,2-трифторэтокси)бензиламина (10,7 г, 29,2 ммоль) в диэтиловом эфире. Образовавшийся раствор концентрируют при пониженном давлении, получая желтое твердое вещество. Перекристаллизация желтого твердого вещества из смеси этилацетат/метанол дает указанное в заголовке соединение: т.пл. 163-164°C; МС(m/e): 367 (M+1); 365 (M-1). Вычислено для C₁₉H₁₈F₄N₂O·HCl. Вычислено: C, 56,65; H, 4,75; N, 6,95; найдено: C, 56,45; H, 4,54; N, 6,90.

Пример 264. L-(+)-Тартрат N-(2-(7-фтор-1H-индол-3-ил)этил)-3-(2,2,2-трифторэтокси)бензиламина.

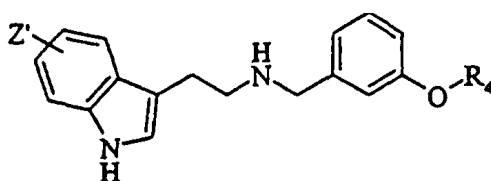
L-(+)-Винную кислоту (295 мг, 1,96 ммоль) в метаноле добавляют к раствору N-(2-(7-фтор-1H-индол-3-ил)этил)-3-(2,2,2-трифторэтокси)бензиламина (720 мг, 1,96 ммоль) в этилацетате. Образовавшийся раствор концентрируют при пониженном давлении, получая прозрачное бесцветное масло. Кристаллизация масла из диэтилового эфира дает указанное в заголовке соединение: т.пл. 118-119°C; МС(m/e): 367 (M+1); 365 (M-1). Вычислено для C₁₉H₁₈F₄N₂O·C₄H₆O₆. Вычислено: C 53,49; H 4,68; N 5,42; найдено: C 53,21; H 4,55; N 5,41.

Пример 270. Гидрохлорид N-(2-(5-фтор-1H-индол-3-ил)этил)-3-пропоксибензиламина.



Смешивают 3-пропоксибензальдегид (2,96 г, 18,0 ммоль), гидрохлорид 5-фтортриптамина (2,58 г, 12,0 ммоль), триэтиламин (1,15 г) и молекулярные сита 3 Å (2,27 г) в этаноле (200 мл). Реакционную смесь перемешивают при кипении с обратным холодильником в течение 4 ч. Смесь фильтруют для удаления молекулярных сит и затем к фильтрату медленно добавляют боргидрид натрия (1,36 г, 36,0 ммоль) и смесь перемешивают при температуре окружающей среды. Через 15 ч реакционную смесь концентрируют до образования остатка, остаток растворяют в 1N NaOH и раствор экстрагируют дихлорметаном. Органические экстракты объединяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат на Na₂SO₄ и концентрируют до образования остатка. Остаток хроматографируют на силикагеле при элюировании этилацетатом, получая 3,31 г масла. Соль с HCl получают в диэтиловом эфире: т.пл. 197-199°C; МС (ACPI): (m/e) 327,2 (M+1). Анализ для C₂₀H₂₄ClFN₂O. Вычислено: C 66,20; H 6,67; N 7,72; найдено: C 66,06; H 6,63; N 7,76.

По способу примера 270 получают следующие соединения, выделенные в виде малеата, за исключением отмеченных случаев:

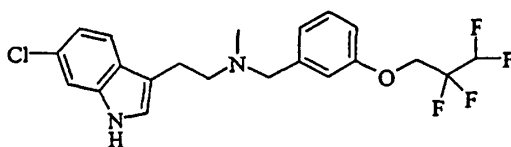


№	Z''	R ₄	Данные
271	5-фтор	этил	Т.пл. 196-198°C. МС (АСПИ): m/e 313,1 (M+1). Анализ для C ₁₉ H ₂₂ ClFN ₂ O: вычислено: С, 65,42; Н, 6,36; N, 8,03; найдено: С, 65,48; Н, 6,30; N, 8,04 (выделен в виде гидрохлорида)
272	5-трифторметил	этил	Т.пл. 156-160°C. МС (АСПИ): m/e 363,1 (M+1). Анализ для C ₂₄ H ₂₅ F ₃ N ₂ O ₅ : вычислено: С, 60,25; Н, 5,27; N, 5,85; найдено: С, 60,47; Н, 5,26; N, 5,79
273	5-трифторметил	пропил	Т.пл. 169-172°C. МС (АСПИ): m/e 377,1 (M+1). Анализ для C ₂₅ H ₂₇ F ₃ N ₂ O ₅ : вычислено: С, 60,97; Н, 5,53; N, 5,69; найдено: С, 60,95; Н, 5,54; N, 5,70
274	5-трифторметил	2,2,2-трифторэтил	Т.пл. 180-184°C. МС (АСПИ): m/e 417,1 (M+1). Анализ для C ₂₄ H ₂₂ F ₆ N ₂ O ₅ : вычислено: С, 54,14; Н, 4,16; N, 5,26; найдено: С, 53,99; Н, 4,07; N, 5,61
275	5-трифторметил	3,3,3-трифторпропил	Т.пл. 158-161°C. МС (АСПИ): m/e 431,1 (M+1). Анализ для C ₂₅ H ₂₄ F ₆ N ₂ O ₅ : вычислено: С, 54,95; Н, 4,43; N, 5,13; найдено: С, 54,84; Н, 4,46; N, 5,03

276	4-метокси	2,2,3,3-тетрафторпропил	Т.пл. 144-147°C. МС (АСПИ): м/е 411,1 (M+1). Анализ для $C_{25}H_{26}F_4N_2O_6$: вычислено: С, 57,03; Н, 4,98; N, 5,32; найдено: С, 56,84; Н, 4,94; N, 5,34.
277	5-циано	2,2,3,3-тетрафторпропил	Т.пл. 172-174°C. МС (АСПИ): м/е 406,2 (M+1). Анализ для $C_{25}H_{23}F_4N_3O_5$: вычислено: С, 57,58; Н, 4,45; N, 8,06; найдено: С, 57,91; Н, 4,13; N, 8,34.
278	5-циано	2,2,3,3,3-пентафторпропокси	Т.пл. 168-170°C. МС (АСПИ): м/е 424,1 (M+1). Анализ для $C_{25}H_{22}F_5N_3O_5$: вычислено: С, 55,66; Н, 4,11; N, 7,79; найдено: С, 55,54; Н, 4,16; N, 7,71.
279	5-(4-фторфенил)	2,2,3,3-тетрафторпропил	Т.пл. 161-165°C. МС (АСПИ): м/е 475,1 (M+1). Анализ для $C_{26}H_{24}ClF_5N_2O$: вычислено: С, 61,12; Н, 4,73; N, 5,48; найдено: С, 61,18; Н, 4,64; N, 5,50 (выделено в виде гидрохлорида)
280	5-(4-фторфенил)	2,2,3,3,3-пентафторпропокси	Т.пл. 168-171°C. МС (АСПИ): м/е 493,1 (M+1). Анализ для $C_{26}H_{23}ClF_6N_2O$: вычислено: С, 59,04; Н, 4,38; N, 5,30; найдено: С, 59,15; Н, 4,28; N, 5,30 (выделено в виде гидрохлорида)
281	5-фенил	2,2,3,3-тетрафторпропил	Т.пл. 148-151°C. МС (АСПИ): м/е 457,1 (M+1). Анализ для $C_{26}H_{25}ClF_4N_2O$: вычислено: С, 63,35; Н, 5,11; N, 5,68; найдено: С, 63,16; Н, 4,99; N, 5,67 (выделено в виде гидрохлорида)
282	5-фенил	2,2,3,3,3-пентафторпропокси	Т.пл. 65-70°C, разл. МС (АСПИ): м/е 475,1 (M+1). Анализ для $C_{26}H_{24}ClF_5N_2O$: вычислено: С, 61,12; Н, 4,73; N, 5,48; найдено: С, 60,98; Н, 4,66; N, 5,41 (выделено в виде гидрохлорида)
283	5-(4-фторфенил)	2,2,2-трифторэтил	Т.пл. 214-216°C. МС (АСПИ): м/е 443,1 (M+1). Анализ для $C_{25}H_{23}ClF_4N_2O$: вычислено: С, 62,70; Н, 4,84; N, 5,85; найдено: С, 62,47; Н, 4,71; N, 5,79 (выделено в виде гидрохлорида)
284	5-фенил	2,2,2-трифторэтил	Т.пл. 171-174°C, разл. МС (АСПИ): м/е 425,1 (M+1). Анализ для $C_{25}H_{24}ClF_3N_2O$: вычислено: С, 65,15; Н, 5,25; N, 6,08; найдено: С, 65,46; Н, 5,17; N, 6,10 (выделено в виде гидрохлорида)

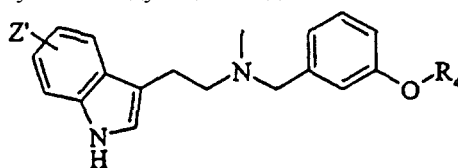
285	4-фенил	2,2,3,3,3-пентафторпропил	Т.пл. 55°C, разл. МС (АСРІ): м/е 475,1 (М+1). Анализ для C ₂₆ H ₂₄ ClF ₅ N ₂ O: вычислено: С, 61,12; Н, 4,73; N, 5,48; найдено: С, 61,11; Н, 4,83; N, 5,40 (выделено в виде гидрохлорида)
286	4-фенил	2,2,2-трифторэтил	Т.пл. 60°C, разл. МС (АСРІ): м/е 425,1 (М+1). Анализ для C ₂₅ H ₂₄ ClF ₃ N ₂ O: вычислено: С, 65,15; Н, 5,25; N, 6,08; найдено: С, 65,08; Н, 5,42; N, 5,93 (выделено в виде гидрохлорида)
287	4-фенил	2,2,3,3-тетрафторпропил	Т.пл. 56°C, разл. МС (АСРІ): м/е 457,1 (М+1). Анализ для C ₂₆ H ₂₅ ClF ₄ N ₂ O: вычислено: С, 63,35; Н, 5,11; N, 5,68; найдено: С, 63,60; Н, 5,35; N, 5,48 (выделено в виде гидрохлорида)
288	7-фтор	пирид-4-ил	Т.пл. 212-214°C. МС (АСРІ): м/е 362,2 (М+1) (выделено в виде оксалата).
289	7-фтор	пирид-3-ил	Т.пл. 167-169°C. МС (АСРІ): м/е 362,3 (М+1) (выделено в виде оксалата).
299	7-фенил	2,2,2-трифторэтил	Т.пл. 116-120°C. МС (АСРІ): м/е 425,3 (М+1). Анализ для C ₂₉ H ₂₇ F ₃ N ₂ O ₅ : вычислено: С, 64,44; Н, 5,03; N, 5,18; найдено: С, 64,47; Н, 4,96; N, 5,24.
300	7-фенил	2,2,3,3-тетрафторпропил	Т.пл. 108-111°C. МС (АСРІ): м/е 457,3 (М+1). Анализ для C ₃₀ H ₂₈ F ₄ N ₂ O ₅ : вычислено: С, 62,93; Н, 4,93; N, 4,89; найдено: С, 63,02; Н, 4,91; N, 4,96.

Пример 301. Малеат N-(2-(6-хлор-1H-индол-3-ил)этил)-N-метил-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина



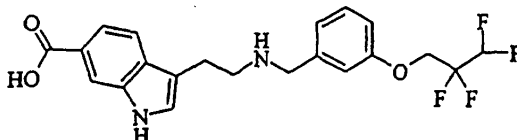
3-(2,2,3,3-Тetraфторпропокси)бензальдегид (232,6 мг, 0,98 ммоль) добавляют к раствору N-(2-(6-хлор-1H-индол-3-ил)этил)-N-метиламина (205,6 мг, 0,98 ммоль) и триацетоксиборгидрида натрия (305,3 мг, 1,37 ммоль) в дихлорэтано (50 мл). Смесь перемешивают при температуре окружающей среды. Через 24 ч смесь упаривают до образования остатка и остаток растворяют в 1N NaOH, затем экстрагируют дихлорметаном. Органические экстракты объединяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат (Na₂SO₄), фильтруют и упаривают до образования остатка. Остаток хроматографируют на силикагеле при элюировании этилацетатом, получая указанное в заголовке соединение. Малеатную соль получают в диэтиловом эфире: т.пл. 125-128°C. МС (АСРІ): м/е 429,3 (М+1). Анализ для C₂₅H₂₅ClF₄N₂O₅: вычислено: С 55,10; Н 4,62; N 5,14; найдено: С 55,13; Н 4,59; N 5,09.

По способу примера 301 получают следующие соединения:



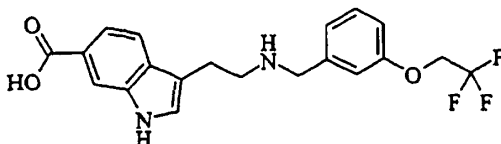
№	Z'	R ₄	Данные
302	5-метокси	2,2,2-трифторэтил	Т.пл. 144-147°C. МС (АСРІ): м/е 393,1 (M+1). Анализ для C ₂₃ H ₂₅ F ₃ N ₂ O ₆ : вычислено: С, 57,26; Н, 5,22; N, 5,81; найдено: С, 56,89; Н, 5,16; N, 5,82 (выделен в виде оксалата)
303	4-метокси	2,2,3,3-тетрафторпропил	Т.пл. 104-109°C. МС (АСРІ): м/е 425,2 (M+1). Анализ для C ₂₄ H ₂₆ F ₄ N ₂ O ₆ : вычислено: С, 56,03; Н, 5,09; N, 5,45; найдено: С, 55,85; Н, 5,05; N, 5,43 (выделен в виде оксалата)
304	4-фтор	2,2,2-трифторэтил	Т.пл. 192-202°C. МС (АСРІ): м/е 367,2 (M+1). Анализ для C ₁₉ H ₁₉ F ₄ N ₂ O: вычислено: С, 56,65; Н, 4,75; N, 6,95; найдено: С, 56,82; Н, 4,65; N, 6,84 (выделен в виде гидрохлорида)
305	6-фенил	2,2,3,3-тетрафторпропил	Т.пл. 94-98°C. МС (АСРІ): м/е 457,1 (M+1). Анализ для C ₂₆ H ₂₄ F ₄ N ₂ O: вычислено: С, 68,41; Н, 5,30; N, 6,14; найдено: С, 68,18; Н, 5,28; N, 6,06 (выделен в виде основания)

Пример 306. N-(2-(6-Карбокси-1Н-индол-3-ил)этил)-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламин.



Смешивают N-(2-(6-этоксикарбонил-1Н-индол-3-ил)этил)-N-(2,2,3,3-тетрафторпропоксибензил)амин (1,09 г, 2,4 ммоль) и 2N NaOH (4,8 мл) в этаноле (4,8 мл). Смесь кипятят с обратным холодильником. Через 2 ч смесь охлаждают до температуры окружающей среды, упаривают в вакууме для удаления этанола и затем нейтрализуют 5N HCl (1,92 мл), получая твердое вещество. Твердое вещество отфильтровывают и сушат в вакууме, получая указанное в заголовке соединение в виде порошка: т.пл. 186°C, разл., МС (АСРІ): м/е 425,1 (M+1).

Пример 307. N-(2-(6-Карбокси-1Н-индол-3-ил)этил)-3-(2,2,2-трифторэтокси)бензиламин.



По способу примера 306 получают указанное в заголовке соединения: т.пл. 232-235°C. МС (АСРІ): м/е 393,2 (M+1).

Пример 310. 5-Фенокси-1Н-индол.

Смешивают гидроксид калия (3 г, 0,054 моль) и фенол (15 г, 0,16 моль) и нагревают до 110°C до тех пор, пока гидроксид калия не растворится. Смесь охлаждают до комнатной температуры и добавляют 5-фтор-2-нитротолуол (7,75 г, 0,05 моль) в виде одной порции. Реакционную смесь нагревают до 130°C в течение 30 мин, охлаждают до комнатной температуры и затем выливают в 10% NaOH (200 мл). Водный раствор экстрагируют эфиром (2 x 100 мл), органические слои объединяют и промывают 10% NaOH (2 x 100 мл), водой (2 x 100 мл), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Концентрат хроматографируют на силикагеле при элюировании смесью гексаны/этилацетат, получая 2-нитро-5-фенокситолуол в виде твердого вещества: ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): 2,59 (с, 3H), 6,81-6,85 (м, 2H), 7,06-7,09 (м, 2H), 7,22-7,26 (м, 1H), 7,40-7,45 (м, 2H), 8,03-8,06 (м, 1H).

В 10 мл безводного толуола смешивают 2-нитро-5-фенокситолуол (1,15 г, 5,0 ммоль) и трис (диметиламино)метан (0,87 г, 6,0 ммоль) и кипятят с обратным холодильником в атмосфере азота.

Через 2 ч реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и толуол выпаривают при пониженном давлении с образованием остатка. Остаток растворяют в 15 мл EtOAc, смешивают с Pd/C (10%, 100 мг), перемешивают при комнатной температуре при давлении водорода 1 атмосфера в течение 1,5 дней. Катализатор отфильтровывают и фильтрат концентрируют. Остаток хроматографируют - на силикагеле при элюировании смесью гексаны/EtOAc, получая указанное в заголовке соединения в виде твердого вещества: ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) 6,49-6,50 (м, 1H), 6,93-7,03 (м, 4H), 7,22-7,27 (м, 5H), 8,15 (шир., 1H).

По способу примера 310 получают следующие соединения:

- а) 4-(*p*-толилокси)-2-метилнитробензол: ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) 2,35 (с, 3H), 2,57 (с, 3H), 6,77-6,80 (м, 2H), 6,93-7,03 (м, 2H), 7,18-7,24 (м, 2H), 8,00-8,03 (м, 1H);
- б) 5-*p*-толилокси-1H-индол: ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) 2,31 (с, 3H), 6,48-6,49 (м, 1H), 6,87-6,96 (м, 3H), 7,07-7,10 (м, 2H), 7,20-7,35 (м, 3H), 8,15 (шир., 1H);
- с) 4-(*o*-толилокси)-2-метилнитробензол: ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 2,16 (с, 3H), 2,57 (с, 3H), 6,50-6,78 (м, 2H), 6,93-7,03 (м, 3H), 7,18-7,35 (м, 1H), 8,00-8,03 (м, 1H);
- д) 5-*o*-толилокси-1H-индол: ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 2,31 (с, 3H), 6,45-6,46 (м, 1H), 6,78-6,80 (м, 1H), 6,90-6,00 (м, 2H), 7,01-7,10 (м, 2H), 7,13-7,24 (м, 2H), 7,32-7,34 (м, 1H), 8,11 (шир., 1H);
- е) 4-(*m*-толилокси)-2-метилнитробензол: ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) 2,37 (с, 3H), 2,60 (с, 3H), 6,80-6,88 (м, 4H), 7,03-7,06 (м, 1H), 7,27-7,32 (м, 1H), 8,03-8,06 (м, 1H);
- ф) 5-*m*-толилокси-1H-индол: получено 6,0 г (54%) (красное масло) ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) 2,25 (с, 3H), 6,51-6,52 (м, 1H), 6,76-6,98 (м, 4H), 7,14-7,39 (м, 4H), 8,17 (шир., 1H);
- г) 4-(4-фторфенокси)-2-метилнитробензол: ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) 2,60 (с, 3H), 6,80-6,82 (м, 2H), 7,03-7,12 (м, 4H), 8,03-8,06 (м, 1H); и
- h) 5-(4-фторфенокси)-1H-индол: получено 2,68 г (26%) (красное масло). ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) 6,50-6,52 (м, 1H), 6,91-7,01 (м, 5H), 7,24-7,38 (м, 3H), 8,18 (шир., 1H).

Пример 311. 2-Оксо-(5-фенокси-1H-индол-3-ил)ацетилхлорид.

Смешивают 5-феноксииндол (1,57 г, 7,5 ммоль) и безводный эфир (35 мл) и к смеси добавляют оксалилхлорид (1,07 г, 8,25 ммоль) в 8 мл эфира. Образуется осадок. Реакционную смесь перемешивают на протяжении ночи. Осадок отделяют, сушат в вакууме, получая указанное в заголовке соединение: ^1H -ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) 6,99-7,15 (м, 4H), 7,37-7,42 (м, 2H), 7,60 (д, 1H, $J=8,7$ Гц), 7,75 (д, 1H, $J=2,4$ Гц), 8,47 (д, 1H, $J=3,2$ Гц), 12,49 (шир., 1H).

По способу примера 311 получают следующие соединения:

- а) 2-оксо-(5-*p*-толилокси-1H-индол-3-ил)ацетилхлорид;
- б) 2-оксо-(5-*o*-толилокси-1H-индол-3-ил)ацетилхлорид: ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) 2,83 (с, 3H), 6,86-6,89 (м, 1H), 7,03-7,16 (м, 5H), 7,26-7,27 (м, 1H), 7,40-7,44 (м, 1H), 7,87 (м, 1H), 8,20-8,32 (м, 2H), 8,90 (шир., 1H);
- с) 2-оксо-(5-*m*-толилокси-1H-индол-3-ил)ацетилхлорид и
- д) 2-оксо-(4-фторфенокси)-1H-индол-3-ил)ацетилхлорид.

Пример 312. 2-Оксо-2-(5-фенокси-1H-индол-3-ил)ацетамид.

Смешивают 2-оксо-(5-фенокси-1H-индол-3-ил)ацетилхлорид (2,15 г, 7,18 ммоль) и гидроксид аммония (28-30%, 32 мл, 680 ммоль) и смесь перемешивают в течение 2 ч. Реакционную смесь выливают в 10% (водный) HCl , экстрагируют дихлорметаном, органические слои объединяют и сушат над Na_2SO_4 , растворитель выпаривают в вакууме, получая 1,94 г (96%) указанного в заголовке соединения: ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) 4,87 (с, 2H), 7,51-7,91 (м, 7H), 8,13-8,24 (м, 3H).

По способу примера 312 получают следующие соединения:

- а) 2-оксо-2-(5-*p*-толилокси-1H-индол-3-ил)ацетамид;
- б) 2-оксо-2-(5-*o*-толилокси-1H-индол-3-ил)ацетамид и
- с) 2-оксо-2-(5-*m*-толилокси-1H-индол-3-ил)ацетамид.

Пример 314. Оксалат 5-фенокситриптамина.

2-Оксо-2-(5-фенокси-1H-индол-3-ил)ацетамид (1,9 г, 6,86 ммоль) в ТГФ (60 мл) добавляют по каплям к раствору LiAlH_4 -ТГФ (1,0 М, 41 мл, 41,0 ммоль) в ТГФ при комнатной температуре. Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 4 ч и охлаждают до комнатной температуры. Реакционную смесь гасят водой (6 мл), затем NaOH (2 N, 3 мл). Осадок отфильтровывают и промывают эфиром (3 x 50 мл). Фильтрат сушат на Na_2SO_4 , концентрируют в вакууме, остаток очищают флэш-хроматографией (дихлорметан/ $\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$), получая 1,0 г (59%) свободного амина указанного в заголовке соединения. Соль щавелевой кислоты указанного в заголовке соединения имеет: т.пл. 156-157°C; ^1H -ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) 2,94 (т, 2H, $J=7,3$ Гц), 3,00 (т, 2H, $J=7,3$ Гц), 5,00 (шир., 2H), 6,83-7,04 (м, 4H), 7,26-7,41 (м, 5H), 11,05 (шир., 1H); МС (электрораспыление), m/e : 341,1 (M-1). Анал. Вычисл. для $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$: С, 63,15; Н, 5,30; N, 8,18; найдено: С, 62,97; Н, 5,25; N, 8,20.

По способу примера 314 получают следующие соединения и выделяют в виде оксалата, если не указано иначе:

- а) 5-*p*-толилокситриптамин ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) 2,31 (с, 3H), 2,83 (т, 2H, $J=6,4$ Гц), 2,98 (т, 2H, $J=6,3$ Гц), 6,86-6,96 (м, 3H), 7,07-7,10 (м, 3H), 7,24-7,33 (м, 2H), 8,02 (шир., 1H) (выделено в виде основания);
- б) 5-*o*-толилокситриптамин: т.пл. 187-188°C. ^1H -ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) 2,27 (с, 3H), 2,90-3,05 (м, 4H), 6,66-6,68 (м, 1H), 6,76-6,79 (м, 1H), 6,93-6,98 (м, 1H), 7,06-7,16 (м, 2H), 7,24-7,39 (м, 3H), 7,66 (шир., 2H), 11,05 (шир., 1H); МС (электрораспыление), m/e : 265,1 (M-1- $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$); Анал. Вычисл. для $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$: С, 64,04; Н, 5,66; N, 7,86; найдено: С, 63,90; Н, 5,72; N, 7,83 и

с) 5-м-толилокситриптамин: т.пл. 164-165°C; ^1H -ЯМР (250 МГц, DMCO-d_6) 2,26 (с, 3H), 2,89-3,07 (м, 4H), 4,52 (шир., 2H), 6,68-6,72 (м, 2H), 6,82-6,86 (м, 2H), 7,17-7,42 (м, 4H), 11,06 (шир., 1H); МС (электрораспыление), m/e : 265,1 (M-1- $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$).

Пример 315. 6-Хлор-7-фтор-1H-индол.

Смешивают трибромид бора (36,0 мл, 1,0M раствор в гептане, 36 ммоль) и 1,2-дихлорэтан (40 мл) и охлаждают до 5°C. По каплям добавляют раствор 2-фтор-3-хлоранилина (4,36 г, 30,0 ммоль) в 20 мл 1,2-дихлорэтана. Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 30 мин. К реакционной смеси добавляют хлорацетонитрил (2,71 г, 36,0 ммоль), затем TiCl_4 (6,83 г, 3,84 мл, 36,0 ммоль). Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником на протяжении ночи. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, добавляют 55,0 мл 2,5N HCl, нагревают до 85°C в течение 30 мин. Смесь охлаждают до комнатной температуры, экстрагируют дихлорметаном (3 x 25 мл), органические слои объединяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na_2SO_4 , концентрируют в вакууме, получая 5,1 г 1-(2-амино-2-фтор-3-хлорфенил)-2-хлорэтанона: ^1H -ЯМР (300МГц, CDCl_3) 4,63 (с, 2H), 6,49 (шир., 2H), 6,62-6,69 (м, 1H), 7,36-7,39 (м, 1H).

1-(2-Амино-2-фтор-3-хлорфенил)-2-хлорэтанон растворяют в 50 мл (10% вода в 1,4-диоксане, об./об.) и при комнатной температуре осторожно добавляют NaNH_4 (0,86 г, 22,8 ммоль). Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 4 ч, охлаждают до комнатной температуры. Добавляют 35 мл 1N HCl и смесь перемешивают в течение получаса, экстрагируют дихлорметаном (20 мл x 3), органические слои объединяют и промывают H_2O и насыщенным раствором соли, сушат над Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме. Хроматография на силикагеле при элюировании смесью EtOAc /гексаны дает указанное в заголовке соединение, 0,94 г (24%). ^1H -ЯМР (300МГц, CDCl_3) 6,55-6,58 (м, 1H), 7,04-7,10 (м, 1H), 7,22-7,33 (м, 2H), 8,38 (шир., 1H).

По способу примера 315 получают следующие соединения:

а) 5,7-дифтор-1H-индол: ^1H -ЯМР (300МГц, CDCl_3) 6,55-6,56 (м, 1H), 6,71-6,78 (м, 1H), 7,01-7,11 (м, 1H), 7,26-7,28 (м, 1H), 8,34 (шир., 1H);

б) 6,7-дифтор-1H-индол: ^1H -ЯМР (300МГц, CDCl_3) 6,53-6,56 (м, 1H), 6,90-6,99 (м, 1H), 7,22-7,31 (м, 2H), 8,39 (шир., 1H);

с) 5,6,7-трифтор-1H-индол: ^1H -ЯМР (300МГц, CDCl_3) 6,52-6,55 (м, 1H), 7,13-7,20 (м, 1H), 7,26-7,27 (м, 1H), 8,35 (шир., 1H);

д) 4,5,7-трифтор-1H-индол: ^1H -ЯМР (300МГц, DMCO-d_6) 6,68-6,71 (м, 1H), 7,20-7,29 (м, 1H), 7,57-7,59 (м, 1H), 12,07 (шир., 1H); МС (электрораспыление) m/e : 170,0 (M-1);

е) 4,7-дифтор-1H-индол: ^1H -ЯМР (400МГц, DMCO-d_6) : 11,91 (шир.с, 1H), 7,44 (т, 1H, $J=2,8$ Гц), 6,84-6,90 (м, 1H), 6,69-6,74 (м, 1H), 6,54-6,56 (м, 1H); МС (ES-): m/e 152,0 (M-1).

Пример 316. 3-Формил-6-хлор-7-фтор-1H-индол.

Оксихлорид фосфора (0,94 г, 6,16 ммоль) добавляют к ДМФ (12 мл, охлажден на ледяной бане) при энергичном перемешивании. Приблизительно через 10 мин добавляют 6-хлор-7-фториндол (0,93 г, 5,6 ммоль) в безводном ДМФ (4 мл), смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч, нагревают до комнатной температуры и перемешивают на протяжении ночи при комнатной температуре (~16 ч). Смесь обрабатывают 14,0 мл 2N NaOH (4 экв.) при энергичном перемешивании. Реакционную смесь нагревают до 80°C в течение получаса, затем охлаждают. Реакционную смесь выливают в холодную воду при энергичном перемешивании, получая твердое вещество. Твердое вещество отфильтровывают и сушат на протяжении ночи в вакуумном сушильном шкафу при комнатной температуре, получая указанное в заголовке соединение: ^1H -ЯМР (300МГц, $\text{CD}_3\text{COCD}_3/\text{CDCl}_3$) 7,09 (т, 1H, $J=7,7$ Гц), 7,83-7,86 (м, 2H), 9,89 (с, 1H).

По способу примера 316 получают следующие соединения:

а) 3-формил-5,7-дифтор-1H-индол: ^1H -ЯМР (300 МГц, CD_3COCD_3) 6,98-7,06 (м, 1H), 7,71-7,75 (м, 1H), 8,35 (с, 1H), 10,04 (с, 1H);

б) 3-формил-6,7-дифтор-1H-индол: ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) 7,10-7,19 (м, 1H), 7,86-7,88 (м, 1H), 7,98-8,03 (м, 1H), 8,95 (шир., 1H), 10,06 (с, 1H);

с) 3-формил-5,6,7-трифтор-1H-индол: ^1H -ЯМР (300 МГц, CD_3COCD_3): 7,87-7,93 (м, 1H), 8,42 (с, 1H), 10,07 (с, 1H);

д) 3-формил-4,5,7-трифтор-1H-индол: ^1H -ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) 7,46-7,55 (м, 1H), 8,49 (с, 1H), 10,02 (д, 1H, $J=3,7$ Гц), 13,19 (шир., 1H);

е) 3-формил-4,7-дифтор-1H-индол: ^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 13,03 (шир.с, 1H), 10,00 (д, 1H, $J=3,2$ Гц), 8,36 (с, 1H), 7,07-7,13 (м, 1H), 6,94-7,00 (м, 1H); МС (APCI): m/e 182,0 (M+1);

ф) 3-формил-4,5,6,7-тетрафтор-1H-индол: ^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 13,33 (шир.с, 1H), 9,94 (д, 1H, $J=4,4$ Гц), 8,49 (с, 1H); МС (ES-): m/e 216,0 (M-1).

Пример 317. 3-(2-Нитровинил)-6-хлор-7-фтор-1H-индол.

Смешивают 3-формил-6-хлор-7-фтор-1H-индол (1,00 г, 5,06 ммоль), ацетат аммония (292 мг, 3,8 ммоль, 0,75 экв.) (высушен обработкой толуолом и удалением толуола в вакууме) и нитрометан (6,17 г, 101,2 ммоль, 20 экв.). Смесь нагревают до 65°C. После завершения реакции (по ТСХ) добавляют силика-

гель и нитрометан удаляют в вакууме. Силикагель загружают на верх короткой колонки с силикагелем и элюируют 25% ацетоном в гексанах, получая, после упаривания, указанное в заголовке соединение.

По способу примера 317 получают следующие соединения:

- a) 3-(2-нитровинил)-5,7-дифтор-1H-индол: $^1\text{H-ЯМР}$ (300 МГц, CDCl_3) 6,68-6,81 (м, 1H), 7,16-7,21 (м, 1H), 7,60 (д, 1H, $J=13,5$ Гц), 7,73 (д, 1H, $J=2,7$ Гц), 8,18 (д, 1H, $J=13,5$ Гц), 10,95 (шир., 1H);
 b) 3-(2-нитровинил)-6,7-дифтор-1H-индол: $^1\text{H-ЯМР}$ (300 МГц, CDCl_3) 6,93-7,00 (м, 1H), 7,30-7,35 (м, 1H), 7,58 (д, 1H, $J=13,5$ Гц), 7,69 (д, 1H, $J=2,9$ Гц), 8,10 (д, 1H, $J=13,5$ Гц), 11,18 (шир., 1H); МС (электрораспыление) m/e : 225 (M+1), 223 (M-1);
 c) 3-(2-нитровинил)-5,6,7-трифтор-1H-индол;
 d) 3-(2-нитровинил)-4,5,7-трифтор-1H-индол;
 e) 3-(2-нитровинил)-4,7-дифтор-1H-индол: МС (ES-) : m/e 223,0 (M-1);
 f) 3-(2-нитровинил)-4,5,6,7-тетрафтор-1H-индол: МС (ES-) : m/e 259,0 (M-1).

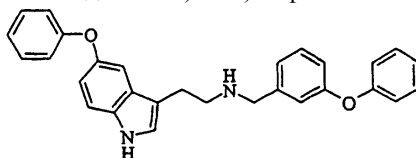
Пример 318. 6-Хлор-7-фтортриптамин.

3-(2-Нитровинил)-6-хлор-7-фтор-1H-индол (1,20 г, 5,06 ммоль) в безводном ТГФ добавляют по каплям к раствору литийалюминийгидрида (30,0 мл, 30,0 ммоль, 1,0 М раствор в ТГФ). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч и затем охлаждают до комнатной температуры. Смесь гасят осторожным добавлением 1N NaOH, получая суспензию. Суспензию фильтруют через целит и промывают несколько раз эфиром. Фильтрат упаривают в вакууме, получая остаток. Остаток хроматографируют на силикагеле при элюировании дихлорметаном, метанолом и гидроксидом аммония (10:1:0,1), получая, после упаривания, указанное в заголовке соединение: $^1\text{H-ЯМР}$ (300 МГц, CDCl_3) 2,87 (т, 2H, $J=6,6$ Гц), 3,02 (т, 2H, $J=6,7$ Гц), 7,03-7,08 (м, 2H), 7,26-7,29 (м, 1H), 8,51 (шир., 1H).

По способу примера 318 получают следующие соединения:

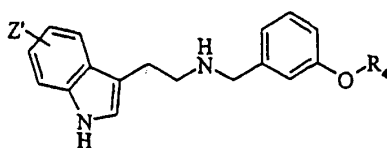
- a) 5,7-дифтортриптамин: $^1\text{H-ЯМР}$ (300 МГц, CDCl_3) 2,46 (т, 2H, $J=6,5$ Гц), 3,01 (т, 2H, $J=6,4$ Гц), 6,69-6,77 (м, 1H), 7,03-7,11 (м, 2H), 8,29 (шир., 1H);
 b) 6,7-дифтортриптамин: $^1\text{H-ЯМР}$ (300 МГц, CDCl_3): 2,87 (т, 2H, $J=6,6$ Гц), 3,02 (т, 2H, $J=6,7$ Гц), 6,88-6,97 (м, 1H), 7,04 (м, 1H), 7,20-7,25 (м, 1H), 8,64 (шир., 1H);
 c) 5,6,7-трифтортриптамин: $^1\text{H-ЯМР}$ (300 МГц, CDCl_3) 2,83 (т, 2H, $J=6,6$ Гц), 3,00 (т, 2H, $J=6,7$ Гц), 7,08-7,14 (м, 2H), 8,71 (шир., 1H); МС (электрораспыление), m/e : 215,0 (M+1);
 d) 4,5,7-трифтортриптамин: $^1\text{H-ЯМР}$ (300 МГц, CDCl_3): 2,93 (т, 2H, $J=6,6$ Гц), 3,03 (т, 2H, $J=6,4$ Гц), 6,73-6,82 (м, 1H), 7,02 (с, 1H), 8,58 (шир., 1H); МС (электрораспыление), m/e : 215,0 (M+1), 213,0 (M-1);
 f) 4,7-дифтортриптамин: $^1\text{H-ЯМР}$ (400 МГц, DMCO-d_6): 11,57 (шир.с, 1H), 7,19 (с, 1H), 6,80-6,85 (м, 1H), 6,61-6,67 (м, 1H), 2,79 (с, 4H), МС (ES+) : m/e 197,0 (M+1) 180,0 (M-NH₂);
 g) 4,5,6,7-тетрафтортриптамин: $^1\text{H-ЯМР}$ (400 МГц, DMCO-d_6) : δ 7,31 (с, 1H), 2,78 (с, 4H); МС (ES+) : m/e 233,0 (M+1) 216,0 (M-16).

Пример 319. N-(2-(5-Феноксиприптамин-1H-индол-3-ил)этил)-3-феноксиприптамин.



Смешивают 5-фенокситриптамин (0,400 г, 1,59 ммоль), 3-феноксиприпальдегид (0,377 г, 1,90 ммоль) и молекулярные сита 4 Å (0,40 г) в метаноле (15 мл) и смесь перемешивают в течение 4 ч. Молекулярные сита отфильтровывают и промывают несколько раз MeOH. К фильтрату по частям добавляют NaBH_4 (61,5 мг, 1,59 ммоль) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. MeOH удаляют в вакууме, получая остаток, остаток разбавляют смесью дихлорметан/вода, слои разделяют, водный слой экстрагируют дихлорметаном, органические слои объединяют и сушат над Na_2SO_4 . Концентрируют в вакууме и хроматографируют на силикагеле, элюируя указанное в заголовке соединение смесью дихлорметан/MeOH. Получают оксалатную соль указанного в заголовке соединения: т.пл. 196-198°C; $^1\text{H-ЯМР}$ (300 МГц, DMCO-d_6) 2,95-3,15 (м, 4H), 4,15 (с, 2H), 6,85-7,46 (м, 18H), 11,06 (шир., 1H); МС (электрораспыление) m/e : 435,3 (M+1); HRMS (ES+) вычислено для $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2$ (M+H) 435,2084, найдено 435,2073.

По способу примера 319 получают следующие соединения, выделенные в виде оксалата, за исключением отмеченных случаев:



№	Z'	R ₄	Данные
320	5-п-толилокси	фенил	Т.пл. 204-206°C. ¹ H-ЯМР (250МГц, ДМСО-d ₆) 2,25 (с, 3H), 2,97-3,12 (м, 4H), 4,01 (шир., 2H), 4,16 (с, 2H), 6,78-6,84 (м, 3H), 7,00-7,10 (м, 10H), 7,13-7,43 (м, 4H), 11,05 (шир., 1H); МС (электрораспыление) m/e: 449,1 (M+1-C ₂ H ₂ O ₄); Анализ. Вычислено для C ₃₂ H ₃₀ N ₂ O ₆ : С, 71,36; Н, 5,61; N, 5,20; найдено: С, 71,22; Н, 5,59; N, 5,28.
321	5-о-толилокси	фенил	Т.пл. 191-192°C; ¹ H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d ₆) 2,28 (с, 3H), 2,99-3,15 (м, 4H), 4,17 (с, 2H), 6,63-6,66 (м, 1H), 6,75-6,79 (м, 1H), 6,92-7,42 (м, 15H), 9,50 (шир., 2H), 11,05 (шир., 1H); МС (электрораспыление) m/e: 449,1 (M+1-C ₂ H ₂ O ₄); Анал. вычисл. для C ₃₂ H ₃₀ N ₂ O ₆ : С, 71,36; Н, 5,61; N, 5,20. Найдено: С, 71,11; Н, 5,59; N, 5,18
322	5-м-толилокси	фенил	Т.пл. 174-175°C. ¹ H-ЯМР (250МГц, ДМСО-d ₆) 2,51 (с, 3H), 3,00-3,13 (м, 4H), 4,15 (с, 2H), 6,81-7,03 (м, 7H), 7,11-7,42 (м, 11H), 11,05 (шир., 1H); МС (электрораспыление) m/e: 449,1 (M+1-C ₂ H ₂ O ₄)
323	6-хлор-7-фтор	2,2,2-трифторэтил	Т.пл. 186-187°C, ¹ H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d ₆) 3,13 (с, 4H), 4,15 с, 2H), 4,78 (кв, 2H, J=8,7 Гц), 7,07-7,12 (м, 2H), 7,21-7,24 (м, 1H), 7,37-7,45 (м, 4H), 9,44 (шир., 1H), 11,72 (шир., 1H); МС (электрораспыление) m/e: 401,2 (M+1-HCl), 399,2 (M-1-HCl); Анал. вычисл. для C ₁₉ H ₁₇ ClF ₄ N ₂ O·HCl: С, 52,19; Н, 4,15; N, 6,41. Найдено: С, 52,15; Н, 4,14; N, 6,38 (выделено в виде гидрохлорида)
324	6-хлор-7-фтор	2,2,3,3-тетрафторпропил	т.пл. 155-156°C; ¹ H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d ₆) 3,13 (с, 4H), 4,16 (с, 2H), 4,61 (т, 2H, J=13,5 Гц), 6,70 (тт, 1H, J=51,9 Гц, J=5,5 Гц), 7,08-7,10 (м, 2H), 7,11-7,12 (м, 1H), 7,21-7,45 (м, 4H), 9,41 (шир., 1H), 11,72 (шир., 1H); МС (электрораспыление) m/e: 433,2 (M+1-HCl), 431,2 (M-1-HCl); Анал. вычисл. для C ₂₀ H ₁₈ ClF ₅ N ₂ O·HCl: С, 51,19; Н, 4,08; N, 5,97. Найдено: С, 51,27; Н, 4,10; N, 6,07 (выделено в виде гидрохлорида)
325	5,7-дифтор	2,2,2-трифторэтил	Т.пл. 179-180°C; ¹ H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d ₆) 3,11 (с, 4H), 4,16 (с, 2H), 4,77 (кв, 2H, J=8,7 Гц), 6,93-6,97 (м, 1H), 7,00-7,14 (м, 1H), 7,21-7,43 (м, 5H), 9,41 (шир., 1H), 11,61 (шир., 1H); МС (электрораспыление) m/e: 385,2 (M+1-HCl), 383,0 (M-1-HCl); Анал. вычисл. для C ₁₉ H ₁₇ F ₅ N ₂ O·HCl·0,1H ₂ O: С, 54,00; Н, 4,34; N, 6,63. Найдено: С, 53,71; Н, 4,24; N, 6,70 (выделено в виде гидрохлорида)

326	5,7-дифтор	2,2,3,3-тетрафторпропил	т.пл. 109-110°C; ¹ H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d ₆) 2,71-2,84 (м, 4Н), 3,71 (с, 2Н), 4,53 (т, 2Н, J=13,5 Гц), 6,67 (тт, 1Н, J=51,9 Гц, J=5,5 Гц), 6,87-7,02 (м, 4Н), 7,12-7,28 (м, 3Н), 11,40 (шир., 1Н); МС (электрораспыление) m/e: 417,0 (M+1), 415,0 (M-1); Анал. вычисл. для C ₂₀ H ₁₈ F ₆ N ₂ O·0,1H ₂ O: С, 57,45; Н, 4,39; N, 6,70. Найдено: С, 57,24; Н, 4,08; N, 6,68
327	6,7-дифтор	2,2,2-трифторэтил	Т.пл. 164-165°C; ¹ H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d ₆) 3,13 (с, 4Н), 4,16 (с, 2Н), 4,77 (кв, 2Н, J=9,1 Гц), 7,00-7,13 (м, 2Н), 7,20-7,23 (м, 1Н), 7,33-7,43 (м, 4Н), 9,36 (шир., 1Н), 11,57 (шир., 1Н); МС (электрораспыление) m/e: 385,2 (M+1-HCl), 383,3 (M-1-HCl); Анал. вычисл. для C ₁₉ H ₁₇ F ₅ N ₂ O·HCl: С, 54,23; Н, 4,31; N, 6,66. Найдено: С, 53,86; Н, 4,28; N, 6,58 (выделено в виде гидрохлорида)
328	6,7-дифтор	2,2,3,3-тетрафторпропил	Т.пл. 214-215°C; ¹ H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d ₆) 3,02-3,17 (м, 4Н), 4,16 (с, 2Н), 4,59 (т, 2Н, J=13,5 Гц), 6,68 (тт, 1Н, J=51,9 Гц, J=5,5 Гц), 7,00-7,17 (м, 5Н), 7,21-7,42 (м, 4Н), 11,65 (шир., 1Н); МС (электрораспыление) m/e: 417,0 (M+1-C ₄ H ₄ O ₄), 415,0 (M-1-C ₄ H ₄ O ₄); Анал. вычисл. для C ₂₀ H ₁₈ F ₆ N ₂ O·C ₄ H ₄ O ₄ ·0,9H ₂ O: С, 52,54; Н, 4,37; N, 5,11. Найдено: С, 52,14; Н, 3,95; N, 5,49 (выделено в виде малеата)
329	5,6,7-трифтор	2,2,2-трифторэтил	Т.пл. 111-112°C; ¹ H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d ₆) 2,72-2,81 (м, 4Н), 3,71 (с, 2Н), 4,68 (кв, 2Н, J=8,8 Гц), 6,87-7,00 (м, 3Н), 7,22-7,40 (м, 3Н), 11,58 (шир., 1Н); МС (электрораспыление) m/e: 403,1 (M+1), 401,2 (M-1), Анал. вычисл. для C ₁₉ H ₁₆ F ₆ N ₂ O: С, 56,72; Н, 4,01; N, 6,96. Найдено: С, 56,61; Н, 3,92; N, 6,96 (выделено в виде основания)

330	5,6,7-трифтор	2,2,3,3-тетрафторпропил	Т.пл. 223-224°C; ¹ H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d ₆) 3,11 (с, 4H), 4,15 (с, 2H), 4,61 (т, 2H, J=13,5 Гц), 6,70 (тт, 1H, J=51,9 Гц, J=5,5 Гц), 7,08-7,12 (м, 1H), 7,19-7,25 (м, 1H), 7,36-7,43 (м, 3H), 7,52-7,58 (м, 1H), 9,50 (шир., 1H), 11,78 (шир., 1H); МС (электрораспыление) m/e: 435,1 (M+1-HCl), 433,1 (M-1-HCl); Анал. вычисл. для C ₂₀ H ₁₈ F ₆ N ₂ O·HCl·0,1H ₂ O: С, 50,83; Н, 3,88; N, 5,93. Найдено: С, 50,60; Н, 3,74; N, 6,07 (выделено в виде гидрохлорида)
331	4,5,7-трифтор	2,2,2-трифторэтил	Т.пл. 243-244°C; ¹ H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d ₆) 3,16-3,21 (м, 4H), 4,18 (с, 2H), 4,75 (кв, 2H, J=8,8 Гц), 7,11-7,25 (м, 3H), 7,39-7,45 (м, 3H), 9,37 (шир., 1H), 11,90 (шир., 1H); МС (электрораспыление) m/e: 403,1 (M+1-HCl), 401,0 (M-1-HCl); Анал. вычисл. для C ₁₉ H ₁₆ F ₆ N ₂ O·HCl: С, 52,00; Н, 3,91; N, 6,38. Найдено: С, 51,83; Н, 3,62; N, 6,55 (выделено в виде гидрохлорида)
332	4,5,7-трифтор	2,2,3,3-тетрафторпропил	Т.пл. 261-262°C; ¹ H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d ₆) 3,18 (с, 4H), 4,17 (с, 2H), 4,61 (т, 2H, J=13,5 Гц), 6,69 (тт, 1H, J=51,9 Гц, J=5,5 Гц), 7,09-7,13 (м, 1H), 7,17-7,26 (м, 2H), 7,32-7,42 (м, 3H), 9,37 (шир., 1H), 11,92 (шир., 1H); МС (электрораспыление) m/e: 435,1 (M+1-HCl), 433,1 (M-1-HCl); Анал. вычисл. для C ₂₀ H ₁₇ F ₇ N ₂ O·HCl, С, 51,02; Н, 3,85; N, 5,95. Найдено: С, 50,62; Н, 3,79; N, 6,00 (выделено в виде гидрохлорида)
333	7-циано	2,2,2-трифторэтил	Т.пл. 241-242°C; ¹ H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d ₆) 3,15 (с, 4H), 4,17 (с, 2H), 4,78 (кв, 2H, J=8,7 Гц), 7,10-7,22 (м, 3H), 7,33-7,43 (м, 3H), 7,60-7,62 (м, 1H), 7,95-7,97 (м, 1H), 9,29 (шир., 2H), 11,90 (шир., 1H); МС (электрораспыление) m/e: 374,2 (M+1-HCl), 372,0 (M-1-HCl); Анал. вычисл. для C ₂₀ H ₁₈ F ₃ N ₃ O·HCl·0,2H ₂ O: С, 58,10; Н, 4,73; N, 10,16. Найдено: С, 57,91; Н, 4,56; N, 10,08.
334	7-циано	2,2,3,3-тетрафторэтил	Т.пл. 212-213°C; ¹ H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d ₆) 3,16 (с, 4H), 4,16 (с, 2H), 4,61 (т, 2H, J=13,6 Гц), 6,69 (тт, 1H, J=51,9 Гц, J=5,5 Гц), 7,09-7,22 (м, 3H), 7,33-7,43 (м, 3H), 7,60-7,63 (м, 1H), 7,96-7,98 (м, 1H), 9,34 (шир., 2H), 11,92 (шир., 1H); МС (электрораспыление) m/e: 406,2 (M+1-HCl), 404,0 (M-1-HCl); Анал. вычисл. для C ₂₁ H ₁₉ F ₄ N ₃ O·HCl: С, 57,08; Н, 4,56; N, 9,51. Найдено: С, 57,12; Н, 4,61; N, 9,53.

Пример 335. 2-Фтор-3-феноксibenзальдегид.

Раствор 2,2,6,6-тетраметилпиперидина (5,1 мл, 30,0 ммоль) в ТГФ (40 мл) охлаждают до -78°C . Добавляют по каплям *n*-бутиллитий (18,7 мл, 30,0 ммоль, 1,6М в гексанах) и смесь перемешивают в течение 10 мин при -78°C . Добавляют по каплям 2-фторфенилфениловый эфир (4,7 г, 25,0 ммоль), смесь перемешивают в течение 10 мин при -78°C . Добавляют по каплям на протяжении 15 мин *N,N*-диметилформамид (2,3 мл, 30,0 ммоль). Образовавшуюся смесь перемешивают в течение 3 ч при -78°C и оставляют нагреваться до температуры окружающей среды на протяжении 16 ч. Реакционную смесь гасят водой (50 мл), экстрагируют этилацетатом, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении, получая масло. Масло кристаллизуют из гексанов с образованием твердого вещества, твердое вещество выделяют и перекристаллизуют из смеси гексаны/этилацетат/метилхлорид, получая указанное в заголовке соединение: т.пл. $75-77^{\circ}\text{C}$; МС(м/е): 216 (M^+); Вычисл. для $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{FO}_2$: вычислено: С 72,22; Н 4,20; найдено: С 72,41; Н 4,23. Очистка маточных жидкостей хроматографией на силикагеле (2-3% этилацетат/гексаны) дает дополнительное количество указанного в заголовке соединения: МС (м/е): 216(M^+).

По способу примера 335 получают следующее соединение: а) 6-фтор-3-феноксibenзальдегид: МС (м/е): 216(M^+).

Пример 336. 3-Этоксibenзальдегид.

Смешивают в ДМСО (25 мл) 3-гидроксibenзальдегид (5,6 г, 46 ммоль) и 1-иодэтан (10,7 г, 69 ммоль) и нагревают до 80°C . Смесь обрабатывают порциями карбоната цезия (22,4 г, 69 ммоль). Во время добавления температура начинает повышаться, поэтому баню убирают. Реакционную смесь перемешивают при 86°C в течение 1 ч, выливают в 200 мл насыщенного раствора соли и экстрагируют два раза 150 мл диэтилового эфира. Объединенные экстракты промывают дважды 200 мл насыщенного раствора соли, сушат над MgSO_4 и концентрируют в вакууме, получая масло. Очистка масла хроматографией (SiO_2 ; 2,5 EtOAc в гексанах) дает 5,73 г (38 ммоль, 83%) указанного в заголовке соединения в виде масла: ^1H -ЯМР (CDCl_3) 9,94 (с, 1H), 7,42-7,41 (м, 2H), 7,36-7,35 (м, 1H), 7,16-7,13 (м, 1H), 4,10-4,04 (кв, 2H), 1,64-1,40 (т, 3H).

По способу примера 336 получают следующее соединение: а) 3-пропоксibenзальдегид: ^1H -ЯМР (CDCl_3) : 9,95 (с, 1H), 7,43-7,41 (м, 2H), 7,37-7,36 (м, 1H), 7,17-7,14 (м, 1H), 9,98-3,95 (т, 2H), 1,84-1,79 (м, 2H), 1,05-1,02 (т, 3H).

Пример 337. *p*-Толуол-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)тозилат.

В круглодонную колбу (5 л), снабженную механической мешалкой, в инертной атмосфере добавляют пиридин (1,9 л) (высушен над молекулярными ситами 4 Å) и затем добавляют 2,2,3,3-тетрафтор-1-пропанол (604,5 г, 4,58 моль). Смесь охлаждают до 0°C на ледяной бане. К реакционной смеси на протяжении 20 мин 4 порциями добавляют *p*-толуолсульфонилхлорид (960 г, 5,04 моль). После охлаждения в течение 20 мин на ледяной бане образуется осадок. Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч при 0°C и 2 ч при 20°C . Реакционную смесь при перемешивании выливают на смесь лед-вода (1,44 л) и оставляют на ночь (18 ч) при 20°C . Неочищенное тозилатное производное отделяют от водной смеси в виде маслянистого вещества (1,34 кг), содержащего 14 мас./мас.% пиридина, что соответствует 1,15 кг тозилата (87,8%). Неочищенное вещество используют на следующей стадии реакции без дополнительной очистки: ^1H -ЯМР соответствует формуле соединения.

Пример 338. 3-(2,2,3,3,3-Пентафторпропокси)бензальдегид.

В реакторе на 4 л с двойными стенками, снабженном обратным холодильником и механической мешалкой, смешивают 3-гидроксibenзальдегид (137,6 г, 1,127 ммоль), *p*-толуол-3-(2,2,3,3,3-пентафторпропокси)тозилат (243 г, 0,799 моль), карбонат калия (220 г, 1,597 моль) и диметилформамид (2451 мл) и нагревают при 110°C в течение 45,5 ч в атмосфере аргона. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и фильтруют через слой 400 г силикагеля. Слой силикагеля элюируют 2,451 мл этилацетата. Объединенные органические слои выливают на 7,3 л смеси лед-вода. К данной смеси добавляют 10N гидроксид натрия (500 мл) и перемешивают в течение 1 ч. Водную фазу отделяют и экстрагируют этилацетатом (1000 мл). Органические фазы объединяют, промывают водой (1000 мл) и насыщенным раствором соли (750 мл). Выпаривание органических растворителей при пониженном давлении дает 159,79 г коричневого маслянистого вещества, содержащего неочищенное указанное в заголовке соединение. Очистка фракционной перегонкой (два последовательных цикла) при пониженном давлении (2 мм Hg) с использованием дистилляционного аппарата, снабженного адиабатической колонкой длиной 30 см, дает фракцию 52,4 г ожидаемого продукта (96,2% площади по ВЭЖХ).

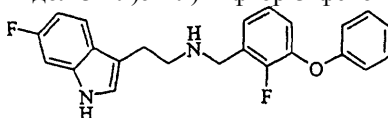
Пример 339. 3-(3,3,3-Трифторпропокси)бензальдегид.

В трехгорлой круглодонной колбе, снабженной обратным холодильником и механической мешалкой, смешивают 3-гидроксibenзальдегид (130,2 г, 1,066 моль), 3,3,3-трифторпропокситозилат (143 г, 0,533 моль), карбонат калия (147,35 г, 1,066 моль) и абсолютный этанол (1430 мл) и смесь кипятят с обратным холодильником в течение 4 ч в атмосфере аргона. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении.

Концентрированную смесь выливают на 1N гидроксид натрия (2145 мл), перемешивают в течение 30 мин и экстрагируют дихлорметаном (2145 мл). Органический слой декантируют, промывают 1N гид-

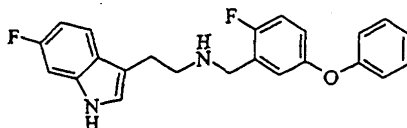
роксидом натрия (2145 мл). После разделения слоев органический слой промывают последовательно два раза 1 л воды (рН водной фазы = 7), сушат над 30 г сульфата магния, органический слой дихлорметана упаривают досуха при пониженном давлении, получая 55,4 г указанного в заголовке соединения (выход 0,254 моль, 47,6%) в виде светло-желтого маслянистого вещества.

Пример 340. N-(2-(6-Фтор-1H-индол-3-ил)этил)-2-фтор-3-феноксипбензиламин.



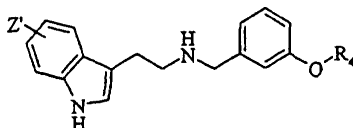
В абсолютном этаноле (6 мл) смешивают 6-фтортриптамин (419 мг, 2,35 ммоль) и 2-фтор-3-феноксипбензальдегид (610 мг, 2,82 ммоль). Смесь нагревают до 65°C, получая гомогенный раствор. К смеси добавляют молекулярные сита 3 Å (400 г) и нагревают до температуры дефлегмации растворителя в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждают до температуры окружающей среды и добавляют боргидрид натрия (267 мг, 7,1 ммоль). Смесь перемешивают в течение 18 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь охлаждают на водяной бане, гасят ацетоном, разбавляют этанолом и ацетоном и молекулярные сита отфильтровывают. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении, разбавляют 1N NaOH, экстрагируют этилацетатом, промывают насыщенным раствором соли, сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении, получая 1,0 г масла. Хроматография на силикагеле при элюировании 1%, 4% 2N аммиака в смеси метанол/метилхлорид дает прозрачное бесцветное масло. Образование гидрохлоридной соли проводят в смеси этилацетат/метанол, получая гидрохлорид указанного в заголовке соединения: т.пл. 173-174,5°C; МС(м/е): 379 (M+1), 377 (M-1); Вычислено для C₂₃H₂₀F₂N₂O·HCl: вычислено: С, 66,59; Н, 5,10; N, 6,75; найдено: С, 66,50; Н, 5,09; N, 6,73.

Пример 341. N-(2-(6-Фтор-1H-индол-3-ил)этил)-6-фтор-3-феноксипбензиламин.



По способу примера 340 получают гидрохлорид указанного в заголовке соединения: т.пл. 183,5-185,5°C; МС(м/е): 379 (M+1), 377 (M-1); Вычислено для C₂₃H₂₀F₂N₂O·HCl: вычислено С 66,59; Н 5,10; N 6,75; найдено: С 66,54; Н 5,11; N 6,68.

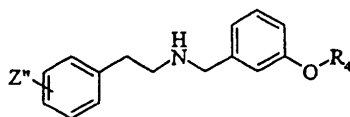
По способу примера 340 получают следующие соединения, выделенные в виде гидрохлорида, за исключением отмеченных случаев:



№	Z'	R ₄	Данные
342	5-метокси	этил	ISMS 325 (M+1); Анализ для C ₂₀ H ₂₅ ClN ₂ O ₂ ·0,2EtOH·0,1H ₂ O: вычисл. С, 65,88; Н, 7,16; N, 9,53; найдено: С, 65,90; Н, 6,97; N, 7,16. ¹ H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d ₆) 10,85 (с, 1H), 9,43 (шир.с, 2H), 7,42-7,22 (м, 4H), 7,18-7,10 (м, 2H), 7,05-7,0 (м, 1H), 6,32-6,15 (м, 1H), 4,3-4,15 (м, 2H), 4,15-4,05 (кв, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,15 (с, 4H), 1,45-1,35 (т, 3H)
343	5-метокси	пропил	ISMS 339 (M+1); Анализ для C ₂₁ H ₂₇ ClN ₂ O ₂ : вычисл.: С, 67,28; Н, 7,23; N, 7,47; найдено: С, 67,28; Н, 7,30; N, 7,13; ¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆) 10,85 (с, 1H), 9,43 (шир.с, 2H), 7,35-7,15 (м, 4H), 7,1-7,05 (м, 2H), 7,0-6,92 (м, 1H), 6,7-6,6 (м, 1H), 4,3-4,16 (м, 1H), 4,15-4,05 (кв, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,15 (с, 4H), 1,45-1,35 (т, 3H)
344	5-фтор	2,2,2-трифторэтил	ISMS 367 (M+1); Анализ для C ₁₉ H ₁₉ ClF ₄ N ₂ O: вычисл.: С, 56,65; Н, 4,75; N, 6,95; найдено: С, 56,37; Н, 4,83; N, 6,81 (основание)
345	5-метокси	2,2,2-трифторэтил	Анализ для C ₂₀ H ₂₂ ClF ₃ N ₂ O ₂ : вычисл.: С, 57,91; Н, 5,34; N, 6,75; найдено: С, 57,72; Н, 5,17; N, 6,61; ISMS 379 (M+1)
346	5-фтор	2,2,3,3,3-пентафторпропил	ISMS 417 (M+1); Анализ для C ₂₀ H ₁₈ F ₆ N ₂ O C ₂ H ₂ O ₄ : вычисл.: С, 51,18; Н, 3,98; N, 5,53; найдено: С, 51,18; Н, 3,91; N, 5,51 (выделено в виде оксалата)

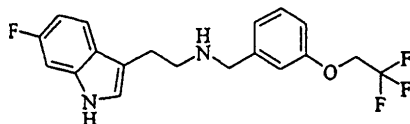
347	5-метокси	2,2,3,3,3-пентафторпропил	ISMS 429 (M+1); Анализ для $C_{21}H_{21}F_5N_2O_2 \cdot 1,2C_2H_2O_4 \cdot 0,8H_2O$: вычисл.: C, 51,02; H, 4,57; N, 5,09; найдено: C, 50,64; H, 4,23; N, 5,15 (выделено в виде оксалата)
348	5-метокси	2,2,3,3-тетрафторпропил	ISMS 411 (M+1) Анализ для $C_{21}H_{22}F_4N_2O_2 \cdot C_2H_2O_4 \cdot 0,1H_2O$: вычисл.: C, 55,0; H, 4,86; N, 5,58; найдено: C, 54,74; H, 4,74; N, 5,58 (выделено в виде оксалата)
349	5-метокси	3,3,3-трифторпропил	Анализ для $C_{21}H_{23}F_3N_2O_2 \cdot HCl$: вычисл.: C, 58,81; H, 5,64; N, 6,53; найдено: C, 58,42; H, 5,44; N, 6,51; ISMS 393 (M+1)
350	5-фтор	2,2,3,3-тетрафторпропил	Анализ для $C_{20}H_{20}F_4N_2O \cdot HCl$: вычисл.: C, 57,63; H, 5,08; N, 6,72; найдено: C, 57,49; H, 5,04; N, 6,76; ISMS 381 (M+1)
351	4-хлор-5-метокси	2,2,2-трифторэтил	Анализ для $C_{20}H_{20}ClF_3N_2O_2 \cdot HCl$: вычисл.: C, 53,47; H, 4,71; N, 6,24; найдено: C, 53,33; H, 4,65; N, 6,21; ISMS 413 (M+1)
352	4-хлор-5-метокси	2,2,3,3-тетрафторпропил	Анализ для $C_{21}H_{21}ClF_4N_2O_2 \cdot HCl$: вычисл.: C, 52,40; H, 4,61; N, 5,82; найдено: C, 52,25; H, 4,50; N, 5,80; ISMS 445 (M+1)
353	4-хлор-5-метокси	3,3,3-трифторпропил	Анализ для $C_{21}H_{22}ClF_3N_2O_2 \cdot HCl$: вычисл.: C, 54,4; H, 5,00; N, 6,05; найдено: C, 54,18; H, 4,86; N, 6,06; ISMS 427 (M+1)

По способу примера 340 получают следующие соединения, выделенные в виде гидрохлорида, за исключением отмеченных случаев:



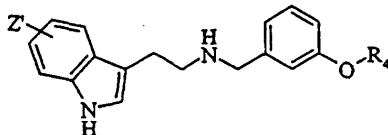
№	Z'	R ₄	Данные
360	3-хлор	2,2,2-трифторэтил	ISMS 344 (M+1); Анализ для $C_{17}H_{18}ClF_3NO$: вычисл. C, 53,70; H, 4,77; N, 3,68; найдено: C, 53,61; H, 4,96; N, 3,66.
361	3-трифторметил	2,2,2-трифторэтил	ISMS 378 (M+1); Анализ для $C_{20}H_{19}F_6NO_5$: вычисл.: C, 51,40; H, 4,10; N, 3,0; найдено: C, 51,26; H, 4,06; N, 3,07 (выделен в виде оксалата)
362	3-хлор	2,2,3,3,3-пентафторпропил	ISMS 394 (M+1); Анализ для $C_{18}H_{18}Cl_2F_5NO$: вычисл.: C, 50,25; H, 4,22; N, 3,26; найдено: C, 50,38; H, 4,03; N, 3,45
363	3-трифторметил	2,2,3,3,3-пентафторпропил	ISMS 428 (M+1); Анализ для $C_{19}H_{17}F_8NO \cdot C_2H_2O_4$: вычисл.: C, 48,75; H, 3,70; N, 2,70; найдено: C, 48,76; H, 3,67; N, 2,79 (выделен в виде оксалата)
364	3-хлор	2,2,3,3-тетрафторпропил	Анализ для $C_{18}H_{18}ClF_4NO \cdot C_2H_2O_4$: вычисл.: C, 51,57; H, 4,33; N, 3,01; найдено: C, 51,92; H, 4,29; N, 3,08; ISMS 376 (M+1)
365	3-трифторметил	2,2,3,3-тетрафторпропил	Анализ для $C_{19}H_{18}F_7NO \cdot C_2H_2O_4$: вычисл.: C, 50,51; H, 4,04; N, 2,81; найдено: C, 50,48; H, 4,02; N, 2,85; ISMS 410 (M+1) (выделен в виде оксалата)
366	3-трифторметил	3,3,3-трифторпропил	Анализ для $C_{19}H_{19}F_6NO \cdot HCl$: вычисл.: C, 53,34; H, 4,71; N, 3,27; найдено: C, 53,23; H, 4,73; N, 3,28; ISMS 392 (M+1)
367	3-хлор	3,3,3-трифторпропил	Анализ для $C_{18}H_{19}ClF_3NO \cdot HCl$: вычисл.: C, 54,84; H, 5,11; N, 3,55; найдено: C, 54,74; H, 5,02; N, 3,11; ISMS 358 (M+1)

Пример 370. N-(2-(6-Фтор-1H-индол-3-ил)этил)-(2,2,2-трифторэтокси)бензиламин.



В EtOH (30 мл) смешивают оксалат 6-фтортриптамина (350 мг, 1,3 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (506 мг, 3,9 ммоль), 3-(2,2,2-трифторэтокси)бензальдегид (266 мг, 1,3 ммоль) и молекулярные сита 4 Å (4 г) и кипятят с обратным холодильником в течение 7 ч. Жидкость декантируют в отдельную колбу и обрабатывают NaBH₄ (148 мг, 3,9 ммоль). Смесь перемешивают 1 ч, концентрируют в вакууме, получая остаток. Остаток распределяют между 25 мл 5N NaOH и 25 мл дихлорметана. Водный слой экстрагируют 25 мл дихлорметана, органические слои объединяют, сушат над MgSO₄ и концентрируют приблизительно до объема 20 мл. Хроматографией остатка на силикагеле при элюировании 1% MeOH в CHCl₃, смешанным с конц. NH₄OH, получают указанное в заголовке соединения. Раствор указанного в заголовке соединения в EtOAc смешивают с раствором одного эквивалента щавелевой кислоты в EtOAc, получая твердое вещество, которое фильтруют и сушат в вакууме с получением оксалатной соли указанного в заголовке соединения: ISMS 367 (M+1); Анализ для C₁₉H₁₉ClF₄N₂O: вычисл.: C 55,27; H 4,42; N 6,14; найдено: C 55,17; H 4,38; N 6,09.

По способу примера 370 получают следующие соединения, выделенные в виде гидрохлорида, за исключением отмеченных случаев:



№	Z'	R ₄	Данные
372	5-фтор	2,2,3,3-тетрафторпропил	ISMS 399 (M+1); Анализ для C ₁₉ H ₁₇ F ₈ NO C ₂ H ₂ O ₄ H ₂ O: вычисл.: C, 53,51; H, 4,41; N, 5,67; найдено: C, 53,12; H, 4,21; N, 5,63 (выделен в виде оксалата).
373	6-фтор	2,2,3,3,3-пентафторпропил	Анализ для C ₂₀ H ₁₈ F ₈ N ₂ O HCl: вычисл.: C, 53,05; H, 4,23; N, 6,19; найдено: C, 52,88; H, 4,05; N, 6,12; ISMS 417 (M+1)
374	6-хлор-5-метокси	2,2,2-трифторэтил	Анализ для C ₂₀ H ₂₀ ClF ₃ N ₂ O ₂ HCl: вычисл.: C, 53,47; H, 4,71; N, 6,24; найдено: C, 53,65; H, 4,85; N, 6,45; ISMS 413 (M+1) (Соль получают в 50 мл 50/50 ТГФ/EtOH с использованием гидрохлорида поливинилпиридина).
375	6-хлор-5-метокси	2,2,3,3-тетрафторпропил	Анализ для C ₂₁ H ₂₁ ClF ₄ N ₂ O ₂ HCl: вычисл.: C, 52,40; H, 4,61; N, 5,82; найдено: C, 52,15; H, 4,51; N, 5,69; ISMS 445 (M+1)
376	6-хлор	2,2,3,3-тетрафторпропил	Анализ для C ₂₀ H ₁₉ F ₅ N ₂ O HCl: вычисл.: C, 55,24; H, 4,64; N, 6,44; найдено: C, 55,06; H, 4,63; N, 6,44; ISMS 399 (M+1)
377	6-хлор	3,3,3-трифторпропил	Анализ для C ₂₀ H ₂₀ F ₄ N ₂ O HCl: вычисл.: C, 54,83; H, 5,11; N, 3,55; найдено: C, 54,74; H, 5,02; N, 3,11; ISMS 381 (M+1)
378	5-трифтор-метокси	2,2,3,3,3-пентафторпропил	Анализ для C ₂₁ H ₁₉ F ₈ N ₂ O ₂ HCl: вычисл.: C, 48,62; H, 3,69; N, 5,40; найдено: C, 48,55; H, 3,48; N, 5,33; ISMS 483 (M+1)
379	5-трифтор-метокси	2,2,3,3-тетрафторпропил	Анализ для C ₂₁ H ₁₉ F ₇ N ₂ O ₂ HCl: вычисл.: C, 50,36; H, 4,02; N, 5,59; найдено: C, 50,27; H, 3,92; N, 5,63; ISMS 465 (M+1)
380	5-трифтор-метокси	2,2,2-трифторэтил	Анализ для C ₂₀ H ₁₈ F ₆ N ₂ O ₂ HCl: вычисл.: C, 51,24; H, 4,08; N, 5,98; найдено: C, 51,33; H, 4,09; N, 6,26; ISMS 433 (M+1)

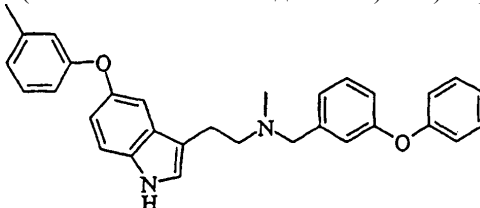
Пример 381. N-трет-Бутоксикарбонил-2-(5-м-толилокси-1H-индол-3-ил)этиламин.

Указанное в заголовке соединения получают по способу примера 20: ¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃) 1,41 (с, 9H), 2,30 (с, 3H), 2,89 (т, 2H, J=6,7 Гц), 3,41 (м, 2H), 6,74-6,85 (м, 3H), 6,93-6,99 (м, 1H), 7,07-7,35 (м, 4H), 8,05 (шир., 1H).

Пример 382. N-Метил-2-(5-м-толил)триптамин.

Указанное в заголовке соединение получают по способу примера 20 и затем получают его оксалатную соль: т.пл. 182-183°C; ¹H-ЯМР (250МГц, ДМСО-d₆) 2,26 (с, 3H), 2,59 (с, 3H), 2,98-3,18 (м, 4H), 6,68-6,72 (м, 2H), 6,82-6,86 (м, 2H), 7,17-7,22 (м, 1H), 7,29-7,42 (м, 3H), 11,06 (шир., 1H); МС (электрораспыление) m/e: 281,2 (M+1-C₂H₂O₄); Анал. вычисл. для C₂₀H₂₂N₂O₅: С 64,85; Н 5,99; N 7,56; найдено: С 65,01; Н 5,74; N 7,71.

Пример 383. N-Метил-N-(2-(5-м-толилокси-1H-индол-3-ил)этил)-3-феноксипензиламин.



По способу примера 301 получают указанное в заголовке соединение и затем получают его оксалатную соль: т.пл. 142-144°C; ¹H-ЯМР (250МГц, ДМСО-d₆) 2,24 (с, 3H), 2,634 (с, 3H), 3,01-3,12 (м, 4H), 3,92 (шир., 2H), 4,16 (с, 2H), 6,65-6,70 (м, 2H), 6,81-6,84 (м, 2H), 6,99-7,03 (м, 3H), 7,12-7,26 (м, 6H), 7,34-7,43 (м, 4H), 11,00 (шир., 1H); МС (электрораспыление) m/e: 463,4 (M+1-C₂H₂O₄); Анал. вычисл. для C₃₃H₃₂N₂O₆: С, 71,72; Н, 5,84; N, 5,07; найдено: С, 71,44; Н, 5,89; N, 4,99.

Пример 384. 5-Нитротриптамин.

Смесь 5-нитроиндола (10 г, 62 ммоль) и 200 мл ледяной уксусной кислоты нагревают до 70°C и обрабатывают солью Эшенмозера (12 г, 65 ммоль). После 1 ч реакции смесь концентрируют в вакууме досуха. Остаток смешивают с 200 мл толуола, концентрируют досуха, затем распределяют между 200 мл концентрированного гидроксида аммония и 200 мл EtOAc. Когда все твердые вещества растворятся, слои разделяют и водный слой экстрагируют 200 мл EtOAc. Объединенный органический слой сушат над MgSO₄ и концентрируют, получая N,N-диметил-5-нитротриптамин в виде твердого вещества.

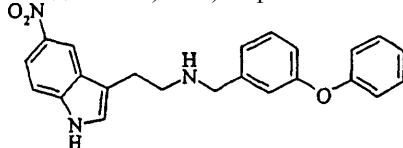
Полученный выше N,N-диметил-5-нитротриптамин растворяют в 200 мл безводного ДМСО, обрабатывают иодметаном (7,7 мл, 17,5 г, 124 ммоль) и перемешивают в течение 1 ч при температуре окружающей среды. Добавляют KCN (40 г, 621 ммоль) и 18-краун-6 (0,5 г). Реакционную смесь нагревают до 110°C в течение 45 мин, охлаждают, выливают на лед, затем насыщают NaCl. Гашенную реакционную смесь экстрагируют EtOAc, экстракты объединяют и промывают 3 раза насыщенным раствором соли. Сушат над MgSO₄ и концентрируют в вакууме, остаток хроматографируют на силикагеле при элюировании 1% MeOH в CHCl₃, получая (5-нитро-1H-индол-3-ил)ацетонитрил в виде твердого вещества: FDMS 201 (M+); Анализ для C₁₀H₇N₃O₂: вычисл. С 59,70; Н 3,51; N 20,89; найдено: С 59,32; Н 3,52; N 20,56.

(5-Нитро-1H-индол-3-ил)ацетонитрил (9 г, 44,7 ммоль) растворяют в 250 мл безводного ТГФ и обрабатывают 90 мл 1М ВН₃ в ТГФ при температуре окружающей среды. Смесь перемешивают на протяжении ночи и реакцию осторожно гасят добавлением по каплям 10 мл воды. Смесь концентрируют досуха в вакууме и остаток распределяют между 5N HCl и EtOAc. Водный слой экстрагируют EtOAc и экстракт объединяют с первоначальным слоем EtOAc. Водный слой обрабатывают 5N NaOH и экстрагируют 3 раза 10% MeOH в EtOAc. Экстракты очищают пропусканием экстрактов через подушку 100 г ионообменной смолы SCX, промыванием подушки 2 л MeOH, затем продукт промывания MeOH выгружают, элюируют 2М NH₃ в MeOH и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения в виде темного твердого вещества: ISMS 206 (M+1); Анализ для C₂₀H₁₈F₆N₂O₂ 0,3H₂O 0,1C₇H₈: вычисл.: С, 57,34; Н, 5,74; N, 19,29; найдено: С, 57,30; Н, 5,38; N, 19,08; ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) 11,9-11,2 (шир.с, 1H), 8,50-8,49 (д, 1H), 7,95-7,92 (м, 1H), 7,47-7,45 (м, 1H), 7,38 (с, 1H), 2,79 (с, 4H), 2,2-1,3 (шир.с, 2H).

Пример 385. 6-Нитротриптамин.

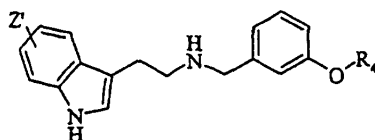
По способу примера 384 получают (6-нитро-1H-индол-3-ил) ацетонитрил: ISMS 200 (M-1); Анализ для C₁₀H₇N₃O₂ 0,1H₂O: вычисл.: С 59,17; Н 3,58; N 20,70; найдено: С 59,04; Н 3,28; N 20,39, из которого получают указанное в заголовке соединение: ISMS 206 (M+1); ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) 11,5 (шир.с, 2H), 8,26 (с, 1H), 7,84-7,81 (м, 1H), 7,68-7,66 (м, 1H), 7,57 (с, 1H), 2,80-74 (м, 4H) (N-H индола не наблюдается).

Пример 390. N-(2-(5-Нитро-1H-индол-3-ил)этил)-3-феноксипензиламин.



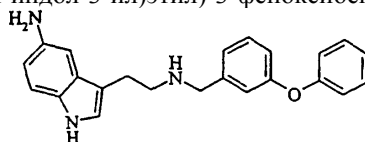
По способу примера 340 получают указанное в заголовке соединение, образование соли осуществляют в 10 мл EtOH с 0,25 мл 5N HCl и 40 мл толуола, затем смесь концентрируют, получая гидрохлорид указанного в заголовке соединения: Анализ для C₂₃H₂₁N₃O₃ HCl 0,2 EtOH: вычисл.: С 64,62; Н 5,17; N 9,75; найдено: С 64,89; Н 5,40; N 9,75; ISMS 388 (M+1).

По способу примера 390 получают следующие соединения, выделенные в виде гидрохлорида, за исключением отмеченных случаев:



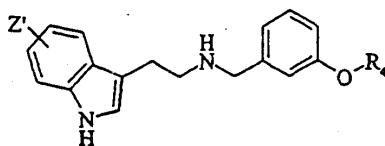
№	Z'	R ₄	Данные
391	5-нитро	2,2,2-трифторэтил	ISMS 444 (M+1); Анализ для C ₂₀ H ₂₀ ClF ₄ N ₃ O ₃ ·0,1 H ₂ O: вычисл. С, 52,87; Н, 4,48; N, 9,74; найдено: С, 52,63; Н, 4,34; N, 9,67.
392	5-нитро	2,2,3,3-тетрафторпропил	ISMS 444 (M+1); Анализ для C ₂₀ H ₂₀ ClF ₄ N ₃ O ₃ : вычисл.: С, 52,01; Н, 4,36; N, 9,10; найдено: С, 51,94; Н, 4,19; N, 8,93.
393	6-нитро	2,2,2-трифторэтил	ISMS 394 (M+1); ¹ H-ЯМР (CDCl ₃ -свободное основание): 8,47 (шир.с, 1H), 8,31-8,30 (м, 1H), 8,01-7,98 (м, 1H), 7,63-7,61 (м, 1H), 7,32-7,31 (м, 1H), 7,24-7,21 (м, 1H), 6,94-6,92 (м, 1H), 6,88 (с, 1H), 6,80-6,77 (м, 1H), 4,33-4,26 (м, 2H), 3,79 (с, 2H), 3,00-2,93 (м, 4H), 1,54 (с, 1H)
394	6-нитро	2,2,3,3-тетрафторпропил	ISMS 426 (M+1); Анализ для C ₂₀ H ₁₉ F ₄ N ₃ O ₃ : вычисл.: С, 52,01; Н, 4,36; N, 9,10; найдено: С, 51,96; Н, 4,16; N, 8,76
395	6-нитро	2,2,3,3,3-пентафторпропил	ISMS 444 (M+1); Анализ для C ₂₀ H ₁₈ F ₅ N ₃ O ₃ : вычисл.: С, 50,06; Н, 3,99; N, 8,76; найдено: С, 49,76; Н, 3,86; N, 8,67

Пример 396. N-(2-(5-Амино-1H-индол-3-ил)этил)-3-феноксипензиламин.



Смешивают гидрохлорид N-(2-(5-нитро-1H-индол-3-ил)этил)-3-феноксипензиламина (250 мг, 0,64 ммоль) и NiCl₂·6H₂O (460 мг, 1,9 ммоль) в 30 мл MeOH и смесь обрабатывают NaBH₄ (73 мг, 1,9 ммоль). Через 1 ч смесь концентрируют досуха, распределяют между EtOAc и концентрированным NH₄OH. Водный слой экстрагируют EtOAc, органические слои объединяют, сушат над MgSO₄ и концентрируют досуха. Хроматография на силикагеле при элюировании ступенчатым градиентом смесью 20/75/5 ТГФ/гексаны/Et₃N, затем смесью 40/55/5 ТГФ/гексаны/Et₃N дает указанное в заголовке соединение в виде масла. Дополнительная хроматография на силикагеле при элюировании 1% MeOH в CHCl₃, смешанным с конц. NH₄OH, дает указанное в заголовке соединение в виде масла. Обработкой соединения 0,25 мл 5N HCl в 10 мл EtOH и 40 мл толуола и затем концентрированием получают указанное в заголовке соединение в виде гидрохлорида: Анализ для C₂₃H₂₃N₃O 2,6 HCl 0,6 EtOH: вычисл.: С 59,66; Н 5,83; N 9,07; найдено: С 59,30; Н 5,48; N 8,82; ISMS 358 (M+1).

По способу примера 396 получают следующие соединения, выделенные в виде гидрохлорида, за исключением отмеченных случаев:



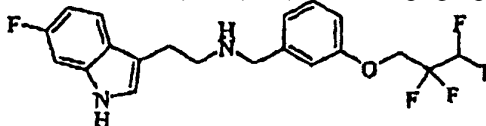
№	Z'	R ₄	Данные
397	5-амино	2,2,2-трифторэтил	Анализ для C ₁₉ H ₂₀ F ₃ N ₃ O 2HCl 0,2 CHCl ₃ 0,3 CH ₃ OH: вычисл. С, 49,85; Н 5,02; N, 8,94; найдено С, 50,05; Н, 4,99; N, 8,73; ISMS 364 (M+1).
398	5-амино	2,2,3,3-тетрафторпропил	¹ H-ЯМР (DMCO-d ₆) 11,3 (шир.с, 1H), 10,25 (шир.с, 3H), 9,6 (шир.с, 2H), 7,6 (с, 1H), 7,5-7,35 (м, 4H), 7,3-7,2 (м, 1H), 7,2-7,0 (м, 2H), 6,9-6,5 (д, 1H), 4,65-4,5 (т, 2H), 4,25 (с, 2H), 3,3 (с, 4H); Анализ для C ₂₀ H ₂₁ F ₄ N ₃ O 2HCl: вычисл.: С, 51,29; Н, 4,95; N, 8,97; найдено: С, 51,26; Н, 4,98; N, 8,26
399	6-амино	2,2,2-трифторэтил	ISMS 363 (M+); C ₁₉ H ₂₂ Cl ₂ F ₃ N ₃ O·0,4 H ₂ O: вычисл.: С, 51,45; Н, 5,18; N, 9,48; найдено: С, 51,45; Н, 5,10; N, 9,63
400	6-амино	2,2,3,3-тетрафторпропил	ISMS 393 (M+); C ₂₀ H ₂₃ Cl ₂ F ₄ N ₃ O·0,2 H ₂ O: вычисл.: С, 50,90; Н, 5,00; N, 8,90; найдено: С, 50,73; Н, 4,82; N, 8,65

Пример 401. 6-Фтортриптамин.

Смешивают 6-Фториндол (108 г, 0,8 моль) и дихлорметан (324 мл). Смесь охлаждают на ледяной бане. На протяжении нескольких минут добавляют трифторуксусную кислоту (308 мл) (реакция экзотермическая). В течение 40 мин, поддерживая температуру приблизительно при 0-5°C, добавляют раствор Z-1-диметиламино-2-нитроэтилена (94,7 г, 0,816 моль) в дихлорметане (600 мл). Спустя 45 мин смесь нагревают приблизительно до 20°C. Через 2 ч ее выливают на 1,2 л ледяной воды и перемешивают на протяжении ночи с внесением затравки, получая твердое вещество. Твердое вещество отфильтровывают, промывают сначала 100 мл смеси дихлорметан-циклогексан, 1/1, затем 750 мл воды и сушат при 40°C, получая 3-(2-нитровинил)-6-фториндол.

Смешивают LiAlH₄ (48,8 г, 1,286 моль, 5 экв.) и ТГФ (848 мл) и смесь охлаждают на бане лед-вода, имеющей приблизительно 6°C, поддерживая температуру ниже 32°C. Добавляют раствор 3-(2-нитровинил)-6-фториндола (53 г, 0,257 моль, 1 экв.) в ТГФ (694 мл), поддерживая температуру приблизительно ниже 31°C. Смесь оставляют перемешиваться при температуре окружающей среды. Спустя 2,5 ч реакцию гасят смесью 49 мл воды и 49 мл ТГФ, затем 49 мл 15% NaOH и, наконец, 49 мл воды. Во время гашения поддерживают температуру ~32°C. Смесь перемешивают в течение 1,5 ч, фильтруют через целит и промывают ТГФ. Смесь упаривают до получения остатка, остаток растворяют в 750 мл диэтилового эфира и охлаждают на бане лед-вода. Добавляют раствор HCl/диэтиловый эфир с образованием твердого вещества. Смесь перемешивают в течение 1 ч, твердое вещество отфильтровывают, промывают диэтиловым эфиром и сушат при пониженном давлении при 45°C с получением гидрохлорида указанного в заголовке соединения.

Пример 402. N-(2-(6-Фтор-1H-индол-3-ил)этил)-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламин



Смешивают гидрохлорид 6-фтортриптамина (90 г, 0,419 моль) и воду (900 мл). Добавляют водный раствор NaOH (2 N, 230 мл) и дихлорметан (900 мл). Спустя 1 ч органический слой отделяют, водный слой экстрагируют дихлорметаном, органические слои объединяют, промывают водой, сушат над MgSO₄ и упаривают до образования остатка. Остаток смешивают с толуолом (200 мл) и смесь упаривают, получая 78,45 г коричневого масла. 78,45 г указанного выше масла смешивают с другой, 41,4 г порцией, получая 6-фтортриптамин. Смешивают 6-фтортриптамин (119,85 г) и этанол (3,325 л), добавляют 2,2,3,3-тетрафторпропилбензальдегид (176 г, 0,745 моль, 1,2 экв.) и 150 г молекулярных сит 3 Å. Смесь кипятят с обратным холодильником. Через 2 ч охлаждают до комнатной температуры и добавляют NaBH₄ (35,2 г, 0,93 моль, 1,5 экв.). Через 1 ч смесь фильтруют через целит и промывают 500 мл этанола. Фильтрат упаривают при пониженном давлении, получая маслянистый остаток. Остаток распределяют между водой и дихлорметаном. Слои разделяют, водный слой экстрагируют дихлорметаном, органические слои объединяют, промывают насыщенным раствором соли и сушат над MgSO₄. Фильтрация и упаривание при пониженном давлении дает указанное в заголовке соединение.

Соль HCl получают следующим образом. Смешивают N-(2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил)-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламин (387 г, 0,97 моль) и диэтиловый эфир (3,95 л) при комнатной температу-

ре. На протяжении 15 мин по каплям добавляют раствор HCl/Et₂O (298 мл) приблизительно до pH 3 с образованием твердого вещества. Смесь перемешивают в течение 1 ч и твердое вещество выделяют, промывают эфиром и сушат при пониженном давлении при 40°C, получая указанное в заголовке соединение в виде гидрохлорида.

Пример 410. (5-Бром-1H-индол-3-ил)ацетонитрил.

По способу примера 384 с использованием 5-броминдола получают указанное в заголовке соединение: ISMS 234 (M-1); Анализ для C₁₀H₇BrN₂·0,1H₂O: вычисл. : C 50,70; H 3,06; N 11,83; найдено: C 50,69; H 2,90; N, 11,64; ¹H-ЯМР (CDCl₃): 8,22 (с, 1H), 7,70-7,69 (м, 1H), 7,33-7,31 (м, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,23-7,22 (м, 1H), 3,78-3,77 (м, 4H).

Пример 411. 5-Бромтриптамин.

5-Бром-1H-индол-3-карбонитрил (9,5 г, 40,4 ммоль) растворяют 200 мл безводного ТГФ и обрабатывают 80 мл 1M BH₃ в ТГФ при температуре окружающей среды. Реакционную смесь перемешивают на протяжении ночи и осторожно гасят добавлением по каплям 5 мл воды. Смесь концентрируют досуха при пониженном давлении и остаток распределяют между 1N HCl и EtOAc. Органический слой экстрагируют 1N HCl, слой HCl объединяют с первоначальным водным слоем. Водный слой обрабатывают 5N NaOH и экстрагируют EtOAc.

Слой насыщают NaCl и снова экстрагируют EtOAc. Экстракты объединяют, сушат над MgSO₄ и концентрируют досуха, получая 4,72 г (19,7 ммоль, 49%) масла, которое кристаллизуется. Превращение в оксалатную соль осуществляют обработкой раствора соединения в EtOAc раствором одного эквивалента щавелевой кислоты. Образовавшееся твердое вещество отфильтровывают и сушат в вакууме: Анализ для C₁₀H₁₁BrN₂·C₂H₂O₂·H₂O: вычисл. : C 43,08; H 4,10; N 8,37; найдено: C 43,26; H 3,91; N 8,20; ISMS 240 (M+1).

Пример 413. 5-Метоксикарбонил-1H-индол.

Смешивают 5-карбоксииндол (7,2 г, 44,7 ммоль) в 400 мл дихлорметана и 100 мл MeOH и обрабатывают по каплям 35 мл 2M TMC-диазометана в гексанах. Смесь перемешивают на протяжении ночи при температуре окружающей среды. Концентрированием в вакууме получают указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества. Анализ для C₁₀H₉NO₂·0,1H₂O: вычисл.: C 67,86; H 5,24; N 7,91; найдено: C 68,03; H 5,15; N 7,98; ¹H-ЯМР (CDCl₃) 8,44 (шир.с, 1H), 8,412-8,409 (м, 1H), 7,91-7,88 (м, 1H), 7,46-7,38 (м, 1H), 7,26-7,24 (м, 1H), 6,64-6,63 (м, 1H), 3,92 (с, 3H); ISMS 176 (M+1).

Пример 414. 3-Формил-5-метоксикарбонил-1H-индол.

Безводный ДМФ (25 мл) помещают в колбу в атмосфере азота, охлаждают до 10°C и обрабатывают по каплям POCl₃ (8,22 г, 54 ммоль), поддерживая температуру ниже 15°C. Порциями добавляют раствор 5-метоксикарбонил-1H-индола в 30 мл ДМФ, поддерживая температуру ниже 20°C. Охлаждающую баню убирают и смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 1 ч, затем выливают на лед. Добавление 50 мл 5N NaOH вызывает осаждение твердого вещества, которое фильтруют и промывают водой и EtOAc, получая указанное в заголовке соединение: ¹H-ЯМР (DMCO-d₆) 9,95 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,4 (с, 1H), 7,9-7,8 (м, 1H), 7,5-7,7 (д, 1H), 3,85 (с, 3H), 1,7 (с, 1H); ISMS 204 (M+1).

Пример 415. 3-(2-Нитроэтил)-5-метоксикарбонил-1H-индол.

По способу примера 317 получают указанное в заголовке соединение: ¹H-ЯМР (DMCO-d₆) 12,5 (шир.с, 1H), 8,38-8,37 (м, 1H), 8,37-8,34 (м, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,87-7,84 (м, 1H), 7,80-7,77 (м, 1H), 7,57-7,55 (д, 1H), 3,85 (с, 3H); ISMS 246 (M+1).

Пример 416. 3-(2-Нитроэтил)-5-метоксикарбонил-1H-индол.

Раствор 3-(2-нитровинил)-5-метоксикарбонил-1H-индола (57 мг, 0,23 ммоль) в 9 мл ТГФ и 2 мл MeOH обрабатывают NaBH₄ (2,6 мг, 0,69 ммоль). Смесь перемешивают при температуре окружающей среды на протяжении ночи, концентрируют досуха и распределяют между конц. NH₄OH (10 мл) и дихлорметаном. Водный слой экстрагируют дихлорметаном, подкисляют конц. HCl и экстрагируют дважды дихлорметаном. Органические слои объединяют, концентрируют и хроматографируют на силикагеле при элюировании 1% MeOH в CHCl₃, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества: ¹H-ЯМР (CDCl₃) 8,35 (шир.с, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,92-7,90 (м, 1H), 7,38-7,36 (д, 1H), 7,12-7,11 (м, 1H), 4,69-4,65 (т, 2H), 3,93 (с, 3H), 3,51-3,48 (т, 2H); ISMS 248 (M+).

Пример 417. 5-Метоксикарбонилтриптамин.

Смешивают 3-(2-нитроэтил)-5-метоксикарбонил-1H-индол (280 мг, 1,1 ммоль), PtO₂ (200 мг) и 15 мл MeOH и смесь гидрируют при атмосферном давлении на протяжении ночи. Реакционную смесь фильтруют через подушку целита, фильтрат концентрируют и хроматографируют на силикагеле при элюировании 5% MeOH в CHCl₃, смешанном с конц. NH₄OH, получая указанное в заголовке соединение в виде масла: ISMS 219 (M+1); ¹H-ЯМР (CDCl₃): 9,01 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,88-7,85 (м, 1H), 7,32-7,24 (м, 1H), 7,05 (с, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,05-3,01 (м, 2H), 2,93-2,89 (м, 2H), 1,22 (шир.с, 2H).

Пример 418. 2-(2-(5-Бензилокси-1H-индол-3-ил)этил)изоиндол-1,3-дион. В 25 мл безводного пиридина смешивают гидрохлорид 5-бензилокситриптамина (1 г, 3,3 ммоль), фталевый ангидрид (56 г, 4,0 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0,86 г, 6,6 ммоль) и кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч, охлаждают до комнатной температуры и обрабатывают 4 г молекулярных сит 3 Å. Кипячение с обратным холодильником продолжают в течение 60 ч, затем смесь фильтруют. Концентрирование в вакууме

дает остаток, который смешивают с 25 мл CHCl_3 и фильтруют, получая твердое вещество. Очистка фильтрата хроматографией на силикагеле при элюировании 1% MeOH в CHCl_3 дает дополнительное количество указанного в заголовке соединения: ISMS 397 (M+1); Анализ для $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 0,3\text{H}_2\text{O} \cdot \text{C}_7\text{H}_8$: вычисл.: С, 75,09; Н, 5,25; N, 6,82; найдено: С, 75,00; Н, 5,22; N, 6,96.

По способу примера 418 получают следующее соединение: а) 2-(2-(5-гидрокси-1Н-индол-3-ил)этил)изоиндол-1,3-дион (4,5 ммоль, 95%): ^1H -ЯМР (DMCO-d_6) 10,47 (с, 1Н), 8,59 (шир.с, 1Н), 7,84-7,78 (м, 4Н), 7,09-7,06 (д, 1Н), 7,03-7,02 (д, 1Н), 6,85-6,84 (д, 1Н), 6,56-6,54 (м, 1Н), 3,79-3,75 (т, 2Н), 2,91-2,87 (м, 2Н).

Пример 419. 2-(2-(5-Гидрокси-1-триизопропилсиланил-1Н-индол-3-ил)этил)изоиндол-1,3-дион.

Порциями смешивают смесь масляной дисперсии КН (40%, 1 г) в 30 мл безводного ТГФ и суспензию 2-(2-(5-бензилокси-1Н-индол-3-ил)этил)изоиндол-1,3-диона (1,2 г, 3 ммоль) в 30 мл ТГФ. Смесь перемешивают в течение 1 ч при температуре окружающей среды, охлаждают до 0°C , добавляют триизопропилсилилтрифторметансульфонат (1,85 г, 6 ммоль) и перемешивают дополнительно 1 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь выливают в интенсивно перемешиваемый раствор насыщенного NaHCO_3 и экстрагируют 2 x 50 мл EtOAc . Органические слои объединяют, сушат над MgSO_4 , концентрируют досуха и хроматографируют на силикагеле при элюировании 1% MeOH в CHCl_3 , получая 2-(2-(5-бензилокси-1-триизопропилсиланил-1Н-индол-3-ил)этил)изоиндол-1,3-дион в виде масла.

Смешивают 2-(2-(5-бензилокси-1-триизопропилсиланил-1Н-индол-3-ил)этил)изоиндол-1,3-дион и EtOAc (40 мл) и смесь гидрируют на протяжении ночи с 1 г 5% Pd/C при атмосферном давлении. Смесь фильтруют через целит, концентрируют досуха и хроматографируют на силикагеле при ступенчатом элюировании с градиентом от 10% EtOAc в гексанах до 30% EtOAc в гексанах, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества: FDMS 462 (M+1) Анализ для $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si} \cdot \text{H}_2\text{O}$: вычисл.: С, 69,55; Н, 7,44; N, 6,01; найдено: С, 69,44; Н, 7,17; N, 6,00.

Пример 420. 2-(2-(5-Пропокси-1-триизопропилсиланил-1Н-индол-3-ил)этил)изоиндол-1,3-дион.

В ДМФ смешивают (25 мл) 2-(2-(5-гидрокси-1-триизопропилсиланил-1Н-индол-3-ил)этил)изоиндол-1,3-дион (0,7 г, 1,5 ммоль), карбонат цезия (1 г, 3 ммоль) и 1-иодпропан (4 г, 2,3 ммоль) и перемешивают при температуре окружающей среды на протяжении ночи. Реакционную смесь выливают в 50% EtOAc в гексанах и промывают три раза насыщенным раствором соли. Органический слой сушат над MgSO_4 и концентрируют в вакууме, получая масло. Хроматография масла на силикагеле при элюировании 5% EtOAc в гексанах дает указанное в заголовке соединение: ISMS 505 (M+1); ^1H -ЯМР (CDCl_3) 7,80-7,78 (м, 2Н), 7,67-7,65 (м, 2Н), 7,30-7,27 (д, 1Н), 7,12-7,11 (д, 1Н), 7,02 (с, 1Н), 6,77-6,74 (м, 1Н), 4,01-3,96 (м, 4Н), 3,12-3,08 (м, 2Н), 1,86-1,81 (м, 2Н), 1,64-1,57 (м, 3Н), 1,08-1,04 (м, 2Н).

Пример 421. 5-Пропокси-1-триизопропилсиланилтриптамин.

Смешивают 2-(2-(5-пропокси-1-триизопропилсиланил-1Н-индол-3-ил)этил)изоиндол-1,3-дион (416 мг, 0,8 ммоль) в 20 мл EtOH и 1 мл гидразингидрата. Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 3 ч, фильтруют через целит и концентрируют до образования остатка. Остаток растворяют в 10 мл MeOH и загружают на ионообменный картридж $\text{SCX} 12$ г и промывают последовательно MeOH , ДМФ, затем MeOH . Продукт элюируют 2М NH_3 в MeOH , получая указанное в заголовке соединение в виде масла: ISMS 375 (M+1); ^1H -ЯМР (CDCl_3) 7,34-7,32 (д, 1Н), 7,02 (с, 1Н), 7,00-6,99 (д, 1Н), 6,80-6,77 (м, 1Н), 3,97-3,94 (м, 2Н), 3,01-2,98 (м, 2Н), 2,86-2,83 (м, 2Н), 1,88-1,76 (м, 2Н), 1,70-1,58 (м, 3Н), 1,3 (шир.с, 2Н), 1,14-1,08 (м, 18Н), 1,06-1,02 (т, 3Н).

Пример 422. 6-Бензилокситриптамин.

К смеси ЛАН (6,2 г, 163,1 ммоль) и 300 мл безводного ТГФ добавляют раствор 3-(2-нитровинил)-6-бензилокси-1Н-индола (9 г, 30,6 ммоль) в 200 мл ТГФ. Смесь кипятят с обратным холодильником на протяжении ночи и затем охлаждают до 0°C и гасят последовательно 6,2 мл воды, 6,2 мл 15% водного NaOH и 18,6 воды. После перемешивания в течение 2 ч смесь фильтруют через целит и концентрируют, получая 7,9 г (96%) указанного в заголовке соединения в виде масла: ^1H -ЯМР (CDCl_3) 8,06 (шир.с, 1Н), 7,47-7,43 (м, 3Н), 7,38-7,35 (м, 2Н), 7,32-7,28 (м, 1Н), 6,88-6,84 (м, 3Н), 5,08 (с, 2Н), 3,01-2,97 (м, 2Н), 2,87-2,83 (м, 2Н), 1,6 (шир.с, 2Н).

Пример 423. N-трет-Бутоксикарбонил-2-(6-бензилокси-1Н-индол-3-ил)этиламин.

Указанное в заголовке соединение получают по способу примера 20: ^1H -ЯМР (CDCl_3) : 7,84 (шир.с, 1Н), 9,36 (с, 2Н), 8,91 (с, 1Н), 7,38-7,33 (м, 2Н), 7,28-7,26 (м, 1Н), 7,20-7,18 (м, 1Н), 7,09-7,07 (м, 1Н), 6,94-6,93 (м, 1Н), 6,68-6,67 (м, 1Н), 6,50-6,47 (м, 1Н), 4,79-4,72 (м, 2Н), 4,13 (с, 2Н), 3,05-3,02 (м, 4Н).

Пример 425. N-трет-Бутоксикарбонил-2-(6-гидрокси-1Н-индол-3-ил)этиламин.

Указанное в заголовке соединение получают по способу примера 471.

Пример 428. 2-(2-(5-Этокси-1Н-индол-3-ил)этил)изоиндол-1,3-дион.

Смешивают 2-(2-(5-гидрокси-1Н-индол-3-ил)этил)изоиндол-1,3-дион (900 мг, 2,9 ммоль), карбонат цезия (960 мг, 2,9 ммоль) и 1-иодэтан (920 мг, 5,9 ммоль) в N-метилпирролидиноне (5 мл) и перемешивают при температуре окружающей среды в течение 4 ч, выливают в насыщенный раствор соли и экстрагируют EtOAc . Объединенные экстракты промывают три раза насыщенным раствором соли, сушат над MgSO_4 и концентрируют в вакууме с получением масла. Хроматография масла на силикагеле при элюировании 20% EtOAc в гексанах дает указанное в заголовке соединения в виде белого твердого вещества:

ISMS 335 (M+1); Анализ для $C_{20}H_{18}N_2O_3$: вычисл.: С 71,84; Н 5,43; N 8,38; найдено: С 71,97; Н 5,47; N 8,36.

По способу примера 428 получают следующие соединения:

а) 2-(2-(5-изопропокси-1Н-индол-3-ил)этил)изоиндол-1,3-дион: ISMS 348 (M+) 1H -ЯМР ($CDCl_3$) 7,94 (шир.с, 1H), 7,82-7,80 (м, 2H), 7,70-7,67 (м, 2H), 7,21-7,19 (д, 1H), 7,18 (с, 1H), 7,05-7,04 (д, 1H), 6,82-6,79 (м, 1H), 4,55-4,49 (м, 1H), 3,99-3,95 (м, 2H), 3,11-3,07 (м, 2H), 1,64-1,33 (д, 6H);

б) 2-(2-(5-(2,2,2-трифторэтокси)-1Н-индол-3-ил)этил)изоиндол-1,3-дион: ISMS 389 (M+1); Анализ для $C_{20}H_{15}F_3N_2O_3$: вычисл.: С 61,86; Н 3,89; N 7,21; найдено: С 61,77; Н 3,83; N 7,20;

с) 2-(2-(5-бутокси-1Н-индол-3-ил)этил)изоиндол-1,3-дион: ISMS 363 (M+1); Анализ для $C_{22}H_{22}N_2O_3$: вычисл.: С 72,91; Н 6,11; N 7,73; найдено: С 72,76; Н 6,09; N 7,42; 1H -ЯМР ($CDCl_3$) 7,86-7,81 (м, 3H), 7,72-7,68 (м, 2H), 7,23-7,20 (м, 1H), 7,16-7,15 (м, 1H), 7,08-7,07 (м, 1H), 6,85-6,84 (м, 1H), 4,02-3,98 (м, 4H), 3,13-3,09 (м, 2H), 1,83-1,76 (м, 2H), 1,56-1,48 (м, 2H), 1,01-0,98 (т, 3H);

д) 2-(2-(5-нитро-1Н-индол-3-ил)этил)изоиндол-1,3-дион: ISMS 334 (M-1); Анализ для $C_{18}H_{13}N_3O_4$ 0,1H₂O: вычисл.: С 64,13; Н 3,95; N 12,47; найдено: С 64,05; Н 3,82; N 12,27.

По способу примера 421 получают следующие соединения:

а) 5-Этокситриптамин: ISMS 205 (M+1); Анализ для $C_{12}H_{16}N_2O$ H₂O: вычисл.: С 69,33; Н 7,95; N 13,48; найдено: С 69,62; Н 7,75; N 13,30;

б) 5-изопропокситриптамин: ISMS 219 (M+1); 1H -ЯМР ($CDCl_3$) 8,57 (шир.с, 1H), 7,20-7,18 (д, 1H), 7,08-7,07 (д, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,84-6,82 (м, 1H), 4,54-4,48 (м, 1H), 3,01-2,98 (м, 2H), 2,86-2,83 (м, 2H), 1,38 (шир.с, 2H), 1,35-1,33 (д, 6H);

с) 5-(2,2,2-трифторэтокси)триптамин: ISMS 258 (M+); 1H -ЯМР ($CDCl_3$) 8,33 (шир.с, 1H), 7,26-7,24 (д, 1H), 7,09-7,08 (д, 1H), 7,03-7,02 (м, 1H), 6,90-6,87 (м, 1H), 4,40-4,34 (м, 2H), 3,03-3,00 (м, 2H), 2,87-2,84 (м, 2H), 1,44 (шир.с, 2H);

д) 5-бутилокситриптамин: 1H -ЯМР ($CDCl_3$) 8,08 (шир.с, 1H), 7,23-7,21 (д, 1H), 7,03-7,02 (д, 1H), 7,03-7,02 (м, 1H), 6,98-6,83 (м, 1H), 4,01-3,98 (м, 2H), 3,02-2,99 (м, 2H), 2,87-2,84 (м, 2H), 1,82-1,74 (м, 2H), 1,56-1,50 (м, 2H), 1,32 (шир.с, 2H), 1,00-0,96 (т, 3H).

Пример 429. 5-Бензолсульфонил-1Н-индол.

Помещают 35% масляную дисперсию КН (6 г) в колбу в атмосфере азота, промывают 50 мл гексанов и сушат в вакууме. Суспензию твердого вещества в 100 мл безводного ДМФ охлаждают до 0°C. Добавляют по каплям на протяжении 10 мин раствор 5-броминдола (10,3 г, 52,5 ммоль) в 25 мл ДМФ. Смесь перемешивают 1 ч при 0°C, затем обрабатывают триизопропилсилитрифторметансульфонатом (32,2 г, 105,1 ммоль). Охлаждающую баню убирают и реакционную смесь перемешивают 72 ч перед выливанием в 500 мл воды и экстракцией EtOAc. Объединенные экстракты разбавляют гексанами, промывают насыщенным раствором соли, затем сушат над $MgSO_4$. Концентрирование в вакууме и хроматография на силикагеле при элюировании 1% EtOAc в гексанах дают 5-бром-1-триизопропилсиланил-1Н-индол в виде бесцветного масла: 1H -ЯМР ($CDCl_3$) 7,73-7,72 (д, 1H), 7,36-7,34 (д, 1H), 7,24-7,23 (д, 1H), 7,21-7,19 (м, 1H), 6,55-6,54 (м, 1H), 1,72-1,61 (м, 3H), 1,13-1,10 (м, 18H).

Раствор 5-бром-1-триизопропилсиланил-1Н-индола (9 г, 25,5 ммоль) в 550 мл безводного ТГФ охлаждают до -75°C в атмосфере аргона и обрабатывают 1,7М трет-бутиллитием (33 мл, 56,2 ммоль), поддерживая температуру ниже -60°C. После добавления реакционную смесь снова охлаждают приблизительно до -73°C перед добавлением раствора фенилсульфонилфторида (4,6 г, 28,7 ммоль) в 30 мл ТГФ. Реакционную смесь перемешивают при -78°C в течение 1 ч, затем гасят насыщенным $NaHCO_3$ и затем насыщенным раствором соли. Слои разделяют и водный слой экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои обрабатывают 1М фторидом тетрабутиламмония (35 мл) в ТГФ в течение 1 ч при температуре окружающей среды, затем концентрируют досуха. Остаток объединяют с EtOAc, промывают дважды 1N HCl, сушат над $MgSO_4$ и концентрируют до образования масла. Хроматография масла на силикагеле со ступенчатым элюированием 50% $CHCl_3$ в гексанах, затем 50% $CHCl_3$ в MeOH дает маслянистое твердое вещество. Растирание маслянистого твердого вещества с $CHCl_3$ дает указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества: Анализ для $C_{14}H_{11}NO_2S$ H₂O: вычисл.: С 64,89; Н 4,36; N 5,41; найдено: С 64,76; Н 4,45; N 5,33; ISMS 257 (M+).

Пример 430. 2-(2-(5-Амино-1Н-индол-3-ил)этил)изоиндол-1,3-дион.

Смешивают 2-(2-(5-нитро-1Н-индол-3-ил)этил)изоиндол-1,3-дион (1,8 г, 5,4 ммоль), PtO_2 (500 мг), 100 мл MeOH и 100 мл ТГФ и гидрируют при атмосферном давлении на протяжении ночи. Реакционную смесь фильтруют через подушку целита и концентрируют досуха. Остаток снова растворяют в 50/50 смеси хлороформ/дихлорметан и снова фильтруют через подушку целита. Концентрирование в вакууме дает указанное в заголовке соединение в виде темного твердого вещества: ISMS 306 (M+1); Анализ для $C_{18}H_{13}N_3O_4$ 0,1C₇H₈ 0,2 дихлорметан: вычисл.: С 68,70; Н 4,89; N 12,58; найдено: С 69,08; Н 4,75; N 12,69; 1H -ЯМР ($CDCl_3$) 7,9-7,8 (м, 3H), 7,75-7,65 (м, 2H), 7,2-7,1 (м, 1H), 7,05-7,0 (м, 2H), 6,7-6,6 (м, 1H), 4,0-3,9 (м, 2H), 3,4 (шир.с, 2H), 3,1-3,0 (м, 2H).

Пример 431. 2-(2-(5-Бензоиламино-1Н-индол-3-ил)этил)изоиндол-1,3-дион.

Смешивают 2-(2-(5-амино-1Н-индол-3-ил)этил)изоиндол-1,3-дион (0,5 г, 1,64 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (0,3 г, 2,5 ммоль) и растворяют в 30 мл дихлорметана и охлаждают до 0°C. Реак-

ционную смесь обрабатывают бензоилхлоридом (276 мг, 1,96 ммоль) и перемешивают на протяжении ночи, в течение этого времени смеси дают возможность нагреться до комнатной температуры. Остаток концентрируют и хроматографируют на силикагеле при элюировании 0,5% MeOH в CHCl₃, получая указанное в заголовке соединения в виде твердого вещества: ISMS 410 (M+1); ¹H-ЯМР (CDCl₃) 7,86-7,85 (м, 2H), 7,79 (с, 1H), 7,72-7,68 (м, 2H), 7,60-7,57 (м, 2H), 7,46-7,42 (м, 1H), 7,4-7,36 (м, 3H), 7,13-7,11 (д, 1H), 6,89-6,88 (м, 1H), 3,88-3,84 (т, 2H), 3,00-2,97 (т, 2H).

По способу примера 431 получают следующие соединения:

а) 2-(2-(5-метансульфоиламино-1H-индол-3-ил)этил)изоиндол-1,3-дион: ISMS 384 (M+1); ¹H-ЯМР (CDCl₃) 10,84 (с, 1H), 9,21 (с, 1H), 7,83-7,76 (м, 4H), 7,39-7,38 (м, 1H), 7,27-7,24 (м, 1H), 7,17-7,16 (м, 1H), 6,96-6,93 (м, 1H), 3,83-3,80 (м, 2H), 2,98-2,94 (м, 2H), 2,79 (с, 3H), 3,88-3,84 (т, 2H), 3,00-2,97 (т, 2H);

По способу примера 421 получают следующие соединения:

а) 5-бензоиламинотриптамин: ¹H-ЯМР (CD₃OD) 7,94-7,92 (м, 2H), 7,85 (с, 1H), 7,54-7,47 (м, 3H), 7,34-7,29 (м, 2H), 7,08 (с, 1H), 4,86 (с, 2H), 3,33 (с, 2H), 2,95-2,86 (м, 4H);

б) 5-метансульфоиламинотриптамин: ISMS 253 (M+); ¹H-ЯМР (CD₃OD) 7,46-7,45 (д, 1H), 7,31-7,28 (д, 1H), 7,08 (с, 1H), 7,04-7,01 (м, 1H), 4,86 (с, 4H), 2,89-2,83 (м, 7H).

Пример 432. 5-Этоксикарбонил-1H-индол.

Смешивают 5-карбоксииндол (4,8 г, 29,8 ммоль) в 150 мл ТГФ и карбонилдидимидазол (9,7 г, 59,6 ммоль) и перемешивают на протяжении ночи при температуре окружающей среды. Реакционную смесь обрабатывают 25 мл EtOAc и 1,2 г (29,8 ммоль) 60% масляной дисперсии NaN и перемешивают в течение 2 ч. Концентрированием в вакууме получают остаток. Остаток распределяют между 150 мл EtOAc и 100 мл насыщенного раствора соли. Слои разделяют, органический слой сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют до образования масла. Масло хроматографируют на силикагеле при элюировании 1% MeOH в CHCl₃, получая 7,2 г масла. Масло кристаллизуют из толуола с получением указанного в заголовке соединения: Анализ для C₁₁H₁₁NO₂: вычисл.: С 69,83; Н 5,86; N 7,40; найдено: С 69,82; Н 5,90; N 7,38; ISMS 190 (M+1).

Пример 433. 5-(N-Бутиламидо)-1H-индол.

5-Карбоксииндол (5 г, 31 ммоль) растворяют в 150 мл ТГФ и обрабатывают карбонилдидимидазолом (5 г, 31 ммоль) и перемешивают на протяжении ночи при температуре окружающей среды. Реакционную смесь обрабатывают 4,5 г (62 ммоль) н-бутиламина и кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч. Концентрирование в вакууме дает остаток, который растворяют в EtOAc. Раствор промывают последовательно 5N HCl, 5N NaOH и затем насыщенным раствором соли. Органический слой сушат над MgSO₄ и концентрируют, получая указанное в заголовке соединения в виде масла: ¹H-ЯМР (CDCl₃) 8,54 (шир.с, 1H), 8,07-8,06 (м, 1H), 7,63-7,61 (м, 1H), 7,39-7,37 (м, 1H), 7,26-7,24 (м, 1H), 6,60-6,59 (м, 1H), 6,14 (шир.с, 1H), 3,5-3,45 (м, 2H), 1,64-1,57 (м, 2H), 1,47-1,37 (м, 2H), 0,97-0,93 (м, 3H); EIMS 217 (M+1).

Пример 434. 5-(N-Пропиламидо)-1H-индол.

Указанное в заголовке соединения получают по способу примера 433: ¹H-ЯМР (CDCl₃) 8,07 (шир.с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,63-7,60 (м, 1H), 7,38-7,36 (м, 1H), 7,25-7,24 (м, 1H), 6,59-6,58 (м, 1H), 6,21 (шир.с, 1H), 3,46-3,41 (м, 2H), 1,69-1,60 (м, 2H), 1,00-0,96 (м, 3H); EIMS 203 (M+1).

По способу примера 414 получают следующие соединения:

а) 3-формил-5-бензолсульфонил-1H-индол: ISMS 286 (M+1); ¹H-ЯМР (DMCO-d₆) 9,83 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 7,89-7,86 (м, 2H), 7,61 (с, 2H), 7,59-7,52 (м, 3H), 1,70 (с, 3H);

б) 3-формил-5-этоксикарбонил-1H-индол: Анализ для C₁₂H₁₁NO₃: вычисл.: С 66,35; Н 5,10; N 6,45; найдено: С 65,97; Н 5,17; N 6,46; ISMS 218 (M+1);

с) 3-формил-N-бутиламидо-1H-индол: Анализ для C₁₄H₁₆N₂O₂ 0,1H₂O: вычисл.: С 68,33; Н 6,64; N 11,38; найдено: С 68,35; Н 6,24; N 11,30; ISMS 245 (M+1);

д) 3-формил-5-(N-пропиламидо)-1H-индол: Анализ для C₁₃H₁₄N₂O₂: вычисл.: С 67,81; Н 6,13; N 12,16; найдено: С 67,42; Н 6,04; N 12,10; ¹H-ЯМР (DMCO-d₆) 9,95 (с, 1H), 8,6 (с, 1H), 8,48-8,45 (т, 1H), 8,36-8,35 (м, 1H), 7,76-7,73 (м, 1H), 7,52-7,50 (д, 1H), 3,32 (шир.с, 1H), 3,24-3,19 (м, 2H), 1,58-1,48 (м, 2H), 0,90-0,86 (м, 3H); EIMS 230 (M+);

е) 3-формил-6-бензилокси-1H-индол: ¹H-ЯМР (DMCO-d₆) 11,93 (с, 1H), 9,83 (с, 1H), 8,12-8,11 (м, 1H), 7,92-7,90 (м, 1H), 7,45-7,27 (м, 5H), 7,04-7,03 (м, 1H), 6,92-6,89 (м, 1H), 5,11 (с, 2H).

По способу примера 415 получают следующие соединения:

а) 5-бензолсульфонил-3-(2-нитровинил)-1H-индол: Анализ для C₁₆H₁₂N₂O₄S 0,1H₂O: вычисл.: С 58,42; Н 3,83; N 8,31; найдено: С 58,63; Н 3,52; N 8,02; ISMS 229 (M+1);

б) 3-(2-нитровинил)-5-этоксикарбонил-1H-индол: Анализ для C₁₆H₁₂N₂O₄S 0,1H₂O: вычисл.: С 58,42; Н 3,83; N 8,31; найдено: С 58,63; Н 3,52; N 8,02; ISMS 229 (M+1);

с) 3-(2-нитровинил)-N-бутиламидо-1H-индол: Анализ для C₁₅H₁₇N₃O₃: вычисл.: С 62,71; Н 5,96; N 14,62; найдено: С 62,46; Н 5,81; N 14,38; ISMS 288 (M+1);

д) 3-(2-нитровинил)-N-пропиламидо-1H-индол: ISMS 273 (M+1); ¹H-ЯМР (DMCO-d₆) 12,38 (с, 1H), 8,62-8,59 (т, 1H), 8,43-8,39 (д, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,31-8,30 (д, 1H), 8,18-8,15 (д, 1H), 7,84-7,82 (м, 1H), 7,55-7,53 (д, 1H), 3,31-3,24 (м, 2H), 1,61-1,52 (м, 2H), 0,92-0,89 (т, 3H); Анализ для C₁₄H₁₅N₃O₃ 0,1H₂O: вычисл.: С 61,12; Н 5,57; N 15,28; найдено: С 61,06; Н 5,38; N 15,05;

е) 3-(2-нитровинил)-6-бензилокси-1H-индол: ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) 11,85 (шир.с, 1H), 8,32-8,29 (м, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,94-7,91 (м, 1H), 7,83-7,81 (м, 1H), 7,45-7,43 (м, 2H), 7,38-7,31 (м, 2H), 7,29-7,27 (м, 1H), 7,05-7,04 (м, 1H), 6,92-6,89 (м, 1H), 5,13 (с, 2H).

По способу примера 416 получают следующие соединения:

а) 5-бензолсульфонил-3-(2-нитроэтил)-1H-индол: Анализ для $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $0,1\text{H}_2\text{O}$: вычисл.: С 57,85; Н 4,31; N 8,43; найдено: С 57,72; Н 4,22; N 8,25; ISMS 329 (M+1);

б) 3-(2-нитроэтил)-5-этоксикарбонил-1H-индол: Анализ для $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$: вычисл.: С 59,54; Н 5,38; N 10,68; найдено: С 59,23; Н 5,25; N 10,53; ISMS 263 (M+1);

с) 3-(2-нитроэтил)-N-бутиламидо-1H-индол: Анализ для $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$: вычисл.: С 62,27; Н 6,62; N 14,52; найдено: С 61,98; Н 6,39; N 14,42; ISMS 290 (M+1); и

д) 3-(2-нитроэтил)-N-пропиламидо-1H-индол: ^1H -ЯМР (CDCl_3) 8,52 (шир.с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,58-7,55 (м, 1H), 7,35-7,33 (м, 1H), 7,10-7,09 (м, 1H), 6,23 (шир.с, 1H), 4,65-4,61 (т, 2H), 3,48-3,43 (м, 4H), 1,71-1,62 (м, 2H), 1,01-0,98 (т, 3H); Анализ для $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$ $0,1\text{H}_2\text{O}$: вычисл.: С 60,68; Н 6,26; N 15,16; найдено: С 60,88; Н 6,05; N 15,07.

По способу примера 421 получают следующие соединения:

а) 5-бензолсульфонилтриптамин: ISMS 301 (M+1); ^1H -ЯМР (HCl-ДМСО- d_6) (с, 1H), 8,3 (с, 1H), 8,2 (шир.с, 2H), 8,0-8,9 (м, 2H), 7,4-7,2 (м, 5H), 7,1-7,0 (м, 1H), 3,2-3,0 (с, 4H);

б) 5-этоксикарбонилтриптамин (выделен в виде оксалатной соли): Анализ для $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$: вычисл.: С 55,90; Н 5,63; N 8,69; найдено: С 56,07; Н 5,54; N 8,29; ISMS 233 (M+1);

с) 5-N-бутиламидотриптамин: Анализ для $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$ $0,3\text{H}_2\text{O}$: вычисл.: С 68,05; Н 8,22; N 15,87; найдено: С 68,36; Н 8,11; N 15,49; ISMS 260 (M+1); и

д) 5-N-пропиламидотриптамин (выделен в виде оксалатной соли): Анализ для $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$ $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ $0,1\text{EtOAc}$: вычисл.: С 57,23; Н 6,38; N 12,21; найдено: С 57,48; Н 6,53; N 12,12; ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) 11,2 (с, 1H), 8,4 (т, 1H), 8,2 (с, 1H), 7,75-7,65 (м, 1H), 7,6 (шир.с, 4H), 7,4-7,35 (м, 1H), 7,3-7,25 (д, 1H), 3,3-3,2 (м, 2H), 3,15-3,0 (м, 4H), 1,6-1,45 (м, 2H), 0,9-0,8 (т, 3H); ISMS 246 (M+1).

Пример 435. N-трет-Бутоксикарбонил-2-(6-бутоксидо-1H-индол-3-ил)этиламин.

Смешивают N-трет-бутоксикарбонил-2-(6-гидрокси-1H-индол-3-ил) этиламин (250 мг, 0,9 ммоль), карбонат цезия (295 мг, 0,9 ммоль), 1-иодбутан (200 мг, 1,1 ммоль) и N-метилпирролидинон (10 мл), смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 2 ч и выливают в 75 мл насыщенного раствора соли. Смесь дважды экстрагируют 25 мл EtOAc. Объединенные экстракты промывают 2 x 50 мл насыщенного раствора соли, сушат над MgSO_4 и концентрируют в вакууме, получая масло. Масло хроматографируют на силикагеле при элюировании 30% EtOAc в гексанах, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества: ISMS 333 (M+1); Анализ для $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$: вычисл.: С 68,65; Н 8,49; N 8,43; найдено: С 68,83; Н 8,18; N 8,33.

По способу примера 435 получают следующее соединение: а) N-трет-бутоксикарбонил-2-(6-этоксидо-1H-индол-3-ил)этиламин: ISMS 305 (M+1); Анализ для $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$: вычисл.: С 67,08; Н 7,95; N 9,20; найдено: С 66,85; Н 7,79; N 9,14.

Пример 436. 6-Бутокситриптамин.

Смешивают N-трет-бутоксикарбонил-2-(6-бутоксидо-1H-индол-3-ил)этиламин (430 мг, 1,3 ммоль), 1 мл анизол и 5 мл трифторуксусной кислоты и перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрируют досуха в вакууме, смешивают с 10 мл концентрированного NH_4OH и экстрагируют 20 мл дихлорметана. Экстракт сушат над MgSO_4 и концентрируют до получения 300 мг масла (1,3 ммоль, 100%).

По способу примера 436 получают следующее соединение:

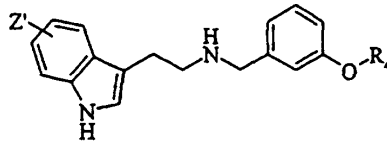
а) 6-этокситриптамин: ISMS 305 (M+1); Анализ для $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$: вычисл.: С 67,08; Н 7,95; N 9,20; найдено: С 66,85; Н 7,79; N 9,14.

Пример 437. N-трет-Бутоксикарбонил-2-(6-фенилсульфонат-1H-индол-3-ил)этиламин.

Смешивают N-трет-бутоксикарбонил-2-(6-гидрокси-1H-индол-3-ил)этиламин (750 мг, 2,7 ммоль) и пиридин (430 мг, 5,4 ммоль) в дихлорметане (30 мл), охлаждают до 0°C и обрабатывают бензолсульфонилхлоридом (480 мг, 2,7 ммоль). Реакционной смеси дают нагреться до комнатной температуры и перемешивают на протяжении ночи. Смесь концентрируют досуха в вакууме, смешивают с дихлорметаном и хроматографируют на силикагеле при элюировании 30% EtOAc в гексанах, получая N-трет-бутоксикарбонил-2-(6-фенилсульфонат-1H-индол-3-ил)этиламин в виде масла: ISMS 415 (M-1); ^1H -ЯМР (CDCl_3) 8,14 (шир.с, 1H), 7,66-7,62 (м, 2H), 7,51-7,47 (м, 1H), 7,40-7,38 (м, 2H), 7,10 (с, 1H), 7,04-7,03 (м, 2H), 6,59-6,57 (м, 1H), 4,57 (шир.с, 1H), 3,40-3,80 (м, 2H), 2,89-2,86 (м, 2H), 1,41 (с, 9H).

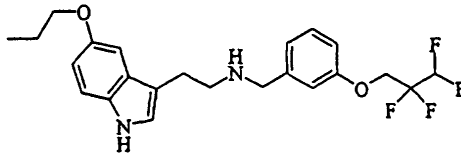
N-трет-Бутоксикарбонил-2-(6-фенилсульфонат-1H-индол-3-ил)этиламин (0,5 г, 1,2 ммоль) помещают в колбу, через которую пропускают N_2 , нагревают до 200°C на протяжении ночи и охлаждают до комнатной температуры. Остаток растворяют в дихлорметане и хроматографируют на силикагеле при элюировании 2% MeOH в CHCl_3 - NH_4OH , получая указанное в заголовке соединение в виде масла.

По способу примера 425 получают следующие соединения и выделяют в виде гидрохлорида, за исключением отмеченных случаев:



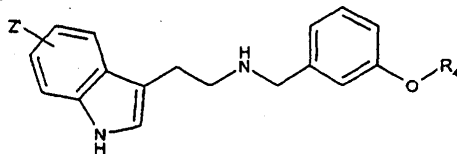
№	Z'	R ₄	Данные
438	5-пропокси	фенил	ISMS 401 (M+1); Анализ для C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₃ · 0,1H ₂ O: вычисл.: С, 71,17; Н, 6,71; N, 6,38; найдено: С, 71,02; Н, 6,54; N, 6,33; ¹ H-ЯМР (свободное основание-CDCl ₃) 7,93 (шир.с, 1H), 7,34-7,30 (м, 2H), 7,35-7,28 (м, 2H), 7,12-7,07 (м, 1H), 7,06-6,96 (м, 6H), 6,89- 6,84 (м, 2H), 3,97-3,94 (м, 2H), 3,79 (с, 2H), 2,97-2,94 (м, 4H), 1,89-1,7 (м, 2H), 1,51 (шир.с, 1H), 1,07-1,04 (т, 3H)

Пример 440. N-(2-(5-Пропокси-1H-индол-3-ил)этил)-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламин



Смешивают 2-(5-пропокси-1-триизопропилсиланил)триптамин (138 мг, 0,37 ммоль), 3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензальдегид (87 мг, 1,8 ммоль) и 1 г молекулярных сит 3 Å в 25 мл EtOH и кипятят с обратным холодильником на протяжении ночи. Жидкость декантируют в отдельную колбу, охлаждают до 0°C и обрабатывают 42 мг (1,1 ммоль) NaBH₄. Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 1 ч, обрабатывают 0,74 ммоль фторида тетрабутиламмония и дополнительно перемешивают в течение часа. Смесь концентрируют в вакууме, получая остаток. Остаток хроматографируют на силикагеле при элюировании 10% MeOH в CHCl₃, получая указанное в заголовке соединения. Указанное в заголовке соединения обрабатывают 10 мл EtOH, 0,25 мл 5N HCl и 40 мл толуола, затем концентрируют, получая гидрохлорид указанного в заголовке соединения: ISMS 439 (M+1); ¹H-ЯМР (свободное основание-CDCl₃) 7,89 (шир.с, 1H), 7,23-7,21 (м, 1H), 7,03-7,02 (д, 1H), 6,99-6,98 (д, 1H), 6,94-6,92 (м, 1H), 6,89-6,83 (м, 2H), 6,78-6,75 (м, 1H), 6,18-5,90 (м, 1H), 4,29-4,23 (м, 2H), 3,95-3,91 (м, 2H), 3,78 (с, 2H), 2,95 (с, 4H), 1,85-1,75 (м, 2H), 1,51 (шир.с, 1H), 1,06-1,03 (т, 3H).

По способу примера 440 получают следующие соединения и выделяют в виде гидрохлорида, за исключением отмеченных случаев:

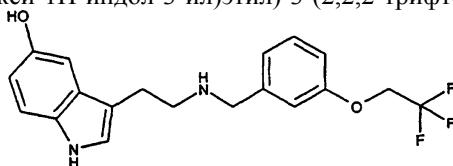


№	Z'	R ₄	Данные
441	5-н-пропиламино	2,2,2-трифторэтил	ISMS 434 (M+1); C ₂₃ H ₂₆ F ₃ N ₃ O ₂ ·HCl·0,8H ₂ O·0,1C ₇ H ₈ : вычислено: C, 57,67; H, 6,00; N, 8,51; найдено: C, 57,55; H, 5,77; N, 8,43.
442	5-этоксикарбонил	2,2,3,3-тетрафторпропил	ISMS 453 (M+1); C ₂₃ H ₂₇ ClF ₃ N ₃ O ₂ : вычислено: C, 56,50; H, 5,15; N, 5,73; найдено: C, 56,26; H, 5,04; N, 5,76
443	5-этоксикарбонил	фенил	ISMS 415 (M+1); C ₂₆ H ₂₇ ClN ₂ O ₃ ·0,1H ₂ O: вычислено: C, 68,97; H, 6,06; N, 6,19; найдено: C, 68,78; H, 5,87; N, 6,19
445	5-фенокси	2,2,3,3-тетрафторпропил	ISMS 473 (M+1); C ₂₆ H ₂₅ ClF ₄ N ₂ O ₂ ·0,5H ₂ O: вычислено: C, 60,29; H, 5,06; N, 5,41; найдено: C, 60,27; H, 4,81; N, 5,33 (выделен в виде основания)
456	H	2,2,2-трифторэтил	ISMS 349 (M+1); C ₁₉ H ₂₀ ClF ₃ N ₂ O ₂ ·0,2H ₂ O: вычислено: C, 58,75; H, 5,29; N, 7,21; найдено: C, 58,62; H, 5,04; N, 7,08
457	H	2,2,3,3,3-пентафторпропил	ISMS 385 (M+1); C ₁₉ H ₁₈ ClF ₅ N ₂ O·0,2H ₂ O: вычислено: C, 53,77; H, 4,37; N, 6,60; найдено: C, 53,81; H, 4,19; N, 6,59
458	5-фенил	фенил	Анализ для C ₂₉ H ₂₆ N ₂ O·HCl·0,2H ₂ O: вычислено: C, 75,95; H, 6,02; N, 6,11; найдено: C, 76,01; H, 5,92; N, 5,97; ISMS 419 (M+1)
459	5-(4-фторфенил)	фенил	Анализ для C ₂₉ H ₂₅ FN ₂ O·HCl·0,2H ₂ O: вычислено: C, 73,08; H, 5,58; N, 5,88; найдено: C, 72,99; H, 5,38; N, 5,83; ISMS 437 (M+1)

460	5-(N-бутиламидо)	2,2,2-трифторэтил	Анализ для $C_{24}H_{28}F_3N_3O_2 \cdot HCl \cdot 0,7H_2O$: вычислено.: С, 58,05; Н, 6,17; N, 8,46; найдено: С, 57,86; Н, 5,98; N, 8,39; ISMS 448 (M+1)
461	5-гидрокси	2,2,2-трифторэтил	ISMS 365 (M+1) 1H -ЯМР (DMCO- d_6) 10,6 (шир.с, 1H), 9,4 (шир.с, 2H), 8,75 (с, 1H), 7,45-6,6 (м, 7H), 4,9-4,7 (м, 2H), 4,2 (шир.с, 2H), 3,2-2,9 (м, 4H).
462	5-бензилокси	2,2,3,3,3-пентафторпропил	Анализ для $C_{27}H_{25}F_5N_2O_2 \cdot HCl$: вычислено: С, 58,87; Н, 4,95; N, 5,09; найдено: С, 59,02; Н, 4,76; N, 5,1; ISMS 505 (M+1)
463	6-бензилокси	2,2,2-трифторэтил	ISMS 455 (M+1) 1H -ЯМР (CDCl ₃ -свободное основание) 7,88 (шир.с, 1H), 7,48-7,45 (м, 3H), 7,41-7,34 (м, 2H), 7,35-7,30 (м, 1H), 7,25-7,23 (м, 1H), 6,95-6,93 (м, 1H), 6,91-6,90 (м, 2H), 6,88-6,86 (м, 2H), 6,81-6,79 (м, 1H), 5,10 (с, 2H), 4,31-4,25 (м, 2H), 3,79 (с, 2H), 2,96 (с, 4H), 1,65 (шир.с, 1H)
464	6-бензилокси	2,2,3,3-тетрафторпропил	ISMS 487 (M+1) Анализ для $C_{27}H_{27}F_4N_2O_2 \cdot HCl$: вычислено: С, 62,01; Н, 5,20; N, 5,36; найдено: С, 61,69; Н, 5,07; N, 5,33
465	6-бутилокси	2,2,2-трифторэтил	1H -ЯМР (CDCl ₃ -свободное основание) 7,86 (шир.с, 1H), 7,45-7,43 (м, 1H), 7,23-7,19 (м, 1H), 6,94-6,92 (м, 1H), 6,89-6,88 (м, 1H), 6,84-6,75 (м, 4H), 4,29-4,23 (м, 2H), 3,99-3,96 (м, 2H), 3,78 (с, 2H), 2,94 (с, 4H), 1,81-1,74 (м, 2H), 1,55-1,45 (м, 3H), 0,99-0,95 (м, 3H); Анализ для $C_{23}H_{27}F_3N_2O_2 \cdot HCl$: вычислено: С, 60,46; Н, 6,18; N, 6,13; найдено: С, 60,23; Н, 5,99; N, 6,01
466	5-бутилокси	2,2,3,3-тетрафторпропил	Анализ для $C_{24}H_{28}F_4N_2O_2 \cdot HCl$: вычислено: С, 58,96; Н, 5,98; N, 5,73; найдено: С, 58,62; Н, 5,96; N, 5,77; ISMS 453 (M+1)
467	6-этоксид	2,2,2-трифторэтил	ISMS 393 (M+1); Анализ для $C_{21}H_{23}F_3N_2O_2 \cdot HCl$: вычислено: С, 58,81; Н, 5,64; N, 6,53; найдено: С, 58,94; Н, 5,58; N, 6,55
468	6-фенилсульфонат	2,2,2-трифторэтил	ISMS 505 (M+1); Анализ для $C_{25}H_{23}F_3N_2O_4S \cdot HCl$: вычислено: С, 55,51; Н, 4,47; N, 5,18; найдено: С, 55,27; Н, 4,41; N, 5,15

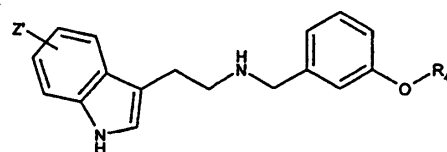
469	6-фенилсульфонат	2,2,3,3-тетрафторпропил	ISMS 536 (M+1); Анализ для $C_{26}H_{24}F_4N_2O_4S \cdot HCl$: вычислено: C, 54,50; H, 4,40; N, 4,89; найдено: C, 54,63; H, 4,41; N, 4,86
470	6-фенил	фенил	ISMS 419 (M+1); Анализ для $C_{26}H_{24}F_4N_2O_4S \cdot HCl \cdot 0,3H_2O$: вычислено: C, 75,65; H, 6,04; N, 6,08; найдено: C, 75,63; H, 5,89; N, 6,07
470A	6-бутилокси	2,2,3,3-тетрафторпропил	Анализ для $C_{23}H_{27}F_3N_2O_2 \cdot HCl \cdot HCl$: вычислено: C, 58,52; H, 6,02; N, 5,69; найдено: C, 58,15; H, 5,64; N, 5,58.

Пример 471. N-(2-(5-Гидрокси-1Н-индол-3-ил)этил)-3-(2,2,2-трифторэтокси)бензиламин



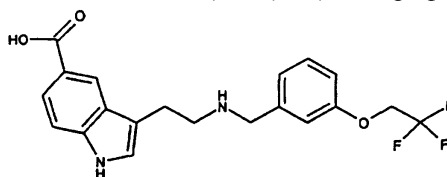
Смешивают гидрохлорид N-(2-(5-бензилокси-1Н-индол-3-ил)этил)-3-(2,2,2-трифторэтокси)бензиламина (295 мг, 0,6 ммоль) и 25 мл EtOH, обрабатывают 0,3 мл 5N HCl и 300 мг 5% Pd/C и гидрируют при атмосферном давлении на протяжении ночи. Реакционную смесь фильтруют через подушку целита и концентрируют досуха, затем хроматографируют на силикагеле, получая указанное в заголовке соединение: ISMS 365 (M+1); 1H -ЯМР (DMCO- d_6) 10,6 (шир.с, 1H), 9,4 (шир.с, 2H), 8,75 (с, 1H), 7,45-6,6 (м, 7H), 4,9-4,7 (м, 2H), 4,2 (шир.с, 2H), 3,2-2,9 (м, 4H).

По способу примера 471 получают следующие соединения и выделяют в виде гидрохлорида, за исключением отмеченных случаев:



№	Z'	R ₄	Данные
472	5-гидрокси	2,2,3,3-тетрафторпропил	ISMS 397 (M+1); Анализ для $C_{20}H_{20}F_4N_2O_2 \cdot HCl \cdot H_2O$: вычислено: C, 53,28; H, 5,14; N, 6,21; найдено: C, 53,31; H, 4,91; N, 6,33.
473	6-гидрокси	2,2,2-трифторэтил	ISMS 487 (M+1); 1H -ЯМР (DMCO- d_6) δ 10,52 (шир.с, 1H), 9,36 (с, 2H), 8,91 (с, 1H), 7,38-7,33 (м, 2H), 7,28-7,26 (м, 1H), 7,20-7,18 (м, 1H), 7,09-7,07 (м, 1H), 6,94-6,93 (м, 1H), 6,68-6,67 (м, 1H), 6,50-6,47 (м, 1H), 4,79-4,72 (м, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,05-3,02 (м, 4H)
474	6-гидрокси	2,2,3,3-тетрафторпропил	ISMS 397 (M+1); Анализ для $C_{20}H_{20}F_4N_2O_2 \cdot HCl \cdot H_2O$: вычислено: C, 53,28; H, 5,14; N, 6,21; найдено: C, 53,33; H, 4,76; N, 6,12

Пример 475. N-(2-(5-Карбокси-1Н-индол-3-ил)этил)-3-(2,2,2-трифторэтокси)бензиламин.



Смешивают N-(2-(5-метоксикарбонил-1Н-индол-3-ил)этил)-3-(2,2,2-трифторэтокси)бензиламин (200 мг, 0,5 ммоль) в 50 мл ТГФ и 1 мл 3N NaOH. Смесь кипятят с обратным холодильником на протяжении ночи, обрабатывают 0,7 мл 5N HCl и концентрируют досуха. Концентрат хроматографируют, по-

лучая указанное в заголовке соединение: ISMS 393 (M+1); Анализ для $C_{20}H_{19}F_3N_2O_3$ CF_3COOH $1,2C_7H_8$ $2,1H_2O$: вычислено: С 55,76; Н 5,20; N 4,28; найдено: С 55,51, Н 5,47; N 4,50.

Пример 480. 3-(3-Фторпропокси)бензальдегид.

Смешивают 1-бром-3-фторпропан (10,0 г, 77,1 ммоль) и 3-гидроксibenзальдегид (10,4 г, 92,5 ммоль) в диметилформамиде (220 мл) и перемешивают при комнатной температуре. Обрабатывают порциями карбоната калия (21,3 г, 144,2 ммоль). Реакционную смесь нагревают при 100°C в течение 36 ч, затем выливают в смесь 1:1 ледяной воды и дихлорметана. Фазы разделяют и водную фазу дополнительно экстрагируют дихлорметаном. Объединенные органические экстракты промывают последовательно 1,0N гидроксидом натрия, насыщенным бикарбонатом натрия, насыщенным раствором соли и затем сушат над сульфатом натрия. Смесь фильтруют и растворитель удаляют в вакууме, получая остаток. Остаток хроматографируют на силикагеле при элюировании 40% этилацетатом в гексанах, получая указанное в заголовке соединение в виде желтого масла: 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 9,98 (с, 1H), 7,50-7,42 (м, 2H), 7,42-7,38 (м, 1H), 7,22-7,16 (м, 1H), 4,66 (дт, 2H, $J=46,8, 5,8$ Гц), 4,17 (т, 2H, $J=6,0$ Гц), 2,19 (д квинтуплет, 2H, $J=26,0, 6,0$ Гц); МС (APCI): m/e 183,1 (M+1).

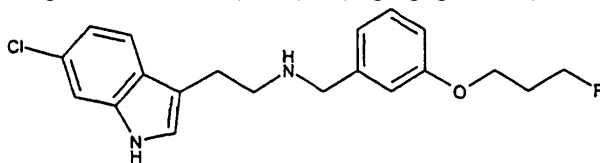
Пример 481. 2,2-Дифторэтилтозилат.

Смешивают п-толуолсульфонилхлорид (12,9 г, 67,4 ммоль) и пиридин (15 мл) при комнатной температуре и обрабатывают по каплям 2,2-дифторэтанолом (5,0 г, 60,9 ммоль) добавлением через шприц. Реакционную смесь перемешивают в атмосфере азота в течение 72 ч, распределяют между водой (20 мл) и дихлорметаном (20 мл). Водную фазу отделяют и дополнительно экстрагируют дихлорметаном (2 x 40 мл). Органические экстракты объединяют и промывают последовательно 1N хлористоводородной кислотой (2 x 50 мл), бикарбонатом натрия (2 x 50 мл) и насыщенным раствором соли (2 x 50 мл). Органический слой сушат над сульфатом натрия и концентрируют в вакууме, получая указанное в заголовке соединение в виде желтоватого масла: 1H -ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) 7,82 (д, 2H, $J=9,0$ Гц), 7,40 (д, 2H, $J=9,0$ Гц), 5,92 (тт, 1H, $J=55,0, 0,4$ Гц), 4,19 (тд, 2H, $J=12,6, 4,0$ Гц), 2,48 (с, 3H).

Пример 482. 3-(2,2-Дифторэтокси)бензальдегид.

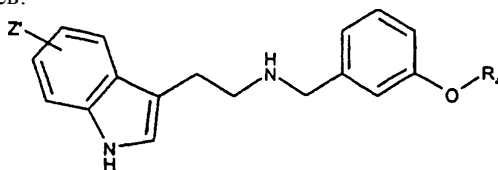
Указанное в заголовке соединение получают в виде желтого масла по способу примера 480. 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 9,97 (с, 1H), 7,56-7,44 (м, 2H), 7,41-7,37 (м, 1H), 7,21 (ддд, 1H, $J=8,0, 2,8, 1,2$ Гц), 6,11 (тт, 1H, $J=55,0, 4,0$ Гц), 4,24 (тд, 2H, $J=12,6, 4,0$ Гц).

Пример 483. N-(2-(6-Хлор-1H-индол-3-ил)этил)-3-(3-фторпропокси)бензиламин.



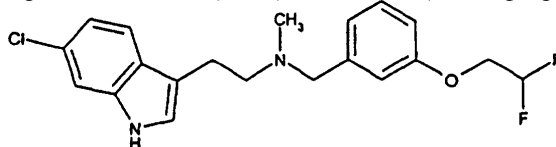
В этаноле (150 мл) смешивают 6-хлортриптамин (1,4 г, 7,2 ммоль), 3-(3-фторпропокси)бензальдегид (1,3 г, 7,2 ммоль) и молекулярные сита и нагревают при 78°C на протяжении ночи. Реакционную смесь фильтруют через пробку целита, образовавшийся фильтрат обрабатывают боргидридом натрия (817 мг, 21,6 ммоль) и перемешивают на протяжении ночи при комнатной температуре. Растворитель выпаривают в вакууме, получая остаток. Остаток хроматографируют на силикагеле при элюировании смесью 9:1 дихлорметана и 1N аммония в метаноле, получая остаток. Остаток хроматографируют на колонке SCX 10 г (колонку промывают метанолом, затем элюируют 1N аммиаком в метаноле) и концентрируют в вакууме, получая светло-желтое масло. Масло растворяют в метаноле и обрабатывают раствором хлорида аммония в метаноле (112 мг, 2,1 ммоль). Образовавшуюся смесь обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин, растворитель удаляют в вакууме и образовавшийся остаток растирают с эфиром, содержащим несколько капель ацетонитрила, получая твердое вещество. Твердое вещество отфильтровывают, получая указанное в заголовке соединение в виде гидрохлорида: т.пл. 177,8-178,9°C; 1H -ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) 11,15 (шир.с, 1H), 9,41 (шир.с, 2H), 7,57 (д, 1H, $J=8,0$ Гц), 7,39 (д, 1H, $J=2,0$ Гц), 7,32 (т, 1H, $J=7,8$ Гц), 7,26 (д, 1H, $J=2,4$ Гц), 7,25-7,21 (м, 1H), 7,11 (д, 1H, $J=8,0$ Гц), 7,01 (дд, 1H, $J=8,8, 2,0$ Гц), 6,97 (дд, 1H, $J=8,0, 2,0$ Гц), 4,60 (дт, 2H, $J=47,6, 6,0$ Гц), 4,13 (шир.с, 2H), 4,08 (т, 2H, $J=6,4$ Гц), 3,10 (шир.с, 4H), 2,11 (д квинтуплет, 2H, $J=26,0, 6,0$ Гц); МС (ES+) : m/e 361,3 (M+1); CHN (для $C_{20}H_{22}ClFN_2O \cdot HCl$) вычислено: С 60,46, Н 5,83, N 7,05; найдено: С 60,48, Н 5,86, N 7,16.

По способу примера 483 получают следующие соединения и выделяют в виде гидрохлорида, за исключением отмеченных случаев:



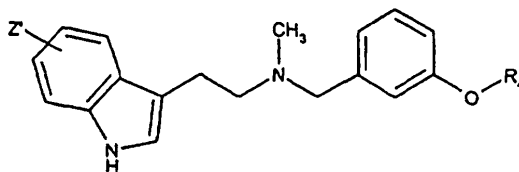
№	Z'	R ₄	Данные
484	6-фтор	2-фторпропил	Т.пл. 174,8-176°C; ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): 11,03 (шир.с, 1H), 9,35 (шир.с, 2H), 7,52 (дд, 1H, J=8,8, 5,2 Гц), 7,30 (т, 1H, J=7,8 Гц), 7,22-7,17 (м, 2H), 7,13-7,06 (м, 2H), 6,95 (дд, 1H, J=7,8, 2,2 Гц), 6,83 (ддд, 1H, J=9,6, 8,8, 2,4 Гц), 4,58 (дт, 2H, J=47,2, 5,8 Гц), 4,11 (с, 2H), 4,06 (т, 2H, J=6,2 Гц), 3,08 (шир.с, 4H), 2,08 (д квинтуплет, 2H, J=26,0, 6,0 Гц); МС (ES+): m/e 345,3 (M+1); СНН (для C ₂₀ H ₂₂ F ₂ N ₂ O HCl) вычислено: С 63,07, Н 6,09, N 7,36; найдено: С 62,82, Н 6,13, N 7,57.
485	6-фтор	2,2-дифторэтил	Т.пл. 165,0-166,5°C, ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): 11,08 (шир.с, 1H), 7,56 (дд, 1H, J=8,7, 5,2 Гц), 7,39-7,31 (м, 2H), 7,21 (д, 1H, J=2,0 Гц), 7,18 (д, 1H, J=6,9 Гц), 7,12 (дд, 1H, J=10,4, 1,7 Гц), 7,04 (дд, 1H, J=8,7, 1,7 Гц), 6,89-6,81 (м, 1H), 6,42 (тт, 1H, J=53,9, 3,5 Гц), 4,32 (тд, 2H, J=11,3, 3,2 Гц), 4,14 (с, 2H), 3,20-3,00 (м, 4H); МС: (ES+): m/e 349,0 (M+1)
486	6-хлор	2,2-дифторэтил	Т.пл. 131,6-133°C; ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): 11,15 (шир.с, 1H), 9,50 (шир.с, 2H), 7,57 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,39 (д, 1H, J=2,0 Гц), 7,36 (т, 1H, J=8,2 Гц), 7,32 (шир.с, 1H), 7,26 (д, 1H, J=2,0 Гц), 7,17 (д, 1H, J=7,6 Гц), 7,04 (дд, 1H, J=7,8, 2,2 Гц), 7,01 (дд, 1H, J=8,4, 2,0 Гц), 6,41 (тт, 1H, J=54,4, 3,4 Гц), 4,32 (тд, 2H, J=14,8, 3,6 Гц), 4,14 (шир.с, 2H), 3,11 (шир.с, 4H); МС (ES+): m/e 365,3 (M+1); СНН (для C ₁₉ H ₁₉ F ₂ ClN ₂ O·HCl·0,3H ₂ O) вычислено: С 56,11; Н 5,11; N 6,89; найдено: С 56,03; Н 4,95; N 7,18
487	6-хлор	2,2,3,3,3-пентафторпропил	Т.пл. 199,8-201,1°C; ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): 11,15 (шир.с, 1H), 9,35 (шир.с, 2H), 7,57 (д, 1H, J=8,4 Гц), 7,44-7,32 (м, 3H), 7,26 (д, 1H, J=2,0 Гц), 7,22 (д, 1H, J=8,0 Гц), 7,10 (дд, 1H, J=8,4, 2,0 Гц), 7,00 (дд, 1H, J=8,6, 1,8 Гц), 4,85 (т, 2H, J=13,2 Гц), 4,13 (с, 2H), 3,10 (шир.с, 4H); МС (ES+): m/e 433,0 (M+1); СНН (для C ₂₀ H ₁₈ ClF ₅ N ₂ O·0,97HCl) вычислено: С 51,31, Н 4,08, N 5,98; найдено: С 51,61, Н 4,07, N 6,00
488	5-изопропил	2,2,3,3,3-пентафторпропил	Т.пл. 168,5-171,0°C; МС (ES+): m/e 441,1 (M+1); СНН (для C ₂₃ H ₂₅ F ₅ N ₂ O·HCl·0,3H ₂ O) вычислено: С 57,28, Н 5,56, N 5,81; найдено: С 57,10, Н 5,21, N 6,03
489	5-изопропил	2,2,3,3-тетрафторпропил	Т.пл. 167,0-168,2°C; ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): 10,72 (шир.с, 1H), 7,44 (т, 1H, J=7,8 Гц), 7,34 (шир.с, 1H), 7,22-7,15 (м, 2H), 7,14 (шир.с, 1H Гц), 7,06 (д, 1H, J=7,6 Гц), 7,01 (дд, 1H, J=8,4, 1,6 Гц), 6,69 (тт, 1H, J=51,6, 5,6 Гц), 5,86 (с, 1H), 4,70-4,50 (м, 2H), 3,50-3,25 (м, 4H, перекрывающийся с H ₂ O), 3,17-3,05 (м, 1H), 3,05-2,91 (м, 2H), 1,24 (д, 6H, J=6,8 Гц); МС (ES+): m/e 422,1 (M+1)

Пример 490. N-(2-(6-Хлор-1Н-индол-3-ил)этил)-N-метил-3-(2,2-дифторэтокс)бензиламин.



Смешивают N-(2-(6-хлор-1Н-индол-3-ил)этил)-3-(2,2-дифторэтокс)бензиламин (276 мг, 0,76 ммоль) и формальдегид (55,5 мкл 38% водного раствора, 0,76 ммоль) в дихлорэтане (15 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 10 мин, затем добавляют двумя порциями на протяжении 10 мин триацетоксиборгидрид натрия (321 мг, 1,51 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре на протяжении ночи, разбавляют метанолом (10 мл) и гасят одной каплей ледяной уксусной кислоты. Растворитель удаляют в вакууме, получая остаток, неочищенный остаток снова растворяют в метаноле и непосредственно загружают на колонку SCX 10 г. После тщательного промывания колонки метанолом элюируют 2N аммиаком в метаноле. Элюат концентрируют в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде масла. Масло (239 мг, 0,64 ммоль) растворяют в метаноле (20 мл) и обрабатывают раствором хлорида аммония (36 мг, 0,67 ммоль) в метаноле (5 мл). Смесь обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин перед удалением растворителя в вакууме, получая указанное в заголовке соединение в виде гидрохлоридной соли. Соль растворяют в 10 мл смеси 1:1 ацетонитрил-вода и лиофилизируют на протяжении ночи, получая пушистое белое твердое вещество. Твердое вещество растирают с диэтиловым эфиром (10 мл) и ацетонитрилом (2 капли), фильтруют и сушат, получая указанное в заголовке соединение в виде гидрохлоридной соли: т.пл. 63,8-65,8°C; ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 11,10 (шир.с, 1H), 7,52 (д, 1H, J=8,4 Гц) 7,36 (д, 1H, J=2,0 Гц), 7,40-7,26 (м, 2H), 7,22 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,20-7,11 (м, 1H), 7,04 (шир.д, 1H, J=7,6 Гц), 6,96 (дд, 1H, J=8,6, 1,4 Гц), 6,38 (тт, 1H, J=54,4, 3,6, Гц), 4,50-4,02 (шир.м, 2H), 4,30 (тд, 2H, J=14,4, 3,2 Гц), 3,15 (шир.с, 4H), 2,68 (шир.с, 3H); МС (ES+): m/e 378,9 (M+1).

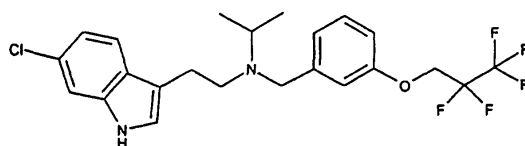
По способу примера 490 получают следующие соединения и выделяют в виде гидрохлорида, за исключением отмеченных случаев:



№	Z'	R ₄	Данные
491	6-фтор	2,2-дифторэтил	Т.пл. 70,8-73,0°C; ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): 9,01 (шир.с, 1H), 7,40-7,35 (м, 1H), 7,35 (дд, 1H, J=8,8, 5,6 Гц), 7,31-7,25 (м, 1H), 7,10-7,02 (м, 2H), 6,97-6,91 (м, 2H), 6,77 (тд, 1H, J=9,2, 2,0 Гц), 6,05 (тт, 1H, J=54,8, 4,0 Гц), 4,21 (тд, 2H, J=13,0, 4,0 Гц), 4,08 (шир.с, 2H), 3,30-3,18 (м, 2H), 3,18-3,05 (м, 2H), 2,66 (с, 3H); МС (APCI): m/e 363,1 (M+1)

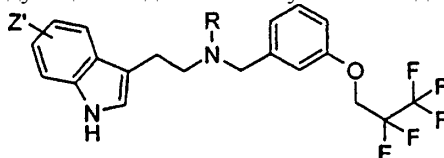
492	6-фтор	3-фторпропил	Т.пл.: 66,4-69,3°C; ¹ H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆): 11,04 (с, 1H), 11,20-10,70 (шир.с, 1H), 7,52 (дд, 1H, J=8,8, 5,5 Гц), 7,34 (т, 1H, J=7,9 Гц), 7,30-7,20 (м, 1H), 7,20 (д, 1H, J=2,2 Гц), 7,12 (ABq, 2H, J _{AB} =2,4 Гц, Δ J _{AB} =9,8 Гц), 7,00 (шир.д, 1H, J=8,4 Гц), 6,84 (дд, 1H, J=9,9, 8,8, 2,2 Гц), 4,61 (дт, 2H, J=47,2, 5,9 Гц), 4,44-4,03 (шир.м, 2H), 4,08 (т, 2H, J=6,4 Гц), 3,17 (шир.с, 4H), 2,68 (шир.с, 3H), 2,11 (д квинтуплет, 2H, J=25,6, 6,1 Гц); МС (ES ⁺): m/e 358,9 (M+1)
493	6-хлор	3-фторпропил	Т.пл.: 61,4-63,4°C; ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): 11,14 (с, 1H), 7,54 (д, 1H, J=8,4 Гц), 7,40 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,35 (т, 1H, J=7,2 Гц), 7,32-7,23 (м, 2H), 7,13 (шир.д, 1H, J=7,2 Гц), 7,07-7,00 (м, 1H), 6,99 (дд, 1H, J=8,6, 1,8 Гц), 4,60 (дт, 2H, J=46,8, 5,8 Гц), 4,50-4,15 (шир.м, 2H), 4,08 (т, 2H, J=6,4 Гц), 3,18 (шир.с, 4H), 2,72 (шир.с, 3H), 2,11 (д квинтуплет, 2H, J=26,0, 6,4 Гц); МС (APCI): m/e 375,1 (M+1)
494	6-хлор	2,2,3,3,3-пентафторпропил	Т.пл. 206,6-207,5°C; ¹ H-ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄): 7,97 (д, 1H, J=8,0 Гц), 7,93-7,85 (м, 2H), 7,75-7,68 (м, 2H), 7,65 (шир.д, 1H, J=7,2 Гц), 7,58 (шир.д, 1H, J=8,0 Гц), 7,47 (шир.д, 1H, J=9,2 Гц), 5,21 (т, 2H, J=13,0 Гц), 4,60 (шир.с, 2H), 3,61 (шир.с, 4H), 3,14 (шир.с, 3H); МС (ES ⁺): m/e 447,1 (M+1); СНN (для C ₂₁ H ₂₀ ClF ₅ N ₂ O·HCl) вычислено: С 52,19; Н 4,38; N 5,80; найдено: С 52,16; Н 4,29; N 5,82

Пример 495. N-(2-(6-Хлор-1H-индол-3-ил)этил)-N-изопропил-3-(2,2,3,3,3-пентафторпропокси)бензиламин



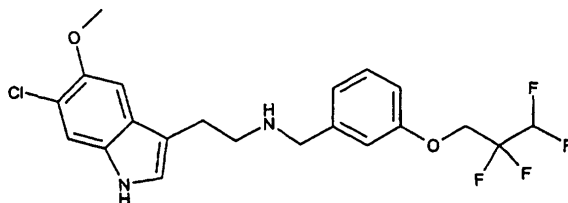
Смешивают N-(2-(6-хлор-1H-индол-3-ил)этил)-3-(2,2,3,3,3-пентафторпропокси) бензиламин (254 мг, 0,59 ммоль) с 20 мл смеси 95:5 метанол-уксусная кислота, обрабатывают ацетоном (441 мкл, 5,9 ммоль), затем порциями добавляют цианоборгидрид натрия (148 мг, 2,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 50°C на протяжении ночи, затем при комнатной температуре в течение 2 дней. Удаляют растворитель, получая остаток. Остаток хроматографируют на силикагеле при элюировании 4% метанолом в дихлорметане с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла. Масло (237 мг, 0,49 ммоль) растворяют в метаноле (15 мл) и обрабатывают раствором хлорида аммония (27 мг, 0,49 ммоль) в метаноле (5 мл). Обработка смеси ультразвуком в течение 10 мин перед концентрированием дает клейкое белое твердое вещество. Клейкое твердое вещество растворяют в 10 мл смеси 1:1 ацетонитрил-вода и лиофилизируют, получая 241 мг (96%) указанного в заголовке соединения в виде гидрохлорида: Т.пл. 77,0-80,2°C; ¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) 7,31 (шир.т, 1H, J=7,8 Гц), 7,26-7,21 (м, 1H), 7,16 (шир.д, 1H, J=8,4 Гц), 7,15-7,07 (м, 2H), 7,05-6,95 (м, 2H), 6,83 (дд, 1H, J=8,0, 2,0 Гц), 4,52 (т, 2H, J=12,8 Гц), 4,12 (шир.с, 2H), 3,53 (шир.с, 1H), 3,11 (шир.с, 2H), 2,89 (шир.с, 2H), 1,27 (шир.с, 6H); МС (APCI) : m/e 475,1 (M+1).

По способу примера 495 следующие соединения получают и выделяют в виде малеата:



№	Z'	R	Данные
496	6-хлор	пропил	Т.пл. 92,4-94,6°C; Масс (ES+): m/z 475,0 (M+1), Элементный анализ. Вычислено для C ₂₃ H ₂₄ ClF ₅ N ₂ O·1,0C ₄ H ₄ O ₄ ·0,5H ₂ O: C, 53,30; H, 4,93; N, 4,57; найдено: C, 53,00; H, 4,55; N, 4,86.
497	6-хлор	этил	Т.пл. 101,0-104,0°C. Масс (ES+): m/z 461,0 (M+1).

Пример 500. N-(2-(6-Хлор-5-метокси-1H-индол-3-ил)этил)-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензил-амин



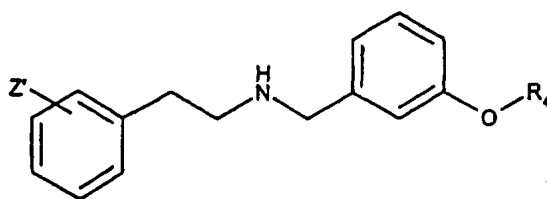
Смешивают 5-метокси-6-хлортриптамин (0,2 ммоль) в дихлорметане (1 мл) и 3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензальдегид (0,32 ммоль) в дихлорметане (1 мл) и перемешивают. Спустя 2 ч добавляют боргидрид натрия (37,83 мг, 1,0 ммоль) в виде исходного раствора в дихлорметане (1 мл). После перемешивания в течение ночи реакционную смесь разбавляют 1 мл метанола и образовавшийся раствор вводят непосредственно в колонку SCX 2 г. Колонку тщательно промывают метанолом, элюируют 2М раствором аммиак-метанол и концентрируют до образования остатка. Если данные ТСХ элюата показывают, что реакция не завершена, остаток разбавляют дихлорметаном (1 мл) и добавляют второй исходный раствор боргидрида натрия (37,83 мг, 1,0 ммоль) в 1-метил-2-пирролидиноне (1 мл). После перемешивания в течение 2 ч реакционную смесь разбавляют 1 мл метанола и образовавшийся раствор вводят прямо к колонку SCX 2 г. Колонку тщательно промывают метанолом, элюируют 2М раствором аммиак-метанол и элюат концентрируют до образования остатка. Дальнейшую очистку проводят на колонке SI. Элюирование проводят сразу этилацетатом. Соединения характеризуют, используя способ 1 или 2 ЖХ. ЖХМС R_f 2,749 мин при 254 нм, 2,800 мин при 220 нм; m/e 445 (M+1).

Общие способы ЖХ.

Способ 1: (Shimadzu QP8000)10 - 90 за 4,5 мин. Растворитель А: вода-0,1% трифторуксусной кислоты, растворитель В: ацетонитрил-0,1% трифторуксусной кислоты. Колонка: C18 Metachem, монохром, 3 микрона, 2,5 x 25.

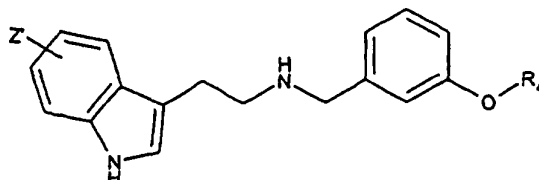
Способ 2: (Shimadzu)10 - 80 за 9 мин. Растворитель А: вода-0,1% трифторуксусной кислоты, растворитель В: ацетонитрил-0,08% трифторуксусной кислоты. Колонка: C18 Metachem, монохром, 5 микрон, 4,6 x 50.

Следующие соединения получают по способу, аналогично примеру 500, и выделяют в виде основания, если не указано иначе:



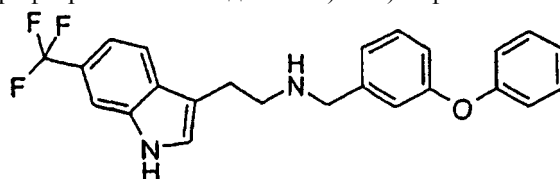
№	Z'	R ₄	Данные
501	3-CF ₃	2,2,2-трифторэтил	Способ 2: ЖХ R _f 3,90 мин при 220 нм, 3,908 мин при 264 нм.

502	3,5-диметокси	2,2,2-трифторэтил	Способ 2: ЖХ Rf 3,620 мин при 254 нм, 3,62 мин при 220 нм, m/e 367 (M+1).
503	3-хлор	2,2,3,3-тетрафторпропил	Способ 1: ЖХМС Rf 2,800 мин при 220 нм, m/e 376 (M+1).
504	3-CF ₃	2,2,3,3-тетрафторпропил	Способ 1: ЖХМС Rf 2,885 мин при 254 нм, m/e 410 (M+1).
506	3-хлор	2-фторэтил	Способ 2: ЖХ Rf 3,420 мин при 254 нм, 3,42 мин при 220 нм.
507	3-трифторметил	2-фторэтил	Способ 2: ЖХ Rf 3,580 мин при 254 нм, 3,58 мин при 220 нм.
508	3,5-диметокси	2-фторэтил	Способ 2: ЖХ Rf 3,212 мин при 254 нм, 3,22 мин при 220 нм.
509	3-трифторметил	пропил	Способ 2: ЖХ Rf 3,892 мин при 254 нм, 3,89 мин при 220 нм.
510	2-хлор	фенил	Способ 1: ЖХМС Rf 2,479 мин при 254 нм, m/e 338 (M+1).
511	3-трифторметил	фенил	Способ 1: ЖХМС Rf 2,969 мин при 254 нм, m/e 372 (M+1).



№	Z'	R ₄	Данные
512	5-метокси-6-хлор	2,2,2-трифторэтил	Способ 1: ЖХМС Rf 2,651 мин при 220 нм, m/e 413 (M+1).
513	6-фтор	2,2,2-трифторэтил	Способ 1: ЖХМС Rf 2,618 мин при 254 нм, 2,700 мин при 220 нм, m/e 367 (M+1).
514	4-хлор-5-метокси	2,2,2-трифторэтил	Способ 1: ЖХМС Rf 2,683 мин при 254 нм, 2,661 мин при 220 нм, m/e 399 (M+1).
515	5-метокси-6-хлор	2,2,3,3-тетрафторпропил	Способ 1: ЖХМС Rf 2,749 мин при 254 нм, 2,800 мин при 220 нм, m/e 445 (M+1).
516	6-фтор	2,2,3,3-тетрафторпропил	Способ 1: ЖХМС Rf 2,683 мин при 254 нм, 2,661 мин при 220 нм, m/e 399 (M+1).
517	4-хлор-5-метокси	2,2,3,3-тетрафторпропил	Способ 1: ЖХМС Rf 2,682 мин при 254 нм, 2,663 мин при 220 нм, m/e 445 (M+1).
522	5-метокси	2-фторэтил	Способ 2: ЖХ Rf 3,19 мин при 220 нм.

Пример 523. N-(2-(6-Трифторметил-1H-индол-3-ил)этил)-3-феноксипропиламин.



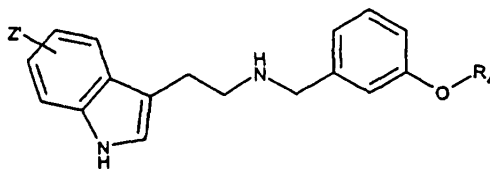
Смешивают 5-трифторметилтриптамин (0,1 ммоль) в метаноле (1 мл) и 3-феноксипропиламин (0,2 ммоль) в метаноле (1 мл) и перемешивают. Спустя 3 ч добавляют боргидрид натрия (18 мг, 0,5 ммоль) в виде исходного раствора в 1-метил-2-пирролидиноне (0,5 мл). После перемешивания на протяжении ночи реакционную смесь разбавляют 1 мл метанола, образовавшийся раствор сразу вводят в колонку SCX 2 г. Колонку тщательно промывают метанолом и элюируют раствором 2М аммиак-метанол и элюат концентрируют. Дальнейшая очистка на колонке SI при элюировании этилацетатом дает требуемое соеди-

нение. Получение характеристик соединения достигают, используя способ 1. ЖХМС R_f 2,954 мин при 254 нм, 2,954 мин при 220 нм, m/e 411 (M+1).

Способ ЖХ.

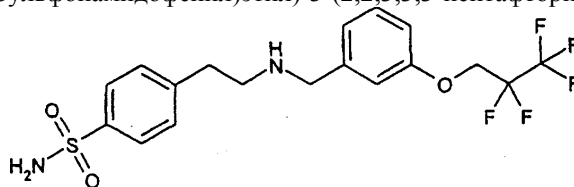
Способ 1: (Shimadzu QP8000)10 - 90 за 4,5 мин. Растворитель А: вода-0,1% трифторуксусной кислоты, растворитель В: ацетонитрил-0,1% трифторуксусной кислоты. Колонка: C18 Metachem, монохром, 3 микрона, 2,5 x 25.

Следующие соединения получают по аналогичной методике, примера 523, и выделяют в виде основания, если не указано иначе:



№	Z'	R ₄	Данные
524	6-трифторметил	фенил	Способ 1: ЖХМС R _f 2,954 мин при 254 нм, 2,954 мин при 220 нм, m/e 411 (M+1).
525	6-фтор	фенил	Способ 1: ЖХМС R _f 2,712 мин при 254 нм, 2,712 мин при 220 нм, m/e 361 (M+1).
526	5-метокси-6-хлор	фенил	Способ 1: ЖХМС R _f 2,757 мин при 254 нм, 2,757 мин при 220 нм, m/e 407 (M+1).
527	4-хлор-5-метокси	пропил	Способ 1: ЖХМС R _f 2,578 мин при 254 нм, 2,577 мин при 220 нм, m/e 373 (M+F).
528	6-трифторметил	пропил	Способ 1: ЖХМС R _f 2,850 мин при 254 нм, 2,849 мин при 220 нм, m/e 377 (M+1).
529	6-фтор	пропил	Способ 1: ЖХМС R _f 2,576 мин при 254 нм, 2,576 мин при 220 нм, m/e 327 (M+1).
530	5-метокси-6-хлор	пропил	Способ 1: ЖХМС R _f 2,637 мин при 220 нм, m/e 373 (M+1).

Пример 531. N-(2-(4-Сульфонамидофенил)этил)-3-(2,2,3,3,3-пентафторпропокси)бензиламин

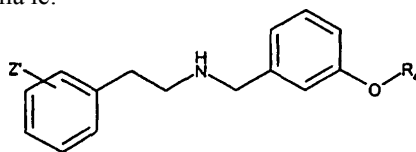


Смешивают 4-сульфонамидофенилэтиламин (0,2 ммоль) в метаноле (1 мл) и 3-(2,2,3,3,3-пентафторпропокси)бензальдегид (0,32 ммоль) в метаноле (1 мл) и перемешивают. Через 1 ч добавляют боргидрид натрия (18 мг, 1,0 ммоль) в виде исходного раствора в 1-метил-2-пирролидиноне (1 мл). После перемешивания на протяжении ночи реакционную смесь разбавляют 1 мл метанола и образовавшийся раствор непосредственно вводят в колонку SCX 2 г. После тщательного промывания метанолом колонку элюируют 2М раствором аммиак-метанол и элюат концентрируют до образования остатка. Дальнейшая очистка препаративной системой Gilson UV дает требуемое соединение, соединение характеризуют, используя способ 1. ЖХМС R_f 2,345 мин при 254 нм, 2,347 мин при 220 нм, m/e 439 (M+1), 461 (M+22).

Способ ЖХ.

Способ 1: (Shimadzu QP8000) 10-90 за 4,5 мин. Растворитель А: вода-0,1% трифторуксусной кислоты, растворитель В: ацетонитрил-0,1% трифторуксусной кислоты. Колонка: C18 Metachem, монохром, 3 микрона, 2,5 x 25.

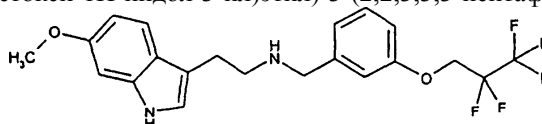
Следующие соединения получают, используя аналогичную методику примера 531, и выделяют в виде основания, если не указано иначе:



№	Z'	R ₄	Данные
532	2,5-диметокси	2,2,3,3,3-пентафторпропил	Способ 1: ЖХМС R _f 2,816 мин при 254 нм, 2,815 мин при 220 нм, m/e 420 (M+1).

533	3,4-диметокси	2,2,3,3,3-пентафторпропил	Способ 1: ЖХМС Rf 2,634 мин при 254 нм, 2,637 мин при 220 нм, m/e 420 (M+1).
534	4-сульфонамид	2,2,3,3-тетрафторпропил	Способ 1: ЖХМС Rf 2,155 мин при 254 нм, 2,156 мин при 220 нм, m/e 421 (M+1).
535	4-сульфонамид	3-фторпропил	Способ 1: ЖХМС Rf 1,816 мм при 254 нм, 1,818 мин при 220 нм, m/e 367 (M+1), 389 (M+22).
537	4-сульфонамид	2-фторэтил	Способ 1: ЖХМС Rf 1,606 мин при 254 нм, 1,606 мин при 220 нм, m/e 375 (M+22).
538	3,4-диметокси	фенил	Способ 1: ЖХМС Rf 2,511 мин при 254 нм, 2,511 мин при 220 нм, m/e 364 (M+1).
539	4-сульфонамид	2,2-дифторэтил	Способ 1: ЖХМС Rf 1,782 мин при 254 нм, 1,782 мин при 220 нм, m/e 371 (M+1), 393 (M+22).
540	2,5-диметокси	2,2-дифторэтил	Способ 1: ЖХМС Rf 2,359 мин при 254 нм, m/e 352 (M+1).
541	3,4-диметокси	2,2-дифторэтил	Способ 1: ЖХМС Rf 2,085 мин при 254 нм, 2,070 мин при 220 нм, m/e 335 (M+1), 352 (M+22).
542	4-сульфонамид	2,2-дифторэтил	Способ 1: ЖХМС Rf 1,816 мин при 254 нм, 1,818 мин при 220 нм, m/e 367 (M+1), 389 (M+22).
543	2,5-диметокси	3-фторпропил	Способ 1: ЖХМС Rf 2,387 мин при 254 нм, 2,381 мин при 220 нм, m/e 348 (M+1).

Пример 545. N-(2-(6-Метокси-1H-индол-3-ил)этил)-3-(2,2,3,3,3-пентафторпропокси)бензиламин.

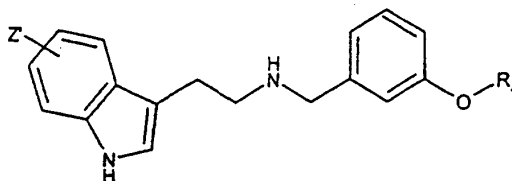


Смешивают амин (0,2 ммоль) в 1-метил-2-пирролидиноне (1 мл) и альдегид (0,32 ммоль) в дихлорметане (1 мл) и перемешивают. Через 1 ч добавляют боргидрид натрия (18 мг, 1,0 ммоль) в виде исходного раствора в 1-метил-2-пирролидиноне (1 мл). После перемешивания на протяжении ночи реакционную смесь разбавляют 1 мл 10% раствора уксусная кислота/метанол и образовавшийся раствор непосредственно вводят в колонку SCX 2 г. После тщательного промывания метанолом, колонку элюируют 2М раствором аммиак-метанол и элюат концентрируют до образования остатка, который далее очищают препаративной системой Gilson UV. Соединение характеризуют, используя способ 1. ЖХМС R_f 3,752 мин при 254 нм, 3,753 мин при 220 нм, m/e 429 (M+1).

Способ ЖХ:

Способ 1: (Shimadzu QP8000)10 - 90 за 4,5 мин. Растворитель А: вода-0,1% трифторуксусной кислоты, растворитель В: ацетонитрил-0,1% трифторуксусной кислоты. Колонка: C18 Metachem, монохром, 3 микрона, 2,5 x 25.

Следующие соединения получают, используя методику примера 545:

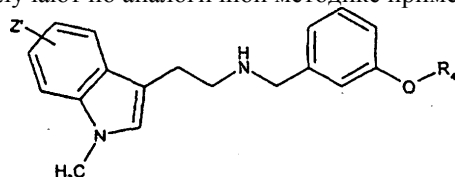


№	Z'	R ₄	Данные
546	4-хлор	2,2,3,3,3-пентафторпропил	Способ 1: ЖХМС Rf 3,873 мин при 254 нм, 3,877 мин при 220 нм, m/e 433 (M+1).
547	4-метокси	2,2,3,3,3-пентафторпропил	Способ 1: ЖХМС Rf 3,828 мин при 254 нм, 3,833 мин при 220 нм, m/e 429 (M+1).
548	5-метокси-2-метил	2,2,3,3,3-пентафторпропил	Способ 1: ЖХМС Rf 3,802 мин при 254 нм, 3,805 мин при 220 нм, m/e 433 (M+1).
549	7-метокси	2,2,3,3,3-пентафторпропил	Способ 1: ЖХМС Rf 3,800 мин при 254 нм, 3,806 мин при 220 нм, m/e 429 (M+1).
550	6-хлор	2,2,3,3,3-пентафторпропил	Способ 1: ЖХМС Rf 3,947 мин при 254 нм, 3,952 мин при 220 нм, m/e 433 (M+1),
551	4-метокси	2,2,3,3-тетрафторпропил	Способ 1: ЖХМС Rf 3,695 мин при 254 нм, 3,695 мин при 220 нм, m/e 411 (M+1).
552	5-метокси-2-метил	2,2,3,3-тетрафторпропил	Способ 1: ЖХМС Rf 3,654 мин при 254 нм, 3,654 мин при 220 нм, m/e 425 (M+1).
553	7-метокси	2,2,3,3-тетрафторпропил	Способ 1: ЖХМС Rf 3,659 мин при 254 нм, 3,661 мин при 220 нм, m/e 411 (M+1).
554	6-хлор	2,2,3,3-тетрафторпропил	Способ 1: ЖХМС Rf 3,821 мин при 254 нм, 3,821 мин при 220 нм, m/e 415 (M+1).
555	6-метокси	2-фторэтил	Способ 1: ЖХМС Rf 3,169 мин при 254 нм, 3,169 мин при 220 нм, m/e 345 (M+1).
556	4-хлор	2-фторэтил	Способ 1: ЖХМС Rf 3,411 мин при 254 нм, 3,412 мин при 220 нм, m/e 347 (M+1).
557	4-метокси	2-фторэтил	Способ 1: ЖХМС Rf 3,303 мин при 254 нм, 3,304 мин при 220 нм, m/e 343 (M+1).

558	5-метокси- 2-метил	2-фторэтил	Способ 1: ЖХМС Rf 3,236 мин при 254 нм, 3,236 мин при 220 нм, м/е 357 (M+1).
559	7-метокси	2-фторэтил	Способ 1: ЖХМС Rf 3,263 мин при 254 нм, 3,264 мин при 220 нм, м/е 343 (M+1).
560	6-хлор	2-фторэтил	Способ 1: ЖХМС Rf 3,465 мин при 254 нм, 3,466 мин при 220 нм, м/е 347 (M+1).
561	6-метокси	2,2-дифторэтил	Способ 1: ЖХМС Rf 3,190 мин при 254 нм, 3,190 мин при 220 нм.
562	6-хлор	фенил	Способ 1: ЖХМС Rf 3,795 мин при 254 нм, 3,795 мин при 220 нм, м/е 377 (M+1).
563	6-фтор	2-фторэтил	Способ 1: ЖХМС Rf 3,305 мин при 254 нм, 3,306 мин при 220 нм, м/е 331 (M+1).
571	4-хлор	пропил	Способ 1: ЖХМС Rf 3,668 мин при 254 нм, 3,668 мин при 220 нм, м/е 343 (M+1).
572	4-метокси	пропил	Способ 1: ЖХМС Rf 3,581 мин при 254 нм, 3,582 мин при 220 нм, м/е 339 (M+1).
573	5-метокси- 2-метил	пропил	Способ 1: ЖХМС Rf 3,524 мин при 254 нм, 3,524 мин при 220 нм, м/е 353 (M+1).
574	7-метокси	пропил	Способ 1: ЖХМС Rf 3,553 мин при 254 нм, 3,554 мин при 220 нм, м/е 339 (M+1).
575	6-хлор	пропил	Способ 1: ЖХМС Rf 3,736 мин при 254 нм, 3,736 мин при 220 нм, м/е 343 (M+1).
576	4,6- дифтор-5- метокси	фенил	Способ 1: ЖХМС Rf 3,830 мин при 254 нм, 3,832 мин при 220 нм, м/е 423 (M+1).
577	6-метокси	фенил	Способ 1: ЖХМС Rf 3,527 мин при 254 нм, 3,531 мин при 220 нм, м/е 373 (M+1).
578	4-хлор	фенил	Способ 1: ЖХМС Rf 3,749 мин при 254 нм, 3,749 мин при 220 нм, м/е 377 (M+1).
579	4-метокси	фенил	Способ 1: ЖХМС Rf 3,657 мин при 254 нм, 3,658 мин при 220 нм, м/е 373 (M+1).
580	5-метокси- 2-метил	фенил	Способ 1: ЖХМС Rf 3,609 мин при 254 нм, 3,609 мин при 220 нм, м/е 387 (M+1).
581	7-метокси	фенил	Способ 1: ЖХМС Rf 3,622 мин при 254 нм, 3,622 мин при 220 нм, м/е 373 (M+1).
582	6-хлор	фенил	Способ 1: ЖХМС Rf 3,795 мин при 254 нм, 3,795 мин при 220 нм, м/е 377 (M+1).
583	4,6- дифтор-5- метокси	2,2-дифторэтил	Способ 1: ЖХМС Rf 3,514 мин при 254 нм, 3,519 мин при 220 нм, м/е 411 (M+1).

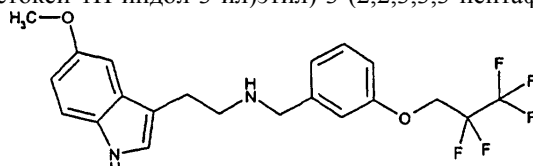
585	4-хлор	2,2-дифторэтил	Способ 1: ЖХМС Rf 3,418 мин при 254 нм, 3,419 мин при 220 нм, м/е 365 (M+1).
586	4-метокси	2,2-дифторэтил	Способ 1: ЖХМС Rf 3,301 мин при 254 нм, 3,305 мин при 220 нм, м/е 361 (M+1).
587	5-метокси- 2-метил	2,2-дифторэтил	Способ 1: ЖХМС Rf 3,269 мин при 254 нм, 3,269 мин при 220 нм, м/е 375 (M+1).
588	7-метокси	2,2-дифторэтил	Способ 1: ЖХМС Rf 3,265 мин при 254 нм, 3,271 мин при 220 нм, м/е 361 (M+1).
589	6-хлор	2,2-дифторэтил	Способ 1: ЖХМС Rf 3,476 мин при 254 нм, 3,476 мин при 220 нм, м/е 365 (M+1).
590	6-фтор	2,2-дифторэтил	Способ 1: ЖХМС Rf 3,326 мин при 254 нм, 3,326 мин при 220 нм, м/е 349 (M+1).
592	6-метокси	3-фторпропил	Способ 1: ЖХМС Rf 3,170 мин при 254 нм, 3,176 мин при 220 нм, м/е 357 (M+1).
593	4-хлор	3-фторпропил	Способ 1: ЖХМС Rf 3,400 мин при 254 нм, 3,407 мин при 220 нм, м/е 361 (M+1).
594	4-метокси	3-фторпропил	Способ 1: ЖХМС Rf 3,326 мин при 254 нм, 3,327 мин при 220 нм, м/е 357 (M+1).
595	5-метокси- 2-метил	3-фторпропил	Способ 1: ЖХМС Rf 3,277 мин при 254 нм, 3,277 мин при 220 нм, м/е 371 (M+1).
596	7-метокси	3-фторпропил	Способ 1: ЖХМС Rf 3,290 мин при 254 нм, 3,291 мин при 220 нм, м/е 357 (M+1).
597	6-хлор	3-фторпропил	Способ 1: ЖХМС Rf 3,498 мин при 254 нм, 3,499 мин при 220 нм, м/е 361 (M+1).
598	6-фтор	3-фторпропил	Способ 1: ЖХМС Rf 3,329 мин при 254 нм, 3,330 мин при 220 нм, м/е 345 (M+1).
600	6-метокси	2,2,2- трифторэтил	Способ 1: ЖХМС Rf 3,288 мин при 254 нм, 3,228 мин при 220 нм, м/е 379 (M+1).
601	4-хлор	2,2,2- трифторэтил	Способ 1: ЖХМС Rf 3,518 мин при 254 нм, 3,518 мин при 220 нм, м/е 383 (M+1).
602	4-метокси	2,2,2- трифторэтил	Способ 1: ЖХМС Rf 3,427 мин при 254 нм, 3,428 мин при 220 нм, м/е 379 (M+1).
603	5-метокси- 2-метил	2,2,2- трифторэтил	Способ 1: ЖХМС Rf 3,378 мин при 254 нм, 3,378 мин при 220 нм, м/е 393 (M+1).
604	7-метокси	2,2,2- трифторэтил	Способ 1: ЖХМС Rf 3,234 мин при 254 нм, 3,255 мин при 220 нм, м/е 379 (M+1).
605	6-хлор	2,2,2- трифторэтил	Способ 1: ЖХМС Rf 3,587 мин при 254 нм, 3,587 мин при 220 нм, м/е 383 (M+1).

Следующие соединения получают по аналогичной методике примера 545:



№	Z'	R ₄	Данные
606	6-метокси	2,2-дифторэтил	Способ 1: ЖХМС Rf 3,190 мин при 254 нм, 3,190 мин при 220 нм.
607	4-фтор-5-метокси-6-фтор	3-фторпропил	Способ 1: ЖХМС Rf 3,390 мин при 254 нм, 3,395 мин при 220 нм, m/e 401 (M+1).
608	4-фтор-6-фтор-5-метокси	2,2,2-трифторэтил	Способ 1: ЖХМС Rf 3,442 мин при 254 нм, 3,453 мин при 220 нм, m/e 429 (M+1).

Пример 620. N-(2-(5-Метокси-1Н-индол-3-ил)этил)-3-(2,2,3,3,3-пентафторпропокси)бензиламин

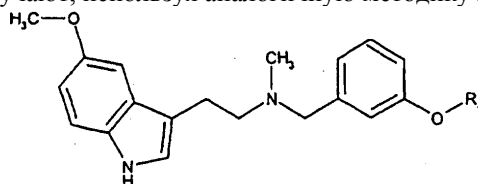


Смешивают амин (0,2 ммоль) в дихлорметане (0,5 мл) и альдегид (0,4 ммоль) в дихлорметане (1 мл) и перемешивают. Через 1 ч добавляют триацетоксиборгидрид натрия (82 мг, 0,8 ммоль) в виде исходного раствора в 1-метил-2-пирролидиноне (1 мл) и смесь перемешивают. После перемешивания на протяжении ночи реакционную смесь разбавляют 1 мл метанола и сразу вводят в колонку SCX 2 г. После тщательного промывания метанолом колонку элюируют 2М раствором аммиак-метанол и элюат концентрируют до образования остатка, который далее очищают препаративной системой Gilson UV. Соединение характеризуют, используя способ 3. ЖХМС R_f 4,823 мин при 254 нм, 4,823 мин при 220 нм, m/e 443 (M+1).

Способ ЖХ.

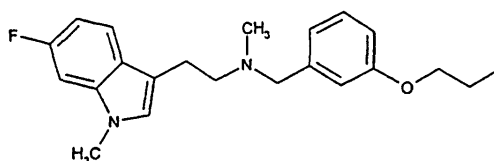
Способ 3: (Shimadzu QP8000) 5 - 90 за 4,5 мин. Растворитель А: вода-0,1% трифторуксусной кислоты, растворитель В: ацетонитрил-0,1% трифторуксусной кислоты. Колонка: C18 Metachem, монохром, 3 микрона, 2,5x25.

Следующие соединения получают, используя аналогичную методику примера 620:



№	R ⁴	Данные
622	2,2,3,3-тетрафторпропил	Способ 3: ЖХМС Rf 4,681 мин при 254 нм, 4,692 мин при 220 нм, m/e 425 (M+1)
623	2,2,2-трифторэтил	Способ 3: ЖХМС Rf 4,639 мин при 254 нм, 4,643 мин при 220 нм, m/e 393 (M+1).

Пример 624. N-(2-(6-Фтор-1-метил-1Н-индол-3-ил)этил)-N-метил-3-пропоксибензиламин.

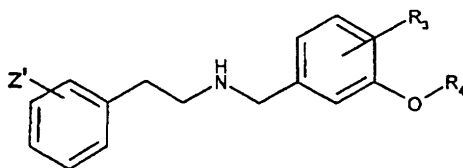


Смешивают N-метил-N-(2-(6-фтор-1-метил-1Н-индол-3-ил)этил)амиин (0,2 ммоль) в 1-метил-2-пирролидиноне (0,5 мл) и 3-пропилоксибензальдегид (0,32 ммоль) в дихлорметане (1 мл) и смесь перемешивают. После перемешивания на протяжении ночи добавляют боргидрид натрия (1,0 ммоль) в виде исходного раствора в 1-метил-2-пирролидиноне (0,5 мл) и смесь перемешивают. После перемешивания в течение 3 ч реакционную смесь разбавляют 1 мл 10% раствора уксусная кислота/метанол и образовавшийся раствор сразу вводят в колонку SCX 2 г. После тщательного промывания метанолом колонку элюируют 2М раствором аммиак-метанол и элюат концентрируют до образования остатка, который далее очищают препаративной системой Gilson UV.

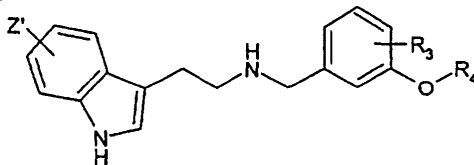
Способ ЖХ:

Способ 1: (Shimadzu QP8000) 10-90 за 4,5 мин. Растворитель А: вода-0,1% трифторуксусной кислоты, растворитель В: ацетонитрил-0,1% трифторуксусной кислоты. Колонка: C18 Metachem, монохром, 3 микрона, 2,5 x 25.

Следующие соединения получают, используя методику примера

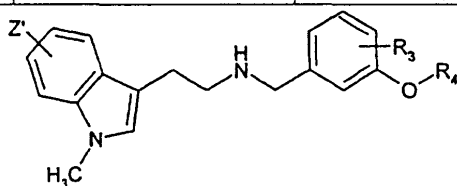


	Z'	R ₃	R ₄	Данные
625	3-трифторметил-4-фтор	4-CH ₃	пропил	Способ 1: ЖХМС Rf 3,214 мин при 254 нм, 3,213 мин при 220 нм, m/e 371 (M+1).
626	3-трифторметил-4-фтор	H	3,3,3-трифторпропил	Способ 1: ЖХМС Rf 3,042 мин при 254 нм, 3,042 мин при 220 нм, m/e 410 (M+1).
627	3-трифторметил-4-фтор	H	2,2-дифторэтил	Способ 1: ЖХМС Rf 2,828 мин при 254 нм, 2,828 мин при 220 нм, m/e 378 (M+1).
628	3-трифторметил-4-фтор	H	2,2,3,3,3-пентафторпропил	Способ 1: ЖХМС Rf 3,196 мин при 254 нм, 3,196 мин при 220 нм, m/e 446 (M+1).
629	3-трифторметил-4-фтор	H	2,2,2-трифторэтил	Способ 1: ЖХМС Rf 2,984 мин при 254 нм, 2,984 мин при 220 нм, m/e 396 (M+1).
630	3-трифторметил-4-фтор	H	3-фторпропил	Способ 1: ЖХМС Rf 2,855 мин при 254 нм, 2,855 мин при 220 нм, m/e 374 (M+1).



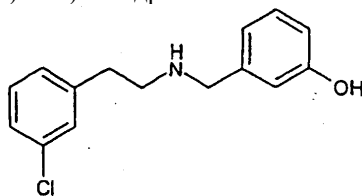
№	Z'	R ₃	R ₄	Данные
632	5-фтор-6-хлор	4-метил	пропил	Способ 1: ЖХМС Rf 3,141 мин при 254 нм, 3,140 мин при 220 нм, m/e 375 (M+1).
633	6-трифторметил	H	3,3,3-трифторпропил	Способ 1: ЖХМС Rf 3,065 мин при 254 нм, 3,066 мин при 220 нм, m/e 431 (M+1).
634	5-фтор-6-хлор	H	3,3,3-трифторпропил	Способ 1: ЖХМС Rf 2,977 мин при 254 нм, 2,977 мин при 220 нм, m/e 415 (M+1).
635	5,6-дифтор	H	3,3,3-трифторпропил	Способ 1: ЖХМС Rf 2,871 мин при 254 нм, 2,872 мин при 220 нм, m/e 399 (M+1).

636	6-трифторметил	H	3,3,3-трифторпропил	Способ 1: ЖХМС Rf 3,065 мин при 254 нм, 3,066 мин при 220 нм, m/e 431 (M+1).
637	5-фтор-6-хлор	H	2,2-дифторэтил	Способ 1: ЖХМС Rf 2,782 мин при 254 нм, 2,782 мин при 220 нм, m/e 383 (M+1).
638	5,6-дифтор	H	2,2-дифторэтил	Способ 1: ЖХМС Rf 2,655 мин при 254 нм, 2,655 мин при 220 нм, m/e 367 (M+1).
639	6-трифторметил	H	2,2-дифторэтил	Способ 1: ЖХМС Rf 2,876 мин при 254 нм, 2,875 мин при 220 нм, m/e 399 (M+1).
640	6-трифторметил	H	2,2,2-трифторэтил	Способ 1: ЖХМС Rf 3,009 мин при 254 нм, 3,009 мин при 220 нм, m/e 417 (M+1).
641	5-фтор-6-хлор	H	2,2,3,3,3-пентафторпропил	Способ 1: ЖХМС Rf 3,135 мин при 254 нм, 3,135 мин при 220 нм, m/e 451 (M+1).
642	5,6-дифтор	H	2,2,3,3,3-пентафторпропил	Способ 1: ЖХМС Rf 3,027 мин при 254 нм, 3,027 мин при 220 нм, m/e 435 (M+1).
643	6-трифторметил	H	2,2,3,3,3-пентафторпропил	Способ 1: ЖХМС Rf 3,202 мин при 254 нм, 3,202 мин при 220 нм, m/e 467 (M+1).
645	5,6-дифтор	H	2,2,2-трифторэтил	Способ 1: ЖХМС Rf 2,982 мин при 254 нм, 2,982 мин при 220 нм, m/e 396 (M+1).
646	6-трифторметил	H	2,2,2-трифторэтил	Способ 1: ЖХМС Rf 3,009 мин при 254 нм, 3,009 мин при 220 нм, m/e 417 (M+1).
647	5-фтор-6-хлор	H	3-фторпропил	Способ 1: ЖХМС Rf 2,796 мин при 254 нм, 2,796 мин при 220 нм, m/e 379 (M+1).
648	5,6-дифтор	H	3-фторпропил	Способ 1: ЖХМС Rf 2,644 мин при 254 нм, 2,646 мин при 220 нм, m/e 363 (M+1).
649 А	6-трифторметил	H	3-фторпропил	Способ 1: ЖХМС Rf 2,900 мин при 254 нм, 2,900 мин при 220 нм, m/e 395 (M+1).



№	Z'	R ₃	R ₄	Данные
631	6-фтор	4-метил	пропил	Способ 1: ЖХМС Rf 3,152 мин при 220 нм, m/e 355 (M+1).
633А	6-фтор	H	3,3,3-трифторпропил	Способ 1: ЖХМС Rf 2,949 мин при 254 нм, 2,953 мин при 220 нм, m/e 395 (M+1).
640А	6-фтор	H	2,2,3,3,3-пентафторпропил	Способ 1: ЖХМС Rf 3,112 мин при 254 нм, 3,117 мин при 220 нм, m/e 431 (M+1).
649	6-фтор	H	2,2,2-трифторэтил	Способ 1: ЖХМС Rf 2,895 мин при 254 нм, 2,898 мин при 220 нм, m/e 381 (M+1).

Пример 650. N-(2-(3-Хлорфенил)этил)-3-гидроксибензиламин.



Смешивают 2-(3-хлорфенил)этиламин (1,866 г, 15,28 ммоль) и 3-гидроксибензальдегид (1,567 г, 10,07 ммоль) в 40 мл метанола и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 20 мин и обрабатывают боргидридом натрия (0,950 г; 25,1 ммоль) в виде одной порции. Смесь перемешивают при комнатной температуре. Через 15 ч добавляют воду (10 мл) и метанол удаляют отгонкой на ротормном испарителе. К данной суспензии добавляют воду (25 мл) и дихлорметан (50 мл), слои разделяют и водный слой экстрагируют дихлорметаном (50 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3х), сушат над $MgSO_4$ и концентрируют, получая указанное в заголовке соединение.

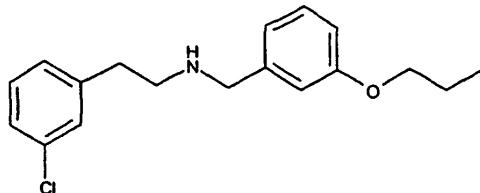
Пример 650А. N-трет-Бутоксикарбонил-N-(2-(3-хлорфенил)этил)-3-гидроксибензиламин.

Смешивают N-(2-(3-Хлорфенил)этил)-3-гидроксибензиламин, дихлорметан (40 мл), ди-трет-бутилдикарбонат (1,556 г, 7,131 ммоль) и триэтиламин (1,0 мл, 7,2 ммоль). Спустя 18 ч смесь выливают в воду (50 мл), слои разделяют и водный слой экстрагируют дихлорметаном. Объединенные органические слои промывают водой, сушат над $MgSO_4$ и концентрируют. Концентрат хроматографируют на силикагеле при элюировании 5% этилацетатом в гексанах, получая указанное в заголовке соединение.

Пример 651. N-трет-Бутоксикарбонил-N-(2-(3-хлорфенил)этил)-3-пропоксибензиламин.

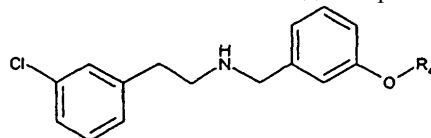
Раствор 50% гидроксида натрия в воде (0,8 мл) добавляют к раствору N-трет-бутоксикарбонил-N-(2-(3-хлорфенил)этил)-3-гидроксибензиламина (46,7 мг, 0,129 ммоль), n-пропилиодида (0,17 г, 1,00 ммоль) и бромида тетрабутиламмония (18 мг, 0,057 ммоль) в толуоле (1 мл). Смесь перемешивают при 1200 об./мин и нагревают при 50-54°C. Спустя 64,5 ч смесь выливают в 5 мл воды, фазы разделяют и водную фазу дважды экстрагируют дихлорметаном. Органические фазы объединяют и промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия и затем насыщенным раствором соли, сушат ($MgSO_4$) и концентрируют до получения остатка. Остаток хроматографируют на силикагеле, получая указанное в заголовке соединение: МС (ES +): m/e (M+1) 404, ТСХ (20% EtOAc в гексанах, R_f 0,54).

Пример 652. N-(2-(3-Хлорфенил)этил)-3-пропоксибензиламин.



Метансульфовую кислоту (70 мкл) добавляют к раствору N-трет-бутоксикарбонил-N-(2-(3-хлорфенил)этил)-3-пропоксибензиламина в дихлорметане (4 мл) и смесь перемешивают в течение 3 ч при комнатной температуре. Добавляют 10% водный Na_2CO_3 (2 мл), слои разделяют и органический слой концентрируют в токе азота до получения остатка. Остаток растворяют в 4 мл 5% уксусной кислоты в метаноле и пропускают через колонку SCX 1 г при элюировании 1М аммиаком в метаноле, получая указанное в заголовке соединение: МС (ES+): m/e (M+1). ВЭЖХ (10-90% смесь вода/ацетонитрил на протяжении 7,5 мин, $T_r=4,490$ мин).

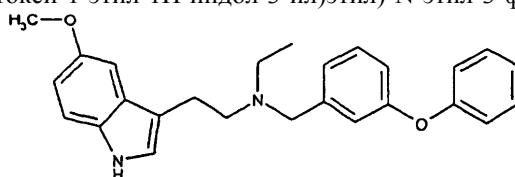
Следующие соединения получают по аналогичной методике примеров 651 и 652:



№	R ₄	Данные
654	этил	Способ 1: ЖХМС R _f 4,223 мин при 254/220 нм; m/e 298,9 (M+1)

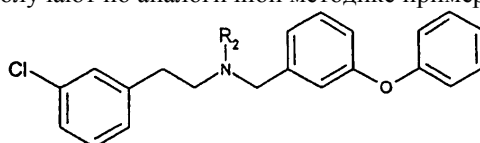
655	бутил	Способ 1: ЖХМС Rf 4,715 мин при 254/220 нм; m/e 317,9 (M+1)
656	гексил	Способ 1: ЖХМС Rf 5,137 мин при 254/220 нм; m/e 345,9 (M+1)
658	аллил	Способ 1: ЖХМС Rf 4,373 мин при 254/220 нм; m/e 301,9 (M+1)
660	пиридин-2-илметил	Способ 1: ЖХМС Rf 3,547 мин при 254/220 нм; m/e 352,9 (M+1)
661	пиридин-3-илметил	Способ 1: ЖХМС Rf 3,487 мин при 254/220 нм; m/e 352,9 (M+1)
662	пиридин-4-илметил	Способ 1: ЖХМС Rf 3,455 мин при 254/220 нм; m/e 352,9 (M+1)

Пример 665. N-(2-(5-Метокси-1-этил-1H-индол-3-ил)этил)-N-этил-3-фенилоксибензиламин.

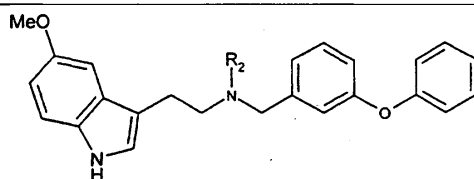


Ацетальдегид (0,080 мл; 0,77 ммоль) добавляют к раствору N-(2-(5-метокси-1H-индол-3-ил)этил)-3-фенилоксибензиламина (свободное основание, 55,5 мг, 0,149 ммоль) в дихлорметане (1 мл) с последующим добавлением суспензии триацетоксиборгидрида натрия (64 мг; 0,30 ммоль) в дихлорметане (1 мл). После 44 ч смесь гасят добавлением метанола (0,5 мл) и концентрируют в токе азота до получения остатка. Остаток растворяют в 4 мл 5% уксусной кислоты в метаноле и частично очищают пропусканием через колонку SCX 1 г при элюировании 1M аммиаком в метаноле, получая остаток. Остаток хроматографируют препаративной ВЭЖХ (колонка C-18, скорость потока 20 мл/мин, 5-90% смесь вода/ацетонитрил на протяжении 12 мин) с получением указанного в заголовке соединения: МС (ES +) : m/e (M+1); ВЭЖХ: (10-90% смесь вода-ацетонитрил на протяжении 10 мин, T_r=5,25 мин).

Следующие соединения получают по аналогичной методике примера 665:



№	R ₄	Данные
666	метил	Способ ЖХ 2: Rf 5,12 мин при 254/220 нм; m/e 351,9 (M+1)
667	этил	Способ ЖХ 2: Rf 5,25 мин при 254/220 нм; m/e 365,9 (M+1)



№	R ₄	Данные
668	этил	Способ ЖХ 2: Rf 4,98 мин при 254/220 нм; m/e 401,09 (M+1)

Пример 670. 3-Пропоксибензальдегид.

В 2-бутаноне (100 мл) смешивают 3-гидроксибензальдегид (7,50 г; 61,4 ммоль), н-пропилиодид (17,3 г; 102 ммоль) и карбонат калия (16,90 г; 122 ммоль) и кипятят с обратным холодильником. Спустя 17 ч смеси дают возможность охладиться до комнатной температуры, раствор декантируют и концентрируют на роторном испарителе. Остаток распределяют между диэтиловым эфиром (150 мл) и водой (150 мл), слои разделяют и водный слой экстрагируют диэтиловым эфиром (2 x 100 мл). Органические слои объединяют и промывают водой, 1N NaOH и затем водой, сушат над MgSO₄ и концентрируют до получения остатка. Остаток перегоняют, получая указанное в заголовке соединение: т.кип. 122-125°C (15 мм); ТСХ (10% Et₂O/гексаны; R_f 0,35).

Пример 671. 3-(3,3,3-Трифторпропокси)бензальдегид.

Смесь толуолсульфонилхлорида (7,43 г; 39,0 ммоль) и пиридина (50 мл) охлаждают до 0°C, добавляют 3,3,3-трифторпропанол (2,23 г; 19,5 ммоль) и смесь выдерживают при 3°C. Спустя 48 ч реакционную смесь выливают в 350 мл ледяной воды и экстрагируют диэтиловым эфиром (3 x 125 мл). Органиче-

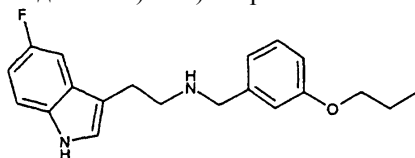
ские слои объединяют и промывают 5N HCl, водой, насыщенным раствором бикарбоната натрия и насыщенным раствором соли, сушат над MgSO₄ и концентрируют, получая 3,3,3-трифторпропилтозилат. Соединение используют на следующей стадии без очистки.

В ДМФ (80 мл) смешивают 3,3,3-трифторпропилтозилат (4,057 г; 15,12 ммоль), 3-гидроксибензальдегид (1,85 г; 15,12 ммоль) и K₂CO₃ (4,15 г; 30,0 ммоль) и смесь нагревают до 100°C. Спустя 18 ч смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют водой (200 мл) и экстрагируют дихлорметаном (2 x 200 мл). Органические экстракты объединяют и промывают последовательно водой (100 мл), 0,1M NaOH (2 x 100 мл), насыщенным бикарбонатом натрия (100 мл) и насыщенным раствором соли (100 мл), сушат (MgSO₄) и концентрируют. Остаток хроматографируют на силикагеле (0-20% этилацетат в гексане), получая указанный в заголовке продукт.

Пример 672. 3-(2-Фторэтокси)бензальдегид.

В 2-бутаноне (100 мл) смешивают 1-бром-2-фторэтан (4,575 г; 36,0 ммоль), 3-гидроксибензальдегид (4,103 г; 33,60 ммоль) и K₂CO₃ (7,05 г; 51,0 ммоль) и кипятят с обратным холодильником. Спустя 18 ч реакционную смесь охлаждают до температуры окружающей среды, концентрируют и разделяют между 100 мл воды и 100 мл дихлорметана. Слои разделяют и водный слой экстрагируют дихлорметаном (2 x 75 мл). Органические слои объединяют и промывают последовательно насыщенным раствором соли (2 x 150 мл), 1M NaOH (2 x 100 мл), NaHCO₃ (насыщенный, 100 мл) и насыщенным раствором соли (150 мл), сушат (MgSO₄), концентрируют и хроматографируют на силикагеле (0-25% диэтилового эфира в гексанах), получая указанное в заголовке соединение.

Пример 673. N-(2-(5-Фтор-1H-индол-3-ил)этил)-3-пропоксибензиламин.



В метаноле (2 мл) смешивают 3-пропоксибензальдегид (29,6 мг; 0,18 ммоль) и 5-фтортриптамин (14,2 мг; 0,080 ммоль). Добавляют раствор боргидрида натрия в диглиме (1 мл 0,5 раствора; 0,50 ммоль) и смесь перемешивают. Через 63 ч смесь концентрируют при комнатной температуре в токе азота. Остаток растворяют в метаноле и раствор добавляют в колонку SCX 1 г, предварительно промытую 5% уксусной кислотой в метаноле. Продукт элюируют из колонки SCX 1M аммиаком в метаноле, получая указанное в заголовке соединение: МС (ES+): m/e (M+1); ВЭЖХ 10-90% раствор вода/ацетонитрил на протяжении 10 мин, T_r=4,08 мин.

Общие способы ЖХ:

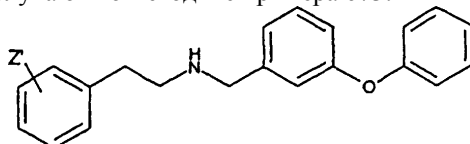
Способ 1: (ВЭЖХ Shimadzu Class VP и ЖХ Micromass Platform с системой ЖХ HP1100) 10-90 за 7,5 мин. Растворитель А: вода-0,1% трифторуксусной кислоты, растворитель В: ацетонитрил-0,1% трифторуксусной кислоты. Колонка: C18 Metachem, монохром, 3 мкм, 2,5 x 25.

Способ 2: (ВЭЖХ Shimadzu Class VP и ЖХ Micromass Platform с системой ЖХ HP1100) 10 - 90 за 10 мин. Растворитель А: вода-0,1% трифторуксусной кислоты, растворитель В: ацетонитрил-0,1% трифторуксусной кислоты. Колонка: C18 Metachem, монохром, 3 мкм, 2,5 x 25.

Способ 3: (ВЭЖХ Waters Millennium и ЖХ Micromass Platform с системой ЖХ HP1100) 10 - 100 за 10 мин. Растворитель А: вода-0,1% трифторуксусной кислоты, растворитель В: ацетонитрил-0,1% трифторуксусной кислоты. Колонка: YMC, 5 мкм, 2,5 x 25.

Способ 4: (Shimadzu QP8000) 10 - 90 за 4,5 мин. Растворитель А: вода-0,1% трифторуксусной кислоты, растворитель В: ацетонитрил-0,1% трифторуксусной кислоты. Колонка: C18 Metachem, монохром, 3 микрона, 2,5 x 25.

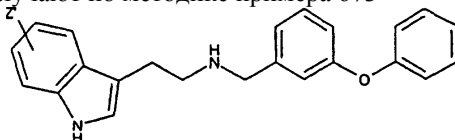
Следующие соединения получают по методике примера 673:



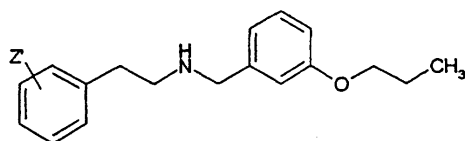
№	Z'	Данные
675	2-фтор	Способ ЖХ 3: R _f 4,18 мин при 254/220 нм; m/e 322,0 (M+1)
676	3-фтор	Способ ЖХ 3: R _f 4,23 мин при 254/220 нм; m/e 322,0 (M+1)
677	4-хлор	Способ ЖХ 3: R _f 4,48 мин при 254/220 нм; m/e 337,9 (M+1)

678	4-гидрокси	Способ ЖХ 3: Rf 3,62 мин при 254/220 нм; m/e 320,0 (M+1)
679	2-метокси	Способ ЖХ 3: Rf 4,30 мин при 254/220 нм; m/e 334,0 (M+1)
680	4-бром-3-метокси	Способ ЖХ 3: Rf 4,50 мин при 254/220 нм; m/e 411,9 (M+1)
681	4-фтор	Способ ЖХ 3: Rf 4,22 мин при 254/220 нм; m/e 322,0 (M+1)
682	2-хлор	Способ ЖХ 3: Rf 4,36 мин при 254/220 нм; m/e 338,0 (M+1)
683	4-бром	Способ ЖХ 3: Rf 4,55 мин при 254/220 нм; m/e 383,91 (M+1)
684	4-метил	Способ ЖХ 3: Rf 4,42 мин при 254/220 нм; m/e 318,0 (M+1)
685	3-метокси	Способ ЖХ 3: Rf 4,19 мин при 254/220 нм; m/e 334,0 (M+1)
686	4-метокси	Способ ЖХ 3: Rf 4,15 мин при 254/220 нм; m/e 334,0 (M+1)
687	2-этоксид	Способ ЖХ 3: Rf 4,55 мин при 254/220 нм; m/e 348,0 (M+1)
688	4-этоксид	Способ ЖХ 3: Rf 4,43 мин при 254/220 нм; m/e 348,0 (M+1)
689	4-феноксид	Способ ЖХ 3: Rf 5,00 мин при 254/220 нм; m/e 396,0 (M+1)
690	4-сульфонамид	Способ ЖХ 3: Rf 3,46 мин при 254/220 нм; m/e 383,0 (M+1)
691	3,4-дихлор	Способ ЖХ 3: Rf 4,74 мин при 254/220 нм; m/e 372,0 (M+1)
692	2,5-дихлор	Способ ЖХ 3: Rf 4,74 мин при 254/220 нм; m/e 372,0 (M+1)
693	2,6-дихлор	Способ ЖХ 3: Rf 4,51 мин при 254/220 нм; m/e 372,0 (M+1)
694	2,5-диметокси	Способ ЖХ 3: Rf 4,31 мин при 254/220 нм; m/e 364,0 (M+1)
695	2,3-диметокси	Способ ЖХ 3: Rf 4,24 мин при 254/220 нм; m/e 364,0 (M+1)
696	3,5-диметокси	Способ ЖХ 3: Rf 4,26 мин при 254/220 нм; m/e 364,0 (M+1)
697	3-этоксид-4-метокси	Способ ЖХ 3: Rf 4,14 мин при 254/220 нм; m/e 378,0 (M+1)

Следующие соединения получают по методике примера 673

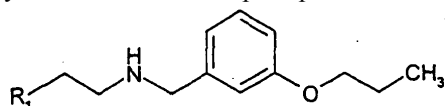


№	Z'	Данные
698	5-метил	Способ ЖХ 4: Rf 2,852 мин при 254/220 нм; m/e 357 (M+1)
699	5-хлор	Способ ЖХ 4: Rf 2,893 мин при 254/220 нм; m/e 377 (M+1)



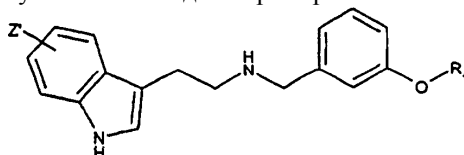
№	Z'	Данные
700	2-фтор	Способ ЖХ 3: Rf 3,90 мин при 254/220 нм; m/e 288,0 (M+1)
701	3-фтор	Способ ЖХ 3: Rf 3,95 мин при 254/220 нм; m/e 288,0 (M+1)
702	4-фтор	Способ ЖХ 3: Rf 3,96 мин при 254/220 нм; m/e 288,0 (M+1)
703	2-хлор	Способ ЖХ 3: Rf 4,23 мин при 254/220 нм; m/e 303,9 (M+1)
704	4-хлор	Способ ЖХ 3: Rf 4,12 мин при 254/220 нм; m/e 303,9 (M+1)
705	4-бром	Способ ЖХ 3: Rf 4,33 мин при 254/220 нм; m/e 347,9 (M+1)
706	4-метил	Способ ЖХ 3: Rf 4,17 мин при 254/220 нм; m/e 284,0 (M+1)
707	4-гидрокси	Способ ЖХ 3: Rf 3,26 мин при 254/220 нм; m/e 286,0 (M+1)
708	2-метокси	Способ ЖХ 3: Rf 4,03 мин при 254/220 нм; m/e 300,0 (M+1)
709	3-метокси	Способ ЖХ 3: Rf 3,91 мин при 254/220 нм; m/e 300,0 (M+1)
710	4-метокси	Способ ЖХ 3: Rf 3,91 мин при 254/220 нм; m/e 300,0 (M+1)
711	3-этокси	Способ ЖХ 3: Rf 4,31 мин при 254/220 нм; m/e 314,0 (M+1)
712	4-этокси	Способ ЖХ 3: Rf 4,14 мин при 254/220 нм; m/e 314,0 (M+1)
713	4-фенокси	Способ ЖХ 3: Rf 4,77 мин при 254/220 нм; m/e 362,0 (M+1)
714	4-сульфонамид	Способ ЖХ 3: Rf 3,06 мин при 254/220 нм; m/e 349,0 (M+1)
715	3,4-дихлор	Способ ЖХ 3: Rf 4,52 мин при 254/220 нм; m/e 337,9 (M+1)
716	2,5-дихлор	Способ ЖХ 3: Rf 4,51 мин при 254/220 нм; m/e 337,9 (M+1)
717	2,6-дихлор	Способ ЖХ 3: Rf 4,28 мин при 254/220 нм; m/e 337,9 (M+1)
718	3,4-диметокси	Способ ЖХ 3: Rf 3,59 мин при 254/220 нм; m/e 330,0 (M+1)
719	2,5-диметокси	Способ ЖХ 3: Rf 4,04 мин при 254/220 нм; m/e 330,0 (M+1)
720	2,3-диметокси	Способ ЖХ 3: Rf 3,96 мин при 254/220 нм; m/e 330,0 (M+1)
721	3,5-диметокси	Способ ЖХ 3: Rf 3,99 мин при 254/220 нм; m/e 330,0 (M+1)
722	3-бром-4-метокси	Способ ЖХ 3: Rf 4,22 мин при 254/220 нм; m/e 379,9 (M+1)
723	4-этокси-3-метокси	Способ ЖХ 3: Rf 3,88 мин при 254/220 нм; m/e 344,0 (M+1)
724	3-этокси-4-метокси	Способ ЖХ 3: Rf 3,84 мин при 254/220 нм; m/e 344,0 (M+1)

Следующие соединения получают по методике примера 673



№	R ₁	Данные
725	пиридин-2-ил	Способ ЖХ 3: R _f 2,38 мин при 254/220 нм; m/e 271,0 (M+1)
726	пиридин-3-ил	Способ ЖХ 3: R _f 2,25 мин при 254/220 нм; m/e 271,0 (M+1)
727	пиридин-4-ил	Способ ЖХ 3: R _f 2,21 мин при 254/220 нм; m/e 271,0 (M+1)
729	7-метил-1H-индол-3-ил	Способ ЖХ 3: R _f 4,19 мин при 254/220 нм; m/e 323,0 (M+1)
730	6-метокси-1H-индол-3-ил	Способ ЖХ 3: R _f 3,90 мин при 254/220 нм; m/e 339,0 (M+1)
731	тиофен-3-ил	Способ ЖХ 3: R _f 3,70 мин при 254/220 нм; m/e 275,9 (M+1)
732	5-метил-1H-индол-3-ил	Способ ЖХ 4: R _f 2,680 мин при 254/220 нм; m/e 323 (M+1)
733	5-хлор-1H-индол-3-ил	Способ ЖХ 4: R _f 4,019 мин при 254/220 нм; m/e 344 (M+1)

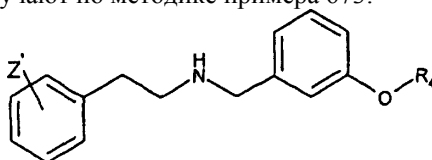
Следующие соединения получают по методике примера 673:



№	Z'	R ₄	Данные
734	5-метил	2-фторэтил	Способ ЖХ 4: R _f 2,381 мин при 254/220 нм; m/e 327 (M+1)
735	5-фтор	2-фторэтил	Способ ЖХ 4: R _f 2,300 мин при 254/220 нм; m/e 331 (M+1)
736	5-метил	2,2-дифторэтил	Способ ЖХ 4: R _f 2,520 мин при 254/220 нм; m/e 345 (M+1)
737	5-фтор	2,2-дифторэтил	Способ ЖХ 4: R _f 2,445 мин при 254/220 нм; m/e 349 (M+1)
738	5-хлор	2,2-дифторэтил	Способ ЖХ 4: R _f 2,598 мин при 254/220 нм; m/e 365 (M+1)
739	5-фтор	4,4,4-трифторбутил	Способ ЖХ 4: R _f 3,017 мин при 254/220 нм; m/e 395 (M+1)

740	5-фтор	2,2,2-трифторэтил	Способ ЖХ 4: Rf 2,787 мин при 254/220 нм; m/e 367 (M+1)
741	5-метокси	2,2,2-трифторэтил	Способ ЖХ 4: Rf 2,681 мин при 254/220 нм; m/e 379 (M+1)
742	5-хлор	4,4,4-трифторбутил	Способ ЖХ 4: Rf 3,151 мин при 254/220 нм; m/e 411 (M+1)
743	5-фтор	3-фторпропил	Способ ЖХ 4: Rf 2,475 мин при 254/220 нм; m/e 345 (M+1)
744	5-метокси	3,3,3-трифторпропил	Способ ЖХ 4: Rf 2,889 мин при 254/220 нм; m/e 393 (M+1)
745	5-хлор	3-фторпропил	Способ ЖХ 4: Rf 2,628 мин при 254/220 нм; m/e 361 (M+1)
746	5-фтор	2,2,3,3-тетрафторпропил	Способ ЖХ 4: Rf 2,680 мин при 254/220 нм; m/e 399 (M+1)
747	5-метил	2,2,3,3-тетрафторпропил	Способ ЖХ 4: Rf 2,756 мин при 254/220 нм; m/e 397 (M+1)
748	5-хлор	2,2,3,3-тетрафторпропил	Способ ЖХ 4: Rf 2,820 мин при 254/220 нм; m/e 417 (M+1)
750	5-фтор	2,2,3,3,3-пентафторпропил	Способ ЖХ 4: Rf 2,833 мин при 254/220 нм; m/e 417 (M+1)
751	5-метил	2,2,3,3,3-пентафторпропил	Способ ЖХ 4: Rf 2,908 мин при 254/220 нм; m/e 415 (M+1)
752	5-хлор	2,2,3,3,3-пентафторпропил	Способ ЖХ 4: Rf 2,784 мин при 254/220 нм; m/e 433 (M+1)
754	5-метил	3-фторпропил	Способ ЖХ 4: Rf 2,457 мин при 254/220 нм; m/e 341 (M+1)
755	5-метокси	4,4,4-трифторбутил	Способ ЖХ 4: Rf 2,931 мин при 254/220 нм; m/e 406 (M+1)
756	5-метокси	2,2,3,3-тетрафторпропил	Способ ЖХ 4: Rf 2,795 мин при 254/220 нм; m/e 411 (M+1)
757	5-хлор	2-фторэтил	Способ ЖХ 4: Rf 2,477 мин при 254/220 нм; m/e 347 (M+1)

Следующие соединения получают по методике примера 673:



№	Z'	R ₄	Данные
758	3-трифторметил	2,2,3,3-тетрафторпропил	Способ ЖХ 4: Rf 2,650 мин при 254/220 нм; m/e 410 (M+1)
759	3-трифторметил	4,4,4-трифторбутил	Способ ЖХ 4: Rf 2,761 мин при 254/220 нм; m/e 406 (M+1)

Пример 760. 3-Трифторметоксифенетиламин.

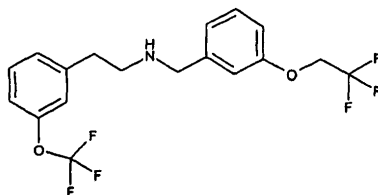
Смешивают нитрометан (1,8 г, 30 ммоль), этанол (4 мл) и 10N NaOH (0,1 мл). Добавляют 3-трифторметоксифенальдегид (5,0 г, 28,6 ммоль) и смесь перемешивают. Через 20 ч смесь выливают в этилацетат, промывают водой, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют, получая остаток. Остаток хроматографируют на силикагеле с получением 2-нитро-1-(3-трифторэтоксифенил)этанола: МС (M-1) 250; ¹H-ЯМР (CDCl₃) 7,45 (1H, т, J=8,4 Гц), 7,36-7,30 (2H, м), 7,24-7,20 (1H, м), 5,51 (1H, дт, J=8,8 и 4,0 Гц), 4,62-4,51 (2H, м).

В дихлорметане (50 мл) смешивают 2-нитро-1-(3-трифторэтоксифенил)этанол (6,1 г, 24,2 ммоль) и метансульфонилхлорид (2,02 мл) и охлаждают на ледяной бане. Добавляют по каплям триэтиламин (7,28 мл), поддерживая температуру около 0°C. Через 2 ч смесь выливают в этилацетат, промывают водой, сушат Na₂SO₄, фильтруют и затем концентрируют до остатка. Остаток хроматографируют на силикагеле, получая 3-(2-нитровинил)-1-трифторэтоксифензол: МС (MH⁺) 234; ¹H-ЯМР (CDCl₃) 7,97 (1H, д, J=13,6 Гц), 7,57 (1H, д, J=13,6 Гц), 7,53-7,48 (2H, м), 7,40-7,35 (2H, м).

Смешивают 3-(2-нитровинил)-1-трифторэтоксифензол (3,0 г, 12,88 ммоль), метанол (50 мл) и концентрированную HCl (5 мл) и смесь гидрируют при температуре окружающей среды и 50 фунт/кв. дюйм (340 кПа) в присутствии PtO₂ (0,6 г). Спустя 5 ч катализатор отфильтровывают, фильтрат разбавляют 1N

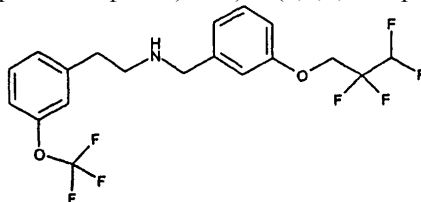
HCl (50 мл) и промывают этилацетатом. Водную фазу отделяют, нейтрализуют 2N NaOH (100 мл), экстрагируют эфиром, сушат Na_2SO_4 , фильтруют и затем концентрируют, получая указанное в заголовке соединение, которое можно использовать без дополнительной очистки. МС (МН⁺) 206; ¹H-ЯМР (CDCl_3) 7,32 (1H, т, J=7,6 Гц), 7,18-7,06 (3H, м), 2,98 (2H, т, J=7,2 Гц), 2,77 (2H, т, J=7,2 Гц).

Пример 761. N-(2-(3-Трифторметоксифенил)этил)-3-(2,2,2-трифторэтил)бензиламин.



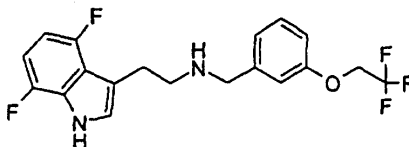
В этаноле (30 мл) смешивают трифторметоксифениламин (400 мг, 1,95 ммоль), 3-(2-трифторэтокси)бензальдегид (596 мг, 2,92 ммоль) и молекулярные сита 4 Å (4,0 г) и кипятят с обратным холодильником. Через 4,5 ч жидкость декантируют и обрабатывают NaBH_4 (221 мг, 5,85 ммоль). Через 1 ч смесь упаривают и распределяют между 5N NaOH и дихлорметаном. Органический слой отделяют, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют до получения остатка. Хроматография остатка ВЭЖХ дает указанное в заголовке соединение. HCl соль указанного в заголовке соединения представляет собой белое твердое вещество: МС (МН⁺) 394; ¹H-ЯМР (DMSO-d_6) 9,48 (2H, шир.с), 7,48 (1H, т, J=7,6 Гц), 7,40 (1H, т, J=8,0 Гц), 7,34 (1H, с), 7,32-7,21 (4H, м), 7,11 (1H, дд, J=8,4 и 2,8 Гц), 4,79 (2H, кв, J=8,8 Гц), 4,15 (2H, с), 3,22-3,12 (2H, м), 3,11-3,04 (2H, м).

Пример 762. N-(2-(3-Трифторметоксифенил)этил)-3-(2,2,3,3-тетрафторпропил)бензиламин.



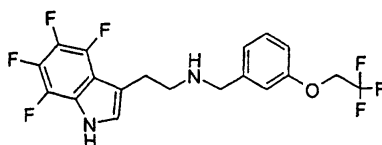
Указанное в заголовке соединение получают по способу примера 761. HCl соль указанного в заголовке соединения представляет собой белое твердое вещество: МС (МН⁺) 426; ¹H-ЯМР (DMSO-d_6) 9,42 (2H, шир.с), 7,48 (1H, т, J=7,6 Гц), 7,40 (1H, т, J=7,6 Гц), 7,32-7,26 (3H, м), 7,20 (1H, д, J=7,2 Гц), 7,11 (1H, дд, J=8,4 и 2,8 Гц), 6,70 (1H, тт, J=5,2 и 5,2 Гц), 4,62 (2H, т, J=13,6 Гц), 4,15 (2H, с), 3,22-3,12 (2H, м), 3,10-3,02 (2H, м).

Пример 763. N-(2-(4,7-Дифтор-1H-индол-3-ил)этил)-3-(2,2,2-трифторэтокси)бензиламин.



Смешивают 2-(4,7-дифтор-1H-индол-3-ил)этиламин (483 мг, 2,46 ммоль) и этанол (45 мл) и смесь перемешивают. Через 10 мин смесь обрабатывают 3-(2,2,2-трифторэтокси)бензальдегидом (502 мг, 2,46 ммоль) и безводным сульфатом натрия (3,5 г) и перемешивают в атмосфере водорода и нагревают при 70°C. Спустя 2 ч реакцию смесь охлаждают, фильтруют на вакуумном фильтре для удаления сульфата натрия и обрабатывают боргидридом натрия (279 мг, 7,38 ммоль) в круглодонной колбе на 500 мл, снабженной магнитной мешалкой. Раствор оставляют для перемешивания в течение 2 ч при комнатной температуре и затем осторожно обрабатывают тремя каплями ледяной уксусной кислоты для гашения избыточного гидрида. Растворитель удаляют в вакууме и неочищенное вещество снова растворяют в метаноле. Очистка на колонке SCX 10 г тщательной промывкой метанолом, элюирование 2N аммиаком в метаноле и концентрирование в вакууме дают указанное в заголовке соединение в виде масла соломенного цвета. Гидрохлоридную соль получают растворением свободного основания (800 мг, 2,08 ммоль) в метаноле (15 мл) и обработкой раствора раствором хлорида аммония (111 мг, 2,08 ммоль) в метаноле (5 мл). Обработка смеси ультразвуком в течение 10 мин перед концентрированием в вакууме дает белое твердое вещество. Данное вещество перекристаллизовывают из этилацетата, получая гидрохлоридную соль указанного в заголовке соединения: Т.пл. 208,5-210,0°C; ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) 11,79 (шир.с, 1H), 9,21 (шир.с, 2H), 7,39 (т, 1H, J=7,8 Гц), 7,32 (д, 1H, J=2,0 Гц), 7,30 (с, 1H), 7,18 (д, 1H, J=8,0 Гц), 7,11 (дд, 1H, J=2,6, 8,2 Гц), 6,85-6,91 (м, 1H), 6,67-6,73 (м, 1H), 4,77 (кв, 2H, J=8,8 Гц), 4,16 (с, 4H), 3,12-3,16 (м, 4H); МС (APCI): m/e 385,1 (M+1); CHN (для $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}\cdot\text{HCl}$) вычислено: С 54,23, Н 4,31, N 6,66; найдено: С 54,20, Н 4,30, N 6,66.

Пример 764. N-(2-(4,5,6,7-Тетрафтор-1H-индол-3-ил)этил)-3-(2,2,2-трифторэтокси)бензиламин.



По способу, аналогично примеру 763, с использованием 2-(4,5,6,7-тетрафтор-1H-индол-3-ил)этиламина (484 мг, 2,08 ммоль), этанола (45 мл), 3-(2,2,2-трифторэтокси)бензальдегида (425 мг, 2,08 ммоль), безводного сульфата натрия (3,5 г), боргидрида натрия (236 мг, 6,24 ммоль) получают свободное основание указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества соломенного цвета. Перекристаллизацией из метилхлорида получают указанное в заголовке соединения: т.пл. 107,2-108,2°C. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) 11,92 (шир.с, 1H), 7,32 (с, 2H), 6,95-6,99 (м, 2H), 6,87 (дд, 1H, J=2,4, 8,0 Гц) 4,68 (кв, 2H, J=8,8 Гц), 3,70 (с, 2H), 2,88 (т, 2H, J=7,2 Гц) 2,75 (т, 2H, J=7,2 Гц). МС (ES⁺): m/e 421,1 (M+1). CHN (для C₁₉H₁₅F₇N₂O·0,20H₂O) вычислено: С 53,83, Н 3,66, N 6,61; найдено: С 53,75, Н 3,33, N 6.

Пример 765. 5-Трифторметилтриптамин.

В 2 л круглодонной колбе в атмосфере азота смешивают 4-трифторметиланилин (32,2 г, 199,8 ммоль) и дихлорметан (600 мл) и охлаждают до -70°C. Добавляют трет-бутилгипохлорит (защищен от света) (22,8 г, 210 ммоль) в дихлорметане (150 мл) и смесь перемешивают в течение 45 мин при температуре приблизительно от -65 до -70°C. Через 35 мин добавляют раствор диметилацетата метилтиоацетальдегида (30 г, 220,2 ммоль) в дихлорметане (150 мл). Через 45 мин при -70°C добавляют раствор триэтиламина (31,2 мл, 22,78 г, 225,1 ммоль) в дихлорметане (80 мл). Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры. Промывают водой и упаривают досуха, получая 72 г масла.

Масло растворяют в толуоле (600 мл) и добавляют триэтиламин (60 мл). Раствор кипятят с обратным холодильником. Спустя 24 ч растворитель выпаривают и остаток сушат в вакууме, получая 7 г остатка. Смешивают остаток, диэтиловый эфир (600 мл) и 2N HCl (500 мл) и смесь перемешивают 24 ч при комнатной температуре. Водный слой отделяют и органический слой промывают последовательно водой и насыщенным NaHCO₃, сушат над MgSO₄, фильтруют и упаривают до получения остатка. Хроматография на силикагеле при элюировании смесью циклогексан-этилацетат (8/2, об./об.), объединение фракций, содержащих ожидаемое соединение, и выпаривание дают 33,8 г 2-метилтио-5-трифторметил-1H-индола.

Смешивают влажный никель Ренея (330 г), 2-метилтио-5-трифторметил-1H-индол (33,8 г, 146,2 ммоль) и абсолютный эфир (850 мл) и смесь перемешивают. Через 1,5 ч смесь фильтруют через целит и целит промывают этанолом (500 мл). Фильтрат упаривают досуха, добавляют толуол (20 мл) и смесь упаривают и сушат, получая 5-трифторметилиндол: т.пл.=55-60°C.

5-Трифторметилиндол (24 г, 130 ммоль) растворяют в безводном диэтиловом эфире (288 мл) и охлаждают до 10°C и по каплям на протяжении 10 мин добавляют оксалилхлорид (12 мл) (экзотермическая реакция) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч. Добавляют дополнительное количество оксалилхлорида (3 мл) и смесь перемешивают на протяжении ночи при комнатной температуре с получением твердого вещества. Твердое вещество выделяют, промывают безводным диэтиловым эфиром (20 мл) и сушат, получая 2-(5-(трифторметил)-1H-индол-3-ил)-2-оксоацетилхлорид.

Смешивают 2-(5-(трифторметил)-1H-индол-3-ил)-2-оксоацетилхлорид и 1N NH₄OH (700 мл) и суспензию интенсивно перемешивают. Через 3 ч собирают 2-(5-(трифторметил)-1H-индол-3-ил)-2-оксоацетамид.

Добавляют LiAlH₄ (37,95 г, 1,00 моль) к ТГФ (650 мл) при охлаждении на ледяной бане. Приготавливают раствор AlCl₃ (50 г, 375 ммоль) в ТГФ (600 мл) и по каплям добавляют к раствору LiAlH₄ на протяжении 45 мин при 5-10°C. Поддерживая температуру приблизительно 5°C, добавляют раствор 2-(5-(трифторметил)-1H-индол-3-ил)-2-оксоацетамида (21,4 г, 83,5 ммоль) в ТГФ (600 мл) и смесь перемешивают на протяжении ночи при нагревании до температуры окружающей среды. Смесь охлаждают ледяной водой и обрабатывают 30% NaOH (100 мл), поддерживая температуру, по меньшей мере, ниже чем приблизительно 30°C. После перемешивания в течение приблизительно 30 мин смесь фильтруют, промывают ТГФ (2 л) и фильтрат упаривают, получая указанное в заголовке соединения. Соль HCl получают растворением указанного в заголовке соединения в диэтиловом эфире и добавлением раствора HCl в диэтиловом эфире (до кислой реакции). Твердое вещество отфильтровывают, промывают диэтиловым эфиром и сушат при пониженном давлении, получая гидрохлоридную соль указанного в заголовке соединения.

Указанное в заголовке соединения можно дополнительно очистить экстракцией этилацетатом гидрохлоридной соли в основной среде, высушиванием над MgSO₄, фильтрованием и упариванием досуха с последующим образованием гидрохлоридной соли в диэтиловом эфире.

Пример 766. 3-Пропоксибензальдегид.

Смешивают 3-гидроксibenзальдегид (790 г), K₂CO₃ (1627 г) и ДМФ (8 л). Добавляют 1-иодпропан (1000 г), смесь нагревают до 105°C и перемешивают в течение 4 ч. Смесь охлаждают приблизительно до 50°C и добавляют воду (15 л), охлаждение продолжают приблизительно до комнатной температуры и добавляют толуол (10 л). Органический слой отделяют и водную фазу экстрагируют толуолом (2 x 10 л),

органические фазы объединяют и промывают 1N NaOH (2 x 5,8 л), объединенные органические слои концентрируют в вакууме, получая указанное в заголовке соединение.

Пример 777. N-(2-(5-Метокси-1H-индол-3-ил)этил)-3-пропоксипропиламин.

Смешивают 3-пропоксипропальдегид (14,05 г, 0,0856 моль) и 5-метокситриптамин (13,64 г, 0,0717 моль) в 390 мл абсолютного EtOH. Добавляют молекулярные сита (19,2 г) и суспензию кипятят с обратным холодильником. Спустя 4 ч смесь охлаждают до комнатной температуры и тремя порциями добавляют NaBH₄ (37,32 г, 0,2146 моль). Смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре, фильтруют, фильтрат упаривают до массы приблизительно 100 г, добавляют воду и дихлорметан. После разделения фаз водную фазу промывают дихлорметаном, органические слои объединяют, сушат над MgSO₄, фильтруют, растворитель выпаривают в вакууме, получая указанное в заголовке соединение.

Смешивают указанное в заголовке соединение и изопропанол (250 мл) и к смеси медленно добавляют раствор HCl в EtOH (33 мл, 2,5 н). Смесь кипятят с обратным холодильником и перемешивают в течение 30 мин. Смесь охлаждают до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч с образованием твердого вещества. Твердое вещество отфильтровывают, промывают изопропанолом и сушат, получая гидрохлоридную соль указанного в заголовке соединения.

Пример 778. 2,2,3,3,3-Пентафторпропилтозилат.

Смешивают 2,2,3,3,3-пентафторпропан-1-ол (9,7 мл) и пиридин. Смесь охлаждают до температуры между 0°C и 10°C, добавляют порциями п-толуолсульфонилхлорид (6,2 г) и перемешивают при нагреванием до комнатной температуры. После перемешивания в течение 3 ч при комнатной температуре реакционную смесь выливают в ледяную воду и перемешивают в течение 30 мин с образованием твердого вещества. Твердое вещество отфильтровывают, промывают водой и сушат, получая указанное в заголовке соединение.

Пример 779. 3,3,3-Трифторпропилтозилат.

Смешивают 3,3,3-трифторпропан-1-ол (61,8 мл) и пиридин (224 мл). Смесь охлаждают до температуры между 0°C и 10°C и добавляют порциями п-толуолсульфонилхлорид (147 г). Смеси дают возможность нагреться до температуры окружающей среды и перемешивают на протяжении ночи. К смеси добавляют 0,5N HCl (1,6 л), экстрагируют этилацетатом, органические слои объединяют, сушат над MgSO₄, фильтруют и упаривают, получая указанное в заголовке соединение.

Пример 780. 6-Фтортриптамин.

422 мл ледяной уксусной кислоты добавляют по каплям к 40% водному диметиламину (408 мл) на протяжении 40 мин, поддерживая температуру ниже приблизительно 15°C. Смесь охлаждают до 0°C. После перемешивания в течение 20 мин при 0°C медленно добавляют 37% водный формальдегид (289 мл, 1,3 экв.) на протяжении приблизительно 15 мин. Четырьмя порциями на протяжении приблизительно 15 мин добавляют 6-фториндол (400 г, 2,96 моль, 1 экв.). Через 30 мин реакционную смесь разделяют на две порции. Одну порцию в количестве 1149 г (75% общей массы) медленно, на протяжении 30 мин добавляют к 3 л 10% NaOH и смесь перемешивают при комнатной температуре. Спустя 18 ч образовавшееся твердое вещество отделяют, промывают три раза 200 мл воды, сушат отсасыванием, получая неочищенный 3-(N,N-диметиламинометил)-6-фториндол.

Другую порцию реакционной смеси (383 г, 25% общей массы) разбавляют водным NaOH до достижения pH 12-13 с получением твердого вещества. Через 30 мин твердое вещество отфильтровывают, промывают водой, сушат при 50°C на протяжении ночи, получая 3-(N,N-диметиламинометил)-6-фториндол.

Смешивают KCN (50,8 г, 0,78 моль), 3-(N,N-диметиламинометил)-6-фториндол (100 г, 0,52 моль), ДМФ (400 мл) и воду (200 мл). Смесь кипятят с обратным холодильником.

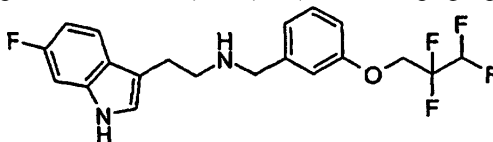
Выделение газа начинается приблизительно при 70°C. Кипячение с обратным холодильником продолжают в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют водой и толуолом и перемешивают в течение 10 мин. Органический слой декантируют и промывают последовательно насыщенным водным бикарбонатом натрия и 2M водной хлористо-водородной кислотой. Органический слой концентрируют досуха, получая 2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)ацетонитрил.

Смешивают 2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)ацетонитрил (165 г, 0,925 моль) и ТГФ (1,32 л). Медленно добавляют 1M раствор NH₃ (2,042 л, 1,832 кг, 0,131 моль) в ТГФ на протяжении приблизительно 40 мин. Когда добавление завершается, смесь кипятят с обратным холодильником на протяжении 1 ч. После 1 ч кипячения с обратным холодильником смесь охлаждают до комнатной температуры и реакционную смесь на протяжении приблизительно 25 мин добавляют к хорошо перемешиваемому 15% водному раствору NaOH (1,9 л, 9,5 моль). После добавления смесь медленно и постепенно нагревают до 50°C. Спустя 1 ч нагревают до 60°C. Через 30 мин кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и перемешивают на протяжении ночи, декантируют щелочной водный слой и заменяют его водой. Смесь нагревают при 30°C и давлении 200 мбар, чтобы отогнать ТГФ до тех пор, пока не будет удалено 2,5 кг дистиллята. Смесь экстрагируют дихлорметаном. К объединенным органическим слоям на протяжении 25 мин медленно добавляют смесь 37% водного HCl (143 г) и воды (220 г) и смесь перемешивают, получая твердое вещество. Спустя 1 ч твердое вещество отфильтровывают, про-

мывают дихлорметаном и сушат на протяжении ночи с получением гидрохлоридной соли указанного в заголовке соединения.

Объединяют гидрохлорид 6-фтортриптамина (100 г, 0,437 моль), 2 мас./мас. % NaOH (2,5 кг) и дихлорметан (1,5 л) и смесь перемешивают. Через 15 мин органический слой декантируют, водный слой экстрагируют дихлорметаном, органические слои объединяют и концентрируют до получения остатка. Остаток смешивают с изопропанолом и смесь упаривают в вакууме, получая указанное в заголовке соединение.

Пример 782. N-(2-(6-Фтор-1H-индол-3-ил)этил)-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламин.



Смешивают изопропанол (500 г), 2,2,3,3-тетрафторпропилбензальдегид (116,8 г) и 6-фтортриптамин (1,15 экв.). Смесь кипятят с обратным холодильником на протяжении приблизительно 1,5 ч. После кипячения с обратным холодильником 30 мин смесь перегоняют и на протяжении 30 мин собирают 380 г дистиллята. Реакционную смесь охлаждают до 50°C и добавляют NaBH₄ (19,71 г) одной порцией. После 1 ч нагревания при 50°C на протяжении 15 мин медленно добавляют воду и образовавшемуся раствору дают возможность охладиться до комнатной температуры на протяжении ночи. При пониженном давлении отгоняют изопропанол с получением остатка, который экстрагируют дихлорметаном, органические слои объединяют и обрабатывают 1N водным HCl (650 мл), получая твердое вещество. Густую суспензию перемешивают в течение 2 ч при 20-25°C. Твердое вещество отфильтровывают, промывают дихлорметаном и сушат при 50°C в вакууме на протяжении ночи, получая указанное в заголовке соединение.

Пример 783А. 3-(2,2,2-Трифторэтокси)бензальдегид.

Смешивают 3-гидроксibenзальдегид (134,3 г), карбонат калия (304,0 г), 2,2,2-трифторэтил-п-толуолсульфонат (293,6 г) и диметилформамид (2 л). Смесь нагревают до 90°C. Спустя 15 ч смесь охлаждают до комнатной температуры, выливают на ледяную воду и экстрагируют дихлорметаном. Органические слои объединяют, промывают 1N гидроксидом натрия и затем водой. Органическую фазу сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют до образования остатка. Остаток растворяют в толуоле (200 мл). Раствор хроматографируют на силикагеле, элюируя последовательно толуолом и затем этилацетатом, с получением остатка. Остаток перегоняют при пониженном давлении с использованием колбы Кляйзена, снабженной колонкой Вигрэ, получая указанное в заголовке соединение: т. кип. 84-85°C при 0,8 мм Hg. Повторной перегонкой некоторых фракций с использованием колбы Кляйзена, снабженной колонкой Вигрэ, и затем адиабатической колонки с насадкой из колец Рашига получают указанное в заголовке соединение: т. кип. 74-76°C при 0,9-1,0 мм Hg.

Пример 783В. 3-(2,2,3,3-Тetraфторпропокси)бензальдегид.

Смешивают 3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)тозилат (200 г, 0,664 моль), 3-гидроксibenзальдегид (101,7 г, 0,833 моль), диметилформамид (1,5 л) и порошкообразный карбонат калия (192 г) и смесь нагревают при перемешивании при 92°C в течение приблизительно 22 ч. Реакционную смесь охлаждают до 40°C, выливают на ледяную воду и экстрагируют этилацетатом. Органические фазы объединяют, промывают 1N гидроксидом натрия (1 л и 0,5 л) и затем насыщенным раствором гидрокарбоната натрия, сушат над сульфатом магния, фильтруют, упаривают досуха с получением маслянистого остатка. Маслянистый остаток перегоняют при пониженном давлении в колбе Кляйзена, получая первую фракцию указанного в заголовке соединения с т. кип. 108-110°C при 0,4-0,5 мм Hg и вторую фракцию с т. кип. 110-111°C при 0,4-0,5 мм Hg.

Пример 784. 3-(2,2,3,3-Тetraфторпропокси)бензальдегид.

Смешивают 3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)тозилат (5,72 г, 17,2 ммоль), 3-гидроксibenзальдегид (2,44 г, 20,0 ммоль), диметилформамид (36 мл) и порошкообразный карбонат калия (3,03 г) и смесь нагревают при 110°C в течение 10 ч. Смесь охлаждают до 20°C. Пропускают через слой оксида алюминия-90 (57,2 г, 7-230 меш, сорт II-III, Wrockmann: Merck # 1,01097) и элюируют толуолом (120 мл). Элюированную органическую фазу промывают 1N HCl (36 мл) и затем водой. Упаривание органического слоя при пониженном давлении дает указанное в заголовке соединение.

Пример 785. 3-(5-Хлор-1H-индол-3-ил)-2-оксоацетилхлорид.

Смешивают 5-хлориндол (20 г, 0,13 моль) и дибутиловый эфир (230 мл), охлаждают до 5°C и к смеси медленно добавляют оксалилхлорид (20,08 г, 0,16 моль) на протяжении 15 мин, поддерживая температуру между 5°C и 10°C. Смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 1 ч с образованием твердого вещества. Смесь охлаждают до 5°C и перемешивают в течение 15 мин, твердое вещество отфильтровывают, промывают дибутиловым эфиром и сушат в вакууме, получая указанное в заголовке соединение.

Пример 786. 2-(5-Хлор-1H-индол-3-ил)-2-оксоацетамид.

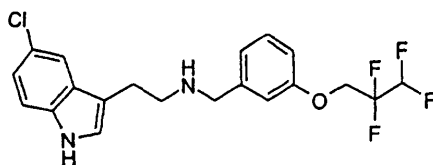
Смешивают 2-(5-хлор-1Н-индол-3-ил)-2-оксоацетилхлорид (28,9 г, 0,12 моль) и 1N раствор NH_4OH (720 мл) с получением суспензии. Спустя 18 ч суспензию фильтруют, промывают водой и сушат в вакууме, получая указанное в заголовке соединение.

Пример 787. 5-Хлортриптамин.

Суспензию LiAlH_4 (40,97 г) в ТГФ (700 мл) охлаждают до 5°C . На протяжении приблизительно 30 мин, поддерживая температуру приблизительно между 5°C и 10°C , раствор AlCl_3 (53,9 г, 0,40 моль) добавляют к ТГФ (645 мл). Поддерживая температуру между 5°C и $7,5^\circ\text{C}$, добавляют (2-(5-хлор-1Н-индол-3-ил)-2-оксоацетамид (20 г, 0,09 моль) в ТГФ (900 мл). Когда добавление завершают, реакционную смесь нагревают до комнатной температуры. Смесь перемешивают на протяжении ночи, затем охлаждают до 7°C и медленно добавляют 50% раствор NaOH (342 г, 4,28 моль). После перемешивания в течение приблизительно 1 ч добавляют безводный Na_2SO_4 (30 г) и суспензию фильтруют на целитном слое. Фильтрат выпаривают досуха с получением масла. Смешивают масло и Et_2O (500 мл) и добавляют раствор $\text{Et}_2\text{O}/4,5\text{N HCl}$ (15 мл) при комнатной температуре с образованием твердого вещества. Суспензию перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч, фильтруют и промывают 50 мл Et_2O , сушат в вакууме при 50°C , получая гидрохлорид указанного в заголовке соединения.

Смешивают гидрохлорид 5-хлортриптамина (15 г, 0,06 моль), воду (150 мл), 1N NaOH (75 мл) и дихлорметан (350 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин и фазы разделяют. Водную фазу промывают дихлорметаном, органические фазы объединяют, сушат над MgSO_4 , фильтруют и упаривают досуха в вакууме, получая указанное в заголовке соединение.

Пример 789. N-(5-Хлор-1Н-индол-3-ил)этил-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламин.



В EtOH (340 мл) смешивают 5-хлортриптамин (12,1 г, 0,0621 моль) и 3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензальдегид (17,6 г, 0,0621 моль). Добавляют молекулярные сита и смесь кипятят с обратным холодильником и перемешивают в течение 4 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и добавляют 3 порциями NaBH_4 (7 г, 0,1876 моль). Смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре. Твердое вещество отфильтровывают и фильтрат упаривают до массы приблизительно 90 г, добавляют воду и смесь экстрагируют дихлорметаном. Объединенные органические слои сушат над MgSO_4 , фильтруют и растворитель удаляют при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение.

Смешивают указанное в заголовке соединение (27,6 г) и изопропанол (300 мл). Добавляют раствор щавелевой кислоты (6 г) в изопропанол (60 мл) с получением суспензии. Суспензию кипятят с обратным холодильником и перемешивают в течение 30 мин и затем охлаждают до комнатной температуры. Перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре, твердое вещество отфильтровывают, промывают изопропанолом и сушат в вакууме, получая оксалат указанного в заголовке соединения.

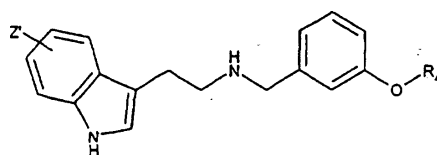
Пример 790. L-Тартратная соль N-(2-(5-хлор-1Н-индол-3-ил)этил)-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина.

Смешивают соль щавелевой кислоты N-(2-(5-хлор-1Н-индол-3-ил)этил)-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина (700 мл) и дихлорметан (700 мл) и к смеси добавляют 1N NaOH (150 мл), воду (450 мл) и MeOH (190 мл). Смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре. Слои разделяют. К водной фазе добавляют воду (200 мл) и смесь экстрагируют дихлорметаном, органические слои объединяют, сушат над MgSO_4 , фильтруют и упаривают в вакууме, получая 19,4 г N-(2-(5-хлор-1Н-индол-3-ил)этил)-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина.

Смешивают N-(2-(5-хлор-1Н-индол-3-ил)этил)-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламин (19,4 г) и изопропанол (125 мл) и смесь нагревают для растворения. Добавляют раствор L-винной кислоты (7,02 г) в изопропанол (70 мл). Добавляют затравочные кристаллы и смесь перемешивают с образованием твердого вещества.

Спустя 2,5 ч твердое вещество отфильтровывают, промывают изопропанолом и сушат в вакууме при 45°C , получая указанное в заголовке соединение.

По способу примера 221 получают следующие соединения, выделенные в виде малеата, за исключением отмеченных случаев:



№	Z'	R ₄	Данные
791	6-бром	2,2,3,3-тетрафторпропил	т.пл. 162–164°C. Анализ для C ₂₄ H ₂₃ BrF ₄ N ₂ O ₅ : вычислено: С, 50,10; Н, 4,03; N, 4,87; найдено: С, 50,24; Н, 4,02; N, 4,87
792	6-бром	2,2,2-трифторэтил	т.пл. 168–171°C. Анализ для C ₂₃ H ₂₂ BrF ₃ N ₂ O ₅ : вычислено: С, 50,84; Н, 4,08; N, 5,16; найдено: С, 51,02; Н, 4,13; N, 5,21,
793	6-метансульфонил	2,2,3,3-тетрафторпропил	т.пл. 233–235°C, МС (АСПИ): m/e 459,1 (M+1), Анализ для C ₂₁ H ₂₃ ClF ₄ N ₂ O ₃ S: вычислено: С, 50,96; Н, 4,68; N, 5,66; найдено: С, 50,87; Н, 4,65; N, 5,64. (выделен в виде гидрохлорида)
794	6-метансульфонил	2,2,2-трифторэтил	т.пл. 234–236°C. МС (АСПИ): m/e 427,0 (M+1). Анализ для C ₂₀ H ₂₂ ClF ₃ N ₂ O ₃ S: вычислено: С, 51,89; Н, 4,79; N, 6,05; найдено: С, 51,84; Н, 4,79; N, 6,10. (выделен в виде гидрохлорида)
795	6-бензолсульфонил	2,2,3,3-тетрафторпропил	т.пл. 213–215°C. МС (АСПИ): m/e 521,0 (M+1), Анализ для C ₂₆ H ₂₅ ClF ₄ N ₂ O ₃ S: вычислено: С, 56,07; Н, 4,52; N, 5,03; найдено: С, 55,81; Н, 4,66; N, 4,96. (выделен в виде гидрохлорида)
796	6-метансульфонил	2,2,2-трифторэтил	т.пл. 231–233,5°C. МС (АСПИ): m/e 489,0 (M+1), Анализ для C ₂₅ H ₂₄ ClF ₃ N ₂ O ₃ S: вычислено: С, 57,20; Н, 4,61; N, 5,34; найдено: С, 56,98; Н, 4,63; N, 5,21. (выделен в виде гидрохлорида)

Пример 799. 6-Метансульфонил-1Н-индол.

6-Метансульфонилиндол-1-ол (5,0 г, 23,7 ммоль) растворяют в триэтилфосфите (35 мл) и нагревают при 160°C в течение 5 ч. Раствор охлаждают до температуры окружающей среды и разбавляют диэтиловым эфиром. Эфирный раствор промывают насыщенным раствором соли и водой с последующей сушкой (сульфат натрия) и концентрированием до образования остатка. Остаток кристаллизуют из нагретого этилацетата, получая указанное в заголовке соединение в виде бесцветных кубиков: т.пл. 149–152°C. МС (АСПИ): m/e 196,0 (M+1). Анализ для C₉H₉NO₂S: вычислено: С 55,37; Н 4,65; N 7,17; найдено: С 55,14; Н 4,71; N 7,20.

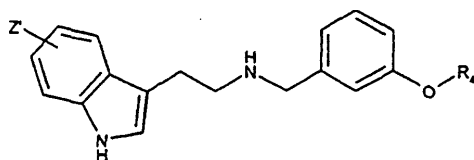
Пример 800. 6-Бензолсульфонил-1Н-индол.

6-Броминдол (6,0 г, 30,6 ммоль) растворяют в ТГФ (100 мл) и раствор охлаждают до -10°C. Медленно добавляют 60% NaN в минеральном масле (3,67 г). Через час медленно добавляют триизопропилсилилтрифторметансульфонат (9,9 мл, 36,7 ммоль), убирают охлаждающую баню и смесь перемешивают в течение 24 ч. Избыточный NaN гасят льдом и ТГФ удаляют в вакууме. Оставшийся остаток разбавляют водой и экстрагируют дихлорметаном. Экстракты объединяют, промывают (насыщенным раствором соли), сушат (сульфатом натрия) и концентрируют до образования остатка. Остаток очищают на силикагеле с использованием 60% раствора гексаны/дихлорметан, получая желтое масло.

Раствор 6-бром-1-триизопропилсилил-1Н-индола (5,5 г, 15,7 ммоль) в 100 мл безводного ТГФ охлаждают до -78°C в атмосфере азота и обрабатывают 1,7М трет-бутиллитием (20,5 мл, 34,5 ммоль), поддерживая температуру при -78°C. После добавления медленно добавляют фенилсульфонилфторид (2,1 мл, 17,3 ммоль) и смесь перемешивают в течение 30 мин при -78°C. Смесь нагревают до температуры окружающей среды и перемешивают в течение 1 ч. Избыточный трет-бутиллитий гасят льдом и смесь разбавляют водой с последующей экстракцией этилацетатом. Экстракты объединяют, промывают (насыщенным раствором соли), сушат (сульфатом натрия) и концентрируют до образования остатка. Остаток очищают на силикагеле с использованием 50% раствора гексаны/дихлорметан, получая продукт в виде белого твердого вещества.

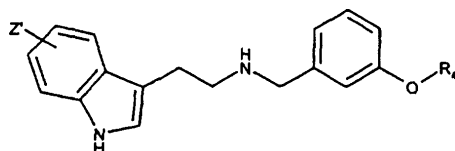
Образовавшееся белое твердое вещество растворяют в ТГФ (50 мл) и раствор обрабатывают 1М фторидом тетрабутиламмония (18,1 мл) и 1М борной кислотой (18,1 мл). После перемешивания в течение 1,5 ч при температуре окружающей среды смесь разбавляют водой и экстрагируют этилацетатом. Экстракты объединяют, промывают (насыщенным раствором соли), сушат (сульфатом натрия) и концентрируют до образования остатка. Остаток очищают на силикагеле с использованием 1% раствора метанол/дихлорметан, получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества: т.пл. 141–144°C. МС (АСПИ): m/e 258,0 (M+1), Анализ для C₁₄H₁₁NO₂S: вычислено: С 65,35; Н 4,31; N 5,44; найдено: С 64,99; Н 4,31; N 5,39.

По способу примера 440 получают следующие соединения и выделяют в виде гидрохлорида, за исключением отмеченных случаев:



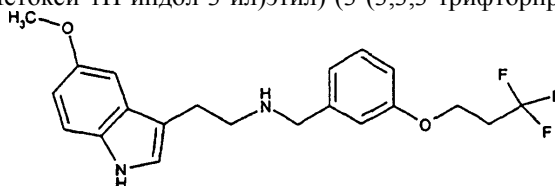
№	Z'	R ₄	Данные
802	7-хлор	2,2,3,3-тетрафторпропил	ISMS 415 (M+1); ¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆ -HCl соль) 11,3 (шир.с, 1H), 9,4 (шир.с, 2H), 7,6-7,5 (м, 1H), 7,45-7,3 (м, 3H), 7,25-6,95 (м, 4H), 6,9-6,5 (м, 1H), 4,7-4,5 (м, 2H), 4,2 (шир.с, 2H), 3,25 (шир.с, 4H)
803	6-метокси	2,2,3,3-тетрафторпропил	¹ H-ЯМР (CDCl ₃ -свободное основание) 7,99 (шир.с, 1H), 7,47-7,44 (д, 1H), 7,23-7,19 (м, 1H), 6,94-6,92 (д, 1H), 6,89-6,88 (м, 1H), 6,83-6,82 (м, 2H), 6,79-6,75 (м, 2H), 6,19-5,90 (м, 1H), 4,29-4,22 (м, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,78 (м, 2H), 2,95 (с, 4H), N-H не наблюдали

По способу примера 270 получают следующие соединения, выделенные в виде малеата, за исключением отмеченных случаев:



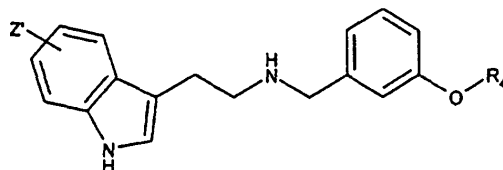
809	5-(4-фторфенил)	фенил	ISMS 437 (M+1); C ₂₉ H ₂₆ FC ₁₁ N ₂ O·0,2H ₂ O: вычислено: C, 73,08; H, 5,58; N, 5,88; найдено: C, 72,99; H, 5,38; N, 5,83
-----	-----------------	-------	---

Пример 811. N-(2-(5-Метокси-1H-индол-3-ил)этил)-(3-(3,3,3-трифторпропокси)бензил)амин.



В 35 мл EtOH смешивают 350 мг (1,8 ммоль) 5-метокситриптамина, 401 мг 3-трифторпропокси-бензальдегида (1,8 ммоль) и 4 г молекулярных сит 4 Å и смесь кипятят с обратным холодильником на протяжении ночи. Жидкость декантируют в отдельную колбу и обрабатывают 209 мг (5,5 ммоль) NaBH₄. Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Смесь концентрируют в вакууме и распределяют между 50 мл 1N NaOH и 25 мл дихлорметана. Водный слой экстрагируют 25 мл дихлорметана и органические слои объединяют и концентрируют досуха. Очистка образовавшегося масла радиальной хроматографией (SiO₂; 1% MeOH в CHCl₃, смешанном с конц. NH₄OH) дает 705 мг (1,8 ммоль; 100%) требуемого соединения в виде масла. Превращение соединения в HCl соль проводят перемешиванием раствора соединения в 50 мл смеси 50/50 ТГФ/EtOH с 1 г гидрохлорида поливинилпиридина на протяжении ночи, фильтрованием и концентрированием до получения твердого вещества. Продукт перекристаллизовывают из EtOAc: Анализ для C₂₁H₂₃F₃N₂O₂·HCl: вычислено: C 58,81; H 5,64; N 6,53; найдено: C 58,42; H 5,44; N 6,51; ISMS 393 (M+1).

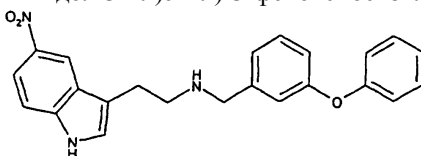
По способу примера 811 получают следующие соединения, выделенные в виде гидрохлорида, за исключением отмеченных случаев:



№	Z'	R ₄	Данные
812	5-фтор	3,3,3-трифторпропил	Анализ для C ₂₀ H ₂₀ F ₄ N ₂ O·HCl: вычислено: C, 57,63; H, 5,08; N, 6,72; найдено: C, 57,49; H, 5,04; N, 6,76; ISMS 381 (M+1)

814	5-бром	фенил	Анализ для $C_{23}H_{21}BrN_2O \cdot HCl \cdot 0,5H_2O$: вычислено: С, 59,18; Н, 4,97; N, 6,00; найдено: С, 59,18; Н, 4,80; N, 5,92; ISMS 422 (M+1)
815	5-бром	2,2,3,3-тетрафторпропил	Анализ для $C_{20}H_{19}BrF_4N_2O \cdot HCl$: вычислено: С, 48,46; Н, 4,07; N, 5,65; найдено: С, 48,39; Н, 3,95; N, 5,55; ISMS 459 (M+)
816	5-бром	2,2,3,3,3-пентафторпропил	Анализ для $C_{20}H_{18}BrF_5N_2O \cdot HCl$: вычислено: С, 46,76; Н, 3,73; N, 5,45; найдено: С, 46,47; Н, 3,67; N, 5,46; ISMS 478 (M+1)
817	5-SO ₂ CH ₃	фенил	Анализ для $C_{20}H_{18}BrF_5N_2O \cdot HCl \cdot 0,5H_2O \cdot 0,4C_7H_8$: вычислено: С, 64,01; Н, 5,85; N, 5,57; найдено: С, 64,09; Н, 5,64; N, 5,48; ISMS 421 (M+1)
818	5-циано	фенил	Анализ для $C_{24}H_{21}N_3O \cdot HCl \cdot 0,3H_2O$: вычислено: С, 70,42; Н, 5,57; N, 10,27; найдено: С, 70,55; Н, 5,41; N, 10,25 ISMS 368 (M+1)
819	метилвый эфир 5-карбоновой кислоты	фенил	Анализ для $C_{25}H_{24}N_2O_3 \cdot HCl \cdot 0,3H_2O$: вычислено: С, 68,04; Н, 5,62; N, 6,35; найдено: С, 68,06; Н, 5,64; N, 6,43 ISMS 401 (M+1)
820	метилвый эфир 5-карбоновой кислоты	2,2,2-трифторэтил	Анализ для $C_{21}H_{21}F_3N_2O_3 \cdot HCl \cdot 0,1H_2O$: вычислено: С, 56,72; Н, 5,03; N, 6,30; найдено: С, 56,46; Н, 4,77; N, 6,04 ISMS 407 (M+1)
821	амид 5-карбоновой кислоты	фенил	ISMS 385 (M+); Анализ для $C_{24}H_{23}N_3O_2 \cdot HCl \cdot 0,9H_2O \cdot 0,1C_7H_8$: вычислено: С, 66,32; Н, 5,99; N, 9,39; найдено: С, 66,07; Н, 5,68; N, 9,01; ¹ H-ЯМР (свободное основание CDCl ₃) δ 8,56 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,64-7,62 (м, 1H), 7,33-7,22 (м, 4H), 7,10-6,94 (м, 6H), 6,87-6,84 (м, 1H), 6,2 (шир.с, 1H), 5,8 (шир.с, 1H), 3,77 (с, 2H), 2,99-2,94 (м, 4H), 1,7 (шир.с, 1H)

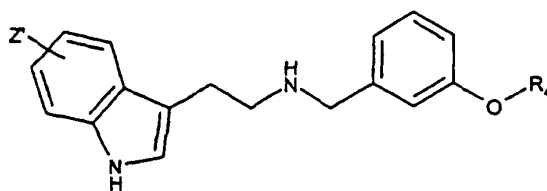
Пример 825. N-(2-(5-Нитро-1H-индол-3-ил)этил)-3-феноксипензиламин.



В 30 мл EtOH смешивают 5-нитротриптамин (500 мг, 2,4 ммоль), 3-феноксипензиальдегид (480 мг, 2,4 ммоль) и 4 г молекулярных сит 4 Å и смесь кипятят с обратным холодильником на протяжении ночи.

Жидкость декантируют в отдельную колбу и обрабатывают NaBH₄ (280 мг, 7,2 ммоль) при температуре окружающей среды. Через 1 ч реакционную смесь концентрируют в вакууме и остаток распределяют между 25 мл 1N NaOH и 25 мл дихлорметана. Водный слой экстрагируют 25 мл дихлорметана и объединенные органические слои сушат над MgSO₄ и концентрируют досуха. Образовавшееся масло очищают радикальной хроматографией (SiO₂; 2% MeOH в CHCl₃), получая требуемое соединение в виде масла. Превращение в HCl соль проводят обработкой раствора соединения в 10 мл EtOH 0,25 мл 5N HCl и 40 мл толуола, затем концентрированием до образования твердого вещества. Анализ для $C_{23}H_{21}N_3O_3 \cdot HCl \cdot 0,2EtOH$: вычислено: С 64,62; Н 5,17; N 9,75; найдено: С 64,89; Н 5,40; N 9,75; ISMS 388 (M+1).

По способу примера 825 получают следующие соединения, выделенные в виде гидрохлорида, за исключением отмеченных случаев:



№	Z'	R ₄	Данные
826	5-бутокси	фенил	Анализ для C ₂₇ H ₃₀ N ₂ O ₂ ·HCl·0,4H ₂ O: вычислено: C, 70,77; H, 7,00; N, 6,11; найдено: C, 70,87; H, 6,84; N, 6,14; ISMS 415 (M+1)
827	5-бензамид	фенил	Анализ для C ₃₀ H ₂₇ N ₃ O ₂ ·HCl·0,2H ₂ O: вычислено: C, 71,83; H, 5,71; N, 8,38; найдено: C, 71,63; H, 5,35; N, 8,09; ISMS 462 (M+1)
828	5-бензамид	2,2,2- трифторэтил	Анализ для C ₂₆ H ₂₄ F ₃ N ₃ O ₂ ·HCl: вычислено: C, 61,97; H, 5,00; N, 8,33; найдено: C, 61,78; H, 5,16; N, 7,97; ISMS 468 (M+1)
829	5-бензамид	2,2,3,3- тетрафторпроп ил	Анализ для C ₂₇ H ₂₅ F ₄ N ₃ O ₂ ·HCl: вычислено: C, 60,51; H, 4,89; N, 7,84; найдено: C, 60,47; H, 4,95; N, 7,49; ISMS 500 (M+1)
830	5- метансульфона мид	фенил	Анализ для C ₂₄ H ₂₅ N ₃ O ₃ S·HCl·0,5H ₂ O·0,5C ₇ H ₈ : вычислено: C, 63,53; H, 5,86; N, 8,08; найдено: C, 63,57; H, 5,77; N, 7,81; ISMS 436 (M+1)

831	5-метансульфонамид	2,2,2-трифторэтил	Анализ для $C_{20}H_{22}F_3N_3O_3S \cdot HCl \cdot 0,1H_2O \cdot 0,5C_7H_8$: вычислено: С, 53,68; Н, 5,21; N, 7,99; найдено: С, 53,48; Н, 5,19; N, 7,72; ISMS 442 (M+1)
832	5-метансульфонамид	2,2,3,3-тетрафторпропил	Анализ для $C_{21}H_{23}F_4N_3O_3S \cdot HCl \cdot 0,1EtOH \cdot 0,8C_7H_8$: вычислено: С, 54,72; Н, 5,31; N, 7,14; найдено: С, 54,63; Н, 5,25; N, 6,99; ISMS 474 (M+1)
833	5-изопропоксид	фенил	Анализ для $C_{26}H_{28}N_2O_2 \cdot 1,1HCl \cdot 0,1H_2O$: вычислено: С, 70,58; Н, 6,68; N, 6,33; найдено: С, 70,37; Н, 6,31; N, 6,35; ISMS 401 (M+1)
834	5-изопропоксид	2,2,2-трифторэтил	Анализ для $C_{22}H_{25}F_3N_2O_2 \cdot HCl \cdot 0,3H_2O$: вычислено: С, 58,94; Н, 5,98; N, 6,25; найдено: С, 59,08; Н, 5,78; N, 6,25; ISMS 407 (M+1)
835	5-изопропоксид	2,2,3,3-тетрафторпропил	Анализ для $C_{23}H_{26}F_4N_2O_2 \cdot 2HCl \cdot 0,3H_2O$: вычислено: С, 57,51; Н, 5,79; N, 5,83; найдено: С, 57,66; Н, 5,55; N, 5,80; ISMS 439 (M+1)
836	5-этоксид	фенил	Анализ для $C_{25}H_{26}N_2O_2 \cdot HCl \cdot 0,2H_2O$: вычислено: С, 70,39; Н, 6,47; N, 6,57; найдено: С, 70,40; Н, 6,32; N, 6,68; ISMS 387 (M+1)
837	5-этоксид	2,2,2-трифторэтил	Анализ для $C_{21}H_{23}F_3N_2O_2 \cdot HCl$: вычислено: С, 58,81; Н, 5,64; N, 6,53; найдено: С, 58,61; Н, 5,61; N, 6,52; ISMS 393 (M+1)
838	5-этоксид	2,2,3,3-тетрафторпропил	Анализ для $C_{22}H_{24}F_4N_2O_2 \cdot HCl$: вычислено: С, 57,33; Н, 5,47; N, 6,08; найдено: С, 57,01; Н, 5,35; N, 6,03; ISMS 425 (M+1)
839	2,2,2-трифторэтоксид	фенил	Анализ для $C_{25}H_{23}F_3N_2O_2 \cdot HCl$: вычислено: С, 62,96; Н, 5,07; N, 5,87; найдено: С, 62,76; Н, 4,93; N, 5,88; ISMS 441 (M+1)
840	2,2,2-трифторэтоксид	2,2,2-трифторэтил	Анализ для $C_{21}H_{20}F_6N_2O_2 \cdot HCl$: вычислено: С, 52,24; Н, 4,38; N, 5,80; найдено: С, 52,21; Н, 4,28; N, 6,18; ISMS 447 (M+1)
841	2,2,2-трифторэтоксид	2,2,3,3-тетрафторпропил	Анализ для $C_{22}H_{21}F_7N_2O_2 \cdot HCl \cdot 0,2H_2O \cdot 0,2C_7H_8$: вычислено: С, 52,35; Н, 4,51; N, 5,22; найдено: С, 52,15; Н, 4,30; N, 5,58; ISMS 479 (M+1)
842	5-бутилоксид	пиридин-2-ил	Анализ для $C_{26}H_{29}N_3O_2 \cdot 2HCl \cdot 0,5EtOH \cdot 0,3C_7H_8$: вычислено: С, 64,83; Н, 6,81; N, 7,79; найдено: С, 64,99; Н, 6,48; N, 7,47; ISMS 416 (M+1)
843	5-изопропил	2,2,2-трифторэтил	Анализ для $C_{22}H_{25}F_3N_2O \cdot HCl$: вычислено: С, 61,90; Н, 6,14; N, 6,56; найдено: С, 61,72; Н, 6,14; N, 6,42; ISMS 391 (M+1)

844	5-изопропил	фенил	Анализ для $C_{26}H_{28}N_2O \cdot HCl$: вычислено: C, 74,18; H, 6,94; N, 6,65; найдено: C, 73,82; H, 6,79; N, 6,65; ISMS 385 (M+1)
845	5-бензолсульфонил	фенил	Анализ для $C_{29}H_{26}N_2O_3S \cdot 2HCl$: вычислено: C, 67,11; H, 5,24; N, 5,40; найдено: C, 67,46; H, 5,37; N, 5,09; ISMS 483 (M+1)
846	5-бензолсульфонил	2,2,3,3-тетрафторпропил	Анализ для $C_{26}H_{24}F_4N_2O_3S \cdot HCl \cdot 0,3EtOH \cdot 0,2C_7H_8$: вычислено: C, 57,07; H, 4,86; N, 4,75; найдено: C, 56,95; H, 4,68; N, 4,77 ISMS 521 (M+1)
847	5-бензолсульфонил	2,2,2-трифторэтил	Анализ для $C_{26}H_{29}N_3O_2 \cdot HCl \cdot 0,6H_2O$: вычислено: C, 56,04; H, 4,74; N, 5,23; найдено: C, 56,05; H, 4,71; N, 5,12; ISMS 489 (M+1)
848	этиловый эфир 5-карбоновой кислоты	2,2,2-трифторэтил	Анализ для $C_{22}H_{23}F_3N_2O_3 \cdot HCl$: вычислено: C, 57,84; H, 5,30; N, 6,13; найдено: C, 57,85; H, 5,17; N, 6,09; ISMS 421 (M+1)
849	пропиламид 5-карбоновой кислоты	2,2,3,3-тетрафторпропил	Анализ для $C_{23}H_{26}F_3N_3O_2 \cdot HCl \cdot 0,6H_2O \cdot 0,1C_7H_8$: вычислено: C, 56,84; H, 5,79; N, 8,05; найдено: C, 56,65; H, 5,63; N, 7,71; ISMC 466 (M+1)
850	пропиламид 5-карбоновой кислоты	фенил	Анализ для $C_{27}H_{29}N_3O_2 \cdot HCl \cdot 0,4H_2O \cdot 0,2C_7H_8$: вычислено: C, 69,66; H, 6,67; N, 8,58; найдено: C, 69,75; H, 6,57; N, 8,38; ISMS 428 (M+1)
851	пропиламид 5-карбоновой кислоты	2,2,2-трифторэтил	Анализ для $C_{23}H_{26}F_3N_3O_2 \cdot HCl \cdot 0,8H_2O \cdot 0,1C_7H_8$: вычислено: C, 57,67; H, 6,00; N, 8,51; найдено: C, 57,55; H, 5,77; N, 8,43; ISMS 434 (M+1)
852	бутиламид 5-карбоновой кислоты	фенил	Анализ для $C_{28}H_{31}N_3O_2 \cdot HCl \cdot 0,7H_2O$: вычислено: C, 68,54; H, 6,86; N, 8,56; найдено: C, 68,41; H, 6,60; N, 8,37; ISMS 442 (M+1)
853	бутиламид 5-карбоновой кислоты	2,2,3,3-тетрафторпропил	Анализ для $C_{25}H_{29}F_4N_3O_2 \cdot HCl \cdot H_2O$: вычислено: C, 56,23; H, 6,04; N, 7,87; найдено: C, 56,23; H, 5,79; N, 7,84; ISMS 480 (M+1)
854	H	2,2,3,3-тетрафторпропил	Анализ для $C_{20}H_{20}F_4N_2O \cdot HCl \cdot 0,5H_2O$: вычислено: C, 56,41; H, 5,21; N, 6,58; найдено: C, 56,98; H, 4,93; N, 6,53; ISMS 381 (M+1)
855	5-бензилокси	2,2,2-трифторэтил	Анализ для $C_{26}H_{25}F_3N_2O_2 \cdot HCl$: вычислено: C, 63,61; H, 5,34; N, 5,71; найдено: C, 63,46; H, 5,53; N, 5,72; ISMS 455 (M+1)
856	5-бензилокси	2,2,3,3-тетрафторпропил	Анализ для $C_{27}H_{26}F_4N_2O_2 \cdot HCl$: вычислено: C, 62,01; H, 5,20; N, 5,36; найдено: C, 62,04; H, 5,16; N, 5,36; ISMS 487 (M+1)

857	6-фенокси	фенокси	ISMS 435 (M+1); Анализ для $C_{29}H_{27}ClN_2O_2 \cdot 0,1H_2O$: вычислено: C, 73,67; H, 5,80; N, 5,93; найдено: C, 73,49; H, 5,49; N, 5,82
858	6-фенокси	2,2,3,3-тетрафторпропил	ISMS 473 (M+1); $C_{26}H_{25}F_4ClN_2O_2$: вычислено: C, 61,36; H, 4,95; N, 5,50; найдено: C, 61,02; H, 4,67; N, 5,42
859	6-фенокси	2,2,2-трифторэтил	ISMS 441 (M+1); $C_{26}H_{25}F_4ClN_2O_2 \cdot 0,2H_2O$: вычислено: C, 62,49; H, 5,12; N, 5,83; найдено: C, 62,27; H, 4,78; N, 5,74
860	5-(3-пиридилокси)	2,2,3,3-тетрафторпропил	ISMS 474 (M+1); $C_{25}H_{25}F_4Cl_2N_3O_2 \cdot 0,5H_2O$: вычислено: C, 54,06; H, 4,72; N, 7,57; найдено: C, 53,97; H, 4,76; N, 7,29
861	5-(пиридинил-3-окси)	2,2,2-трифторэтил	ISMS 442 (M+1); 1H -ЯМР ($CDCl_3$) 8,37-8,36 (м, 1H), 8,27-8,26 (м, 1H), 8,01 (шир.с, 1H), 7,35-7,32 (м, 1H), 7,26-7,24 (м, 3H), 7,22-7,18 (м, 2H), 7,08-7,07 (м, 1H), 6,93-6,91 (м, 2H), 6,9-6,86 (м, 1H), 6,79-6,76 (м, 1H), 4,31-4,25 (м, 2H), 3,77 (с, 2H), 3,77 (с, 4H). Выделен в виде дигидрохлоридной соли

Пример 863. 6-Фенокситриптамин.

Используя способ, аналогично примеру 422, получают указанное в заголовке соединение: ISMS 253 (M+1); 1H -ЯМР ($CDCl_3$) 8,1 (шир.с, 1H), 7,56-7,54 (м, 1H), 7,32-7,28 (м, 3H), 7,07-6,98 (м, 4H), 6,89-6,86 (м, 1H), 3,06-3,02 (м, 2H), 2,92-2,88 (м, 2H), 1,68 (шир.с, 2H).

Пример 864. 2-(5-(Пиридин-3-илокси)-1H-индол-3-ил)этиламин.

Используя способ, аналогично примеру 422, получают указанное в заголовке соединение: ISMS 254 (M+1); $C_{15}H_{15}N_3O \cdot 1,1C_2H_4O_4 \cdot 0,2H_2O$: вычислено: C 58,04; H 4,98; N 11,81; найдено: C 58,17; H 4,62; N 11,45.

Пример 865. 6-Фенокси-1H-индол-3-карбальдегид.

Используя способ, аналогично примеру 414, получают указанное в заголовке соединение: ISMS 238 (M+1); 1H -ЯМР ($CDCl_3$) 10,78 (шир.с, 1H), 9,95 (с, 1H), 8,20-8,18 (м, 1H), 7,76-7,75 (м, 1H), 7,30-7,26 (м, 2H), 7,06-7,02 (м, 2H), 7,00-6,95 (м, 3H).

Пример 866. 5-(Пиридин-3-илокси)-1H-индол-3-карбальдегид.

Используя способ, аналогично примеру 414, получают указанное в заголовке соединение: ISMS 239 (M+1); $C_{14}H_{10}N_2O_2 \cdot 0,3H_2O$: вычислено: C 69,01; H 4,39; N 11,50; найдено: C 68,91; H 4,16; N 11,39.

Пример 867. 3-(3-Метил-4-нитрофенокси)пиридин.

35% Масляную дисперсию КН (12 г, 11 ммоль) дважды промывают 100 мл гексанов и сушат в вакууме перед охлаждением на ледяной бане. Добавляют 100 мл безводного ДМФ, затем по каплям добавляют раствор 3-гидроксипиридина (10 г, 105 ммоль) в 100 мл ДМФ. Обрабатывают раствором 5-фтор-2-нитротолуола (16,3 г, 105 ммоль) в 50 мл ДМФ с получением темного раствора. Раствор перемешивают при температуре окружающей среды в течение 1 ч, смесь выливают в 1 л насыщенного раствора соли и дважды экстрагируют 200 мл EtOAc. Экстракты объединяют и промывают дважды 500 мл насыщенного раствора соли, сушат над $MgSO_4$ и концентрируют, получая 24 г темного масла. Очистка хроматографией с использованием 20% EtOAc в гексанах дает указанное в заголовке соединение в виде масла: ISMS 231 (M+1); $C_{12}H_{10}N_2O_3$: вычислено: C 62,61; H 4,38; N 12,17; найдено: C 62,63; H 4,58; N 12,06.

Пример 869. 3-Этоксibenзальдегид.

В ДМСО (25 мл) смешивают 3-гидроксибензальдегид 5,6 г (46 ммоль) и 10,7 г 1-иодэтана (69 ммоль) и смесь нагревают до 80°C, обрабатывают порциями 22,4 г карбоната цезия (69 ммоль) и перемешивают. Через 1 ч смесь выливают в 200 мл насыщенного раствора соли и экстрагируют дважды 150 мл диэтилового эфира. Экстракты объединяют и дважды промывают 200 мл насыщенного раствора соли, сушат над $MgSO_4$ и концентрируют в вакууме, получая масло. Очистка хроматографией (SiO_2 ; 2,5% EtOAc в гексанах) дает 5,73 г (38 ммоль; 83%) требуемого соединения в виде масла: 1H -ЯМР ($CDCl_3$) 9,94 (с, 1H), 7,42-7,41 (м, 2H), 7,36-7,35 (м, 1H), 7,16-7,13 (м, 1H), 4,10-4,04 (кв, 2H), 1,64-1,40 (т, 3H).

Пример 870. 3-Пропоксибензальдегид.

Используя способ, аналогично примеру 869, получают указанное в заголовке соединение: $^1\text{H-ЯМР}$ (CDCl_3) 9,95 (с, 1H), 7,43-7,41 (м, 2H), 7,37-7,36 (м, 1H), 7,17-7,14 (м, 1H), 3,98-3,95 (т, 2H), 1,84-1,79 (м, 2H), 1,05-1,02 (т, 3H).

Пример 872. 4-Фенокси-1-метил-2-нитробензол.

В 30 мл CH_2Cl_2 смешивают фенилбороновую кислоту (7,32 г, 60 ммоль), 4-метил-3-нитрофенол (4,5 г, 30 ммоль) и $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (6 г, 30 ммоль) и смесь обрабатывают 6 г порошка молекулярных сит 4 \AA . По каплям добавляют Et_3N (15,18 г, 150 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 8 дней. Смесь разбавляют 100 мл CH_2Cl_2 , фильтруют через целит и концентрируют досуха. Очистка хроматографией с использованием 2% EtOAc в гексанах дает нужный продукт в виде желтого масла.

Пример 873. 6-Фенокси-1H-индол.

В 60 мл безводного ДМФ смешивают 4-фенокси-1-метил-2-нитробензол (6 г, 26,2 ммоль) и диметилацеталь ДМФ (15,6 г, 131 ммоль) и смесь нагревают при 170°C в течение 16 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и концентрируют досуха. Остаток растворяют в 50 мл EtOAc и гидрируют над 2 г 5% Pd/C и водородом в течение 3 ч при атмосферном давлении. Смесь фильтруют через целит и концентрируют до образования масла. Очисткой хроматографией с использованием смеси гексаны/ EtOAc получают рыжеватое-коричневое твердое вещество. ISMS 210 (M+1) $^1\text{H-ЯМР}$ (CDCl_3) 8,08 (шир.с, 1H), 7,61-7,59 (м, 1H), 7,34-7,29 (м, 2H), 7,18-7,17 (м, 1H), 7,18-7,0 (м, 4H), 6,92-6,89 (м, 1H), 6,56-6,54 (м, 1H).

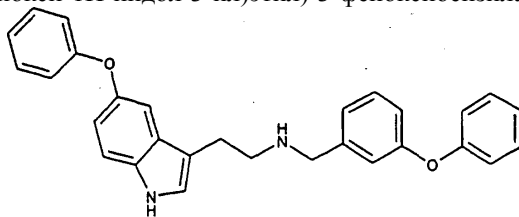
Пример 874. 5-Пиридин-3-ил-1-метил-2-нитробензол.

По способу, аналогично примеру 872, получают указанное в заголовке соединение.

Пример 875. 5-(Пиридин-3-илокси)-1H-индол.

По способу, аналогично примеру 873, получают указанное в заголовке соединение: ISMS 211 (M+1); $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O} \cdot 0,1\text{H}_2\text{O}$: вычислено: C 73,64; H 4,85; N 13,21; найдено: C 73,76; H 4,80; N 13,09.

Пример 877. N-(2-(5-Фенокси-1H-индол-3-ил)этил)-3-феноксибензиламин.

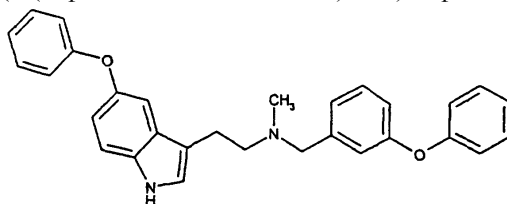


Смешивают 2-(5-фенокси-1H-индол-3-ил)этиламин (0,400 г, 1,59 ммоль), 3-феноксибензальдегид (0,377 г, 1,90 ммоль) и молекулярные сита 4 \AA (0,40 г) и смесь перемешивают в метаноле (15 мл). Через 4 ч молекулярные сита отфильтровывают и промывают несколько раз MeOH . К раствору MeOH добавляют порциями NaNH_4 (61,5 мг, 1,59 ммоль), образовавшуюся смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. MeOH удаляют в вакууме, остаток разбавляют смесью $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{вода}$, экстрагируют CH_2Cl_2 , органические слои объединяют и сушат над Na_2SO_4 . Удаление растворителя в вакууме, очистка остатка на силикагеле ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) дают свободное основание указанного в заголовке соединения. Реакцией свободного основания с щавелевой кислотой получают соль: т.пл. $196-198^\circ\text{C}$. $^1\text{H-ЯМР}$ (300 МГц, DMSO-d_6) 2,95-3,15 (м, 4H), 4,15 (с, 2H), 6,85-7,46 (м, 18H), 11,06 (шир., 1H); МС (электрораспыление) m/e: 435,3 (M+1); HRMS (ES+) вычислено для $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2$ (M+H) 435,2084, найдено 435,2073.

Пример 878. трет-Бутиловый эфир (3-феноксибензил)(2-(5-фенокси-1H-индол-3-ил)этил)карбаминовой кислоты.

Смешивают (3-феноксибензил)(2-(5-фенокси-1H-индол-3-ил)этил)амин (0,96 г, 2,2 ммоль) и NaOH (87,7 мг, 2,2 ммоль), смесь растворяют в ТГФ (10 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 15 мин. Добавляют ди-трет-бутилдикарбонат (0,58 г, 2,64 ммоль) в ТГФ (10 мл) и смесь перемешивают. Спустя 2 ч реакционную смесь разбавляют водой, экстрагируют EtOAc (3 x 15 мл), сушат над Na_2SO_4 . Органический растворитель удаляют в вакууме, получая указанное в заголовке соединение в виде масла: $^1\text{H-ЯМР}$ (300 МГц, CDCl_3) 1,36 (с, 9H), 2,85-2,91 (м, 2H), 3,89-3,65 (м, 2H), 4,26 (с, 1H), 4,39 (с, 1H) 6,83-7,13 (м, 10H), 7,21-7,33 (м, 7H), 8,00 (с, 1H); МС (электрораспыление) m/e 534,9 (M+1).

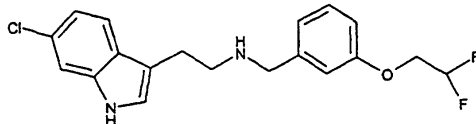
Пример 879. N-Метил-N-(2-(5-фенокси-1H-индол-3-ил)этил)-3-феноксибензиламин.



1,0M раствор LiAlH_4 -ТГФ (5,5 мл, 5,5 ммоль) медленно добавляют к раствору трет-бутилового эфира (3-феноксибензил)(2-(5-фенокси-1H-индол-3-ил)этил)карбаминовой кислоты (0,60 г, 1,12 ммоль) в 10 мл безводного ТГФ. После добавления реакционную смесь кипятят с обратным холодильником. Через 2 ч реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, гасят осторожным добавлением 1,5 мл во-

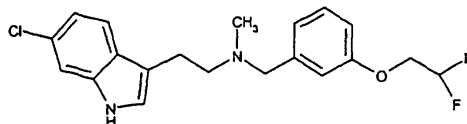
ды с последующим добавлением 2N NaOH (1,0 мл). Суспензию фильтруют и фильтр промывают несколько раз эфиром, органический раствор сушат над Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме. Очистка на силикагеле с использованием $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ в качестве элюента дает свободное основание указанного в заголовке соединения и дальнейшей реакцией его с щавелевой кислотой получают соль: т.пл. 174-175°C; ^1H -ЯМР (250 МГц, DMCO-d_6) 2,51(с, 3H), 3,00-3,13 (м, 4H), 4,15 (с, 2H), 6,81-7,03 (м, 7H), 7,11-7,42 (м, 11H), 11,05 (шир., 1H); МС (электрораспыление) m/e: 449,1 (M+1- $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$).

Пример 880. N-(2-(6-Хлор-1H-индол-3-ил)этил)-(3-(2,2-дифторэтоксид)бензил)амин.



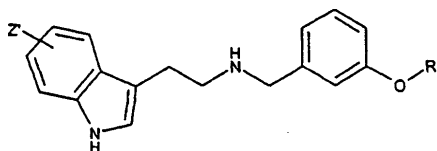
В этаноле (150 мл) смешивают гидрохлорид 2-(6-хлор-1H-индол-3-ил)этиламина (1,0 г, 4,3 ммоль) и этилдиизопропиламин (900 мкл, 5,2 ммоль), перемешивают при комнатной температуре, обрабатывают 3-(2,2-дифторэтоксид)бензальдегидом (856 мг, 4,6 ммоль) и безводным сульфатом натрия (12 г), и нагревают при 78°C на протяжении ночи. Смесь охлаждают до комнатной температуры и фильтруют. Образовавшийся фильтрат обрабатывают боргидридом натрия (488 мг, 12,9 ммоль) и молочно-белую смесь перемешивают при комнатной температуре на протяжении ночи. Растворитель удаляют в вакууме и неочищенное вещество очищают на силикагеле при элюировании 10% метанолом в дихлорметане, получая свободное основание указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла. Часть масла (651 мг, 1,78 ммоль) растворяют в метаноле (15 мл) и обрабатывают гомогенным раствором хлорида аммония (95 мг, 1,78 ммоль) в метаноле (3 мл). Образовавшийся раствор обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин перед удалением растворителя в вакууме с получением не совсем белого твердого вещества. Вещество растирают с диэтиловым эфиром, содержащим несколько капель ацетонитрила. Фильтрование и сушка осадка дают гидрохлорид указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества: т.пл. 131,6-133°C; ^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) 11,15 (шир.с, 1H), 9,50 (шир.с, 2H), 7,57 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,39 (д, 1H, J=2,0 Гц), 7,36 (т, 1H, J=8,2 Гц), 7,32 (шир.с, 1H), 7,26 (д, 1H, J=2,0 Гц), 7,17 (д, 1H, J=7,6 Гц), 7,04 (дд, 1H, J=7,8, 2,2 Гц), 7,01 (дд, 1H, J=8,4, 2,0 Гц), 6,41 (тт, 1H, J=54,4, 3,4 Гц), 4,32 (тд, 2H, J=14,8, 3,6 Гц), 4,14 (шир.с, 2H), 3,11 (шир.с, 4H); МС (ES+) : m/e 365,3 (M+1); CHN (для $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{ClN}_2\text{O}\cdot\text{HCl}\cdot 0,3\text{H}_2\text{O}$) вычислено: С 56,11; Н 5,11; N 6,89; найдено: С 56,03; Н 4,95; N 7,18.

Пример 881. N-Метил-N-(2-(6-хлор-1H-индол-3-ил)этил)-3-(2,2-дифторэтоксид)бензиламин



В дихлорэтаноле (15 мл) смешивают (2-(6-хлор-1H-индол-3-ил)этил)-(3-(2,2-дифторэтоксид)бензил)амин (276 мг, 0,76 ммоль) и формальдегид (55,5 мкл 38% водного раствора, 0,76 ммоль) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 10 мин; двумя порциями на протяжении 10 мин добавляют триацетоксиборгидрид натрия (321 мг, 1,51 ммоль) и смесь перемешивают при комнатной температуре на протяжении ночи перед разбавлением метанолом (10 мл) и гашением одной каплей ледяной уксусной кислоты. Растворитель удаляют в вакууме и неочищенный остаток снова растворяют в метаноле и сразу загружают на колонку SCX 10 г. После тщательной промывки метанолом колонку элюируют 2N аммиаком в метаноле. Элюат концентрируют в вакууме, получая свободное основание указанного в заголовке соединения в виде масла соломенного цвета. Свободное основание (239 мг, 0,64 ммоль) растворяют в метаноле (20 мл) и обрабатывают раствором хлорида аммония (36 мг, 0,67 ммоль) в метаноле (5 мл). Смесь обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин перед удалением растворителя в вакууме, получая гидрохлоридную соль в виде липкого желтого масла. Масло растворяют в 10 мл смеси 1:1 ацетонитрил-вода и лиофилизируют на протяжении ночи, получая пушистое белое твердое вещество, которое растирают с диэтиловым эфиром (10 мл) и ацетонитрилом (2 капли). Фильтрованием и сушкой образовавшегося осадка получают требуемый гидрохлорид в виде белого аморфного твердого вещества: т.пл. 63,8-65,8°C; ^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) 11,10 (шир.с, 1H), 7,52 (д, 1H, J=8,4 Гц) 7,36 (д, 1H, J=2,0 Гц), 7,40-7,26 (м, 2H), 7,22 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,20-7,11 (м, 1H), 7,04 (шир.д, 1H, J=7,6 Гц), 6,96 (дд, 1H, J=8,6, 1,4 Гц), 6,38 (тт, 1H, J=54,4, 3,6, Гц), 4,50-4,02 (шир.м, 2H), 4,30 (тд, 2H, J=14,4, 3,2 Гц), 3,15 (шир.с, 4H), 2,68 (шир.с, 3H); МС (ES+): m/e 378,9 (M+1); CHN (для $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}\cdot\text{HCl}\cdot 0,7\text{H}_2\text{O}$) вычислено: С 56,14; Н 5,51; N 6,55; найдено: С 55,72; Н 5,32; N 7,07.

По способу примера 319 получают следующие соединения, выделенные в виде оксалата за исключением отмеченных случаев:



№	Z'	R ₄	Данные
883	4,7-дифтор	2,2,2-трифторэтил	т.пл. 208,5-210,0°C; ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): 11,79 (шир.с, 1H), 9,21 (шир.с, 2H), 7,39 (т, 1H, J=7,8 Гц), 7,32 (д, 1H, J=2,0 Гц) 7,30 (с, 1H), 7,18 (д, 1H, J=8,0 Гц), 7,11 (дд, 1H, J=2,6, 8,2 Гц), 6,85-6,91 (м, 1H), 6,67-6,73 (м, 1H), 4,77 (кв, 2H, J=8,8 Гц), 4,16 (с, 4H), 3,12-3,16 (м, 4H). МС (APCI): m/e 385,1 (M+1) CHN (для C ₁₉ H ₁₇ F ₅ N ₂ O·1HCl) вычислено: С 54,23, Н 4,31, N 6,66; найдено: С 54,20, Н 4,30, N 6,66.
884	4,5,6,7-тетрафтор	2,2,2-трифторэтил	т.пл. 107,2-108,2°C; ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): 11,92 (шир.с, 1H), 7,32 (с, 2H), 6,95-6,99 (м, 2H), 6,87 (дд, 1H, J=2,4, 8,0 Гц), 4,68 (кв, 2H, J=8,8 Гц), 3,70 (с, 2H), 2,88 (т, 2H, J=7,2 Гц), 2,75 (т, 2H, J=7,2 Гц). МС (ES+): m/e 421,1 (M+1) CHN (для C ₁₉ H ₁₅ F ₇ N ₂ O·1HCl·0,20H ₂ O) вычислено: С 53,83, Н 3,66, N 6,61; найдено: С 53,75, Н 3,33, N 6,54.
885	4,7-дифтор	2,2,3,3-тетрафторпропил	т.пл. 171,8-173,0°C; ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): 11,80 (шир.с, 1H), 9,21 (с, 2H), 7,39 (т, 1H, J=8,0 Гц), 7,30-7,33 (м, 2H), 7,18 (д, 1H, J=7,6 Гц), 7,10 (дд, 1H, J=2,4, 8,0 Гц), 6,85-6,91 (м, 1H), 6,54-6,83 (м, 2H), 4,60 (т, 2H, J=13,6 Гц), 4,16 (с, 2H), 3,16 (с, 4H), МС (APCI): m/e 417,1 (M+1), CHN (для C ₂₀ H ₁₈ F ₆ N ₂ O·1HCl·0,25H ₂ O) вычислено: С 52,53, Н 4,30, N 6,13; найдено: С 52,75, Н 4,24, N 5,76.
886	4,5,6,7-тетрафтор	2,2,3,3-тетрафторпропил	т.пл. 262,5-263,8°C; ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): 12,16 (шир.с, 1H), 9,43 (с, 2H), 7,44 (д, 1H, J=2,0 Гц), 7,34-7,40 (м, 2H), 7,19-7,21 (д, 1H, J=3,6 Гц), 7,08-7,10 (дд, 1H, J=2,0, 8,0 Гц), 6,69 (тт, 1H, J=5,2, 52,0 Гц), 4,59 (т, 2H, J=13,4 Гц), 4,15 (с, 2H), 3,16 (с, 4H). МС (APCI): m/e 453,1 (M+1), CHN (для C ₂₀ H ₁₆ F ₈ N ₂ O·1HCl·0,10H ₂ O) вычислено: С 48,96, Н 3,53, N 5,71; найдено: С 48,74, Н 3,33, N 5,61.

887	7-трифторметил	2,2,2-трифторэтил	т.пл. 173,8-175,6°C. ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): 11,36 (шир.с, 1H), 9,07 (шир.с, 1H), 7,87 (д, 1H, J=7,6 Гц), 7,45 (д, 1H, J=7,6 Гц) 7,38-7,42 (м, 1H), 7,36 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,28-7,29 (м, 2H), 7,16-7,29 (м, 2H) 7,11 (дд, 1H, J=2,0, 8,0 Гц), 4,77 (кв, 2H, J=8,8 Гц), 4,15 (с, 2H), 3,12-3,16 (м, 4H), МС (APCI): m/e 417,1 (M+1), CHN (для C ₂₀ H ₁₈ F ₆ N ₂ O·1HCl·0,20H ₂ O) вычислено: С 52,63, Н 4,28, N 6,14; найдено: С 52,56, Н 4,05, N 5,79.
888	7-трифторметил	2,2,3,3-тетрафторпропил	т.пл. 154,0-155,8°C; ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): 11,35 (шир.с, 1H), 9,51 (шир.с, 2H), 7,91 (д, 1H, J=8,0 Гц), 7,36-7,45 (м, 4H), 7,22 (д, 1H, J=8,0 Гц), 7,17 (т, 1H, J=7,6 Гц), 7,09 (дд, 1H, J=2,2, 8,0 Гц), 6,69 (тт, 1H, J=5,2, 52,0 Гц), 4,60 (т, 2H, J=13,6 Гц), 4,15 (с, 2H), 3,13-3,20 (м, 4H). МС (ES+): m/e 449,0 (M+1), CHN (для C ₂₁ H ₁₉ F ₇ N ₂ O·1HCl·0,10H ₂ O) вычислено: С 51,83, Н 4,18, N 5,76; найдено: С 51,54, Н 3,97, N 5,68.
889	7-нитро	2,2,2-трифторэтил	т.пл. 133,0-134,8°C; ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): 11,81 (с, 1H), 9,46 (шир.с, 2H), 8,14 (д, 1H, J=8,0 Гц), 8,11 (д, 1H, J=8,0 Гц), 7,45 (д, 1H, J=2,0 Гц), 7,39 (т, 1H, J=8,0 Гц), 7,36-7,37 (м, 1H), 7,25 (т, 1H, J=8,0 Гц), 7,21 (д, 1H, J=8,0 Гц), 7,10 (дд, 1H, J=2,0, 8,0 Гц), 4,78 (кв, 2H, J=8,8 Гц), 4,15 (с, 2H), 3,12-3,24 (м, 4H), МС (APCI): m/e 394,1 (M+1). CHN (для C ₁₉ H ₁₈ F ₃ N ₃ O ₃ ·1HCl·0,80H ₂ O) вычислено: С 51,37, Н 4,67, N 9,46; найдено: С 51,02, Н 4,43, N 10,19.
890	7-нитро	2,2,3,3-тетрафторпропил	т.пл. 175,0-176,8°C; ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): 11,81 (шир.с, 1H), 9,32 (шир.с, 2H), 8,13 (д, 1H, J=8,0 Гц), 8,11 (д, 1H, J=8,0 Гц), 7,45 (д, 1H, J=2,0 Гц), 7,39 (т, 1H, J=8,0 Гц), 7,31-7,32 (м, 1H), 7,25 (т, 1H, J=8,0 Гц), 7,20 (д, 1H, J=7,6 Гц), 7,10 (дд, 1H, J=2,4, 8,4 Гц), 6,69 (тт, 1H, J=5,2, 52,0 Гц), 4,60 (т, 2H, J=13,2 Гц), 4,16 (с, 2H), 3,18 (с, 4H), МС (APCI): m/e 426,1 (M+1), CHN (для C ₂₀ H ₁₉ F ₄ N ₃ O ₃ ·1HCl·0,90H ₂ O) вычислено: С 50,25, Н 4,60, N 8,79; найдено: С 49,98, Н 4,38, N 9,47.

Пример 892. 2-(7-Трифторметил-1H-индол-3-ил)этиламин.

В 500 мл круглодонной колбе, снабженной магнитной мешалкой, смешивают (2-трифторметил-фенил)гидразин (5,0 г, 28,4 ммоль) и диметилацеталь 4-аминоасляного альдегида (4,54 г, 34,1 ммоль) и смесь перемешивают. Спустя 5 мин медленно добавляют 1N HCl (200 мл) и реакционную смесь нагревают до 85°C в течение 2 ч с образованием раствора оранжево-красного цвета. Температуру повышают до 100°C в течение 10 мин и смесь охлаждают до комнатной температуры. Реакционную смесь выливают на лед и перемешивают в течение 10 мин с последующим регулированием pH до ~10 гидроксидом аммо-

ния. Смесь экстрагируют метиленхлоридом, органические фазы объединяют, сушат над сульфатом натрия и концентрируют в вакууме, получая темное оранжево-коричневое масло. Очистка на предварительно наполненной колонке с силикагелем, обработанным HMDS, с использованием ступенчатого градиента от 9% до 17% метанола в метиленхлориде дает чистое, указанное в заголовке соединение в виде оранжевого масла: $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMCO-d_6): 11,18 (шир.с, 1H), 7,82 (д, 1H, $J=7,6$ Гц), 7,40 (д, 1H, $J=7,2$ Гц), 7,24 (д, 1H, $J=2,0$ Гц), 7,13 (т, 1H, $J=7,6$ Гц), 2,76-2,83 (м, 4H). МС (APCI): m/e 229,0 (M+1), 212,0 (M-NH₂).

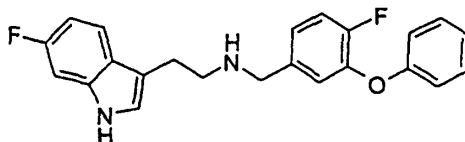
Пример 893. (7-Нитро-1H-индол-3-ил)ацетонитрил.

В 500 мл круглодонной колбе, снабженной магнитной мешалкой, растворяют 7-нитроиндол (4,55 г, 28,1 ммоль) в 130 мл ледяной уксусной кислоты и раствор нагревают до 70°C. Добавляют иодид диметилметиленаммония (соль Эшенмозера) и смесь перемешивают при 70°C. Спустя 45 мин реакционную смесь охлаждают и растворитель удаляют в вакууме, получая неочищенное желтое твердое вещество. Неочищенное вещество обрабатывают 200 мл гидроксида аммония и экстрагируют этилацетатом. Органические фазы объединяют и сушат над сульфатом магния и концентрируют в вакууме, получая промежуточный амин в виде желтого кристаллического твердого вещества. Промежуточный продукт сразу растворяют в 200 мл диметилсульфоксида, обрабатывают метилиодидом (4,55 мл, 56,2 ммоль) и смесь перемешивают на протяжении ночи при комнатной температуре. Добавляют цианид калия (18,30 г, 281 ммоль) и 18-краун-6 (226 мг) и смесь перемешивают при 50°C в течение 25 мин. Образовавшуюся коричнево-желтую суспензию выливают на лед, перемешивают в течение 10 мин, насыщают хлоридом натрия и экстрагируют этилацетатом. Объединенные экстракты промывают один раз водой, два раза насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия и концентрируют в вакууме, получая указанное в заголовке соединение в виде желто-коричневого твердого вещества. Дальнейшая очистка не требуется. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMCO-d_6): 11,92 (шир.с, 1H), 8,14 (д, 1H, $J=8,0$ Гц), 8,12 (д, 1H, $J=8,0$ Гц), 7,53 (д, 1H, $J=2,0$ Гц), 7,31 (т, 1H, $J=8,0$ Гц), 4,16 (с, 2H). МС (ES-): m/e 200,0 (M-1).

Пример 894. 2-(7-Нитро-1H-индол-3-ил)этиламин.

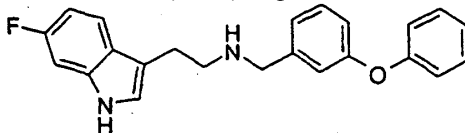
В 500 мл круглодонной колбе, снабженной магнитной мешалкой и вводом для азота, (7-нитро-1H-индол-3-ил)ацетонитрил (5,27 г, 26 ммоль) растворяют в безводном тетрагидрофуране (150 мл). Раствор обрабатывают 1M NH_3 :ТГФ (55 мл, 55 ммоль) и перемешивают при комнатной температуре. Спустя 20 ч реакционную смесь гасят осторожным добавлением по каплям воды (9 мл) и смесь перемешивают до прекращения образования пены и выделения газа. Смесь концентрируют досуха в вакууме, остаток снова растворяют в 1N HCl (300 мл) и экстрагируют этилацетатом. Водную фазу подщелачивают 5N NaOH и экстрагируют этилацетатом. Экстракты в этилацетате объединяют, сушат над сульфатом натрия и концентрируют в вакууме, получая указанное в заголовке соединение в виде оранжево-коричневого твердого вещества: $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMCO-d_6): 11,66 (шир.с, 1H), 8,07 (т, 2H, $J=7,6$ Гц), 7,32 (с, 1H), 7,20 (т, 1H, $J=8,0$ Гц) 2,79-2,83 (м, 4H), МС (APCI): m/e 189,0 (M-NH₂).

Пример 895. N-(2-(6-Фтор-1H-индол-3-ил)этил)-4-фтор-3-феноксипензиламин.



Гидрохлорид указанного в заголовке соединения получают по способу примера 340: т.пл. 173-175°C; МС (m/e): 379 (M+1), 377 (M-1); Вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}\cdot\text{HCl}$: вычислено: С 66,59; Н 5,10; N 6,75. Найдено: С 66,39; Н 5,05; N 6,57.

Пример 896. N-(2-(6-Фтор-1H-индол-3-ил)этил)-3-феноксипензиламин.



Гидрохлорид указанного в заголовке соединения получают по способу примера 340: т.пл. 196-199°C; МС (m/e): 361 (M+1), 359 (M-1); Вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}\cdot\text{HCl}$: вычислено: С 69,60; Н 5,59; N 7,06. Найдено: С 69,23; Н 5,58; N 7,00.

Пример 897. 7-Фтор-1-метил-3-феноксипензол.

Триэтиламин (28,6 мл, 205 ммоль) добавляют по каплям к смеси 2-фтор-5-метилфенола (5,18 г, 41,4 ммоль), ацетата меди(II) (7,46 г, 41,1 ммоль), фенилбороновой кислоты (10,0 г, 82,1 ммоль), порошкообразных молекулярных сит 4 Å (7 г) и метиленхлорида (400 мл). Смесь перемешивают при температуре окружающей среды. Спустя 22 ч смесь фильтруют и фильтрат концентрируют. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (50% метиленхлорид/гексаны), концентрируют и снова очищают хроматографией на силикагеле (100% гексаны), получая 2,4 г (29%) указанного в заголовке соединения: МС (m/e): 202 (M⁺).

Пример 898. 4-Фтор-3-феноксibenзальдегид.

Смешивают 4-фтор-1-метил-3-феноксibenзол (2,43 г, 12,0 ммоль), N-бромсукцинимид (4,92 г, 27,6 ммоль), бензоилпероксид (408 мг, 1,68 ммоль) и тетрахлорид углерода (55 мл). Смесь нагревают при температуре кипения с обратным холодильником в течение 6,5 ч и охлаждают до 0°C в течение 64 ч. Твердые вещества отфильтровывают и фильтрат концентрируют. Остаток растворяют в хлороформе и промывают охлажденным льдом раствором карбоната натрия. Раствор в хлороформе сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в ацетонитриле (50 мл) и добавляют 4-метилморфолин-4-оксид (4,6 г, 39,1 ммоль) и порошкообразные молекулярные сита (200 мг). Смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 20 ч, фильтруют и концентрируют. Очистка хроматографией на силикагеле (5%, 30% этилацетат/гексаны) дает 220 мг (8%) указанного в заголовке соединения: МС (m/e) : 216 (M⁺).

Пример 899. 7-Фтортриптамин.

Смешивают при 0°C литийалюминийгидрид (12,8 г; 336,1 ммоль) и безводный тетрагидрофуран (160 мл). Образовавшуюся смесь, нагретую экзотермической реакцией, охлаждают до 0°C. Добавляют по каплям 7-фтор-3-(2-нитровинил)-1H-индол (11,55 г, 56,0 ммоль) в безводном ТГФ (200 мл). Через 30 мин смесь нагревают до температуры окружающей среды. Спустя 4 ч смесь охлаждают до 0°C и добавляют по каплям насыщенный раствор сульфата натрия (35 мл). Твердое вещество отфильтровывают и промывают ТГФ и этилацетатом. Фильтрат концентрируют и остаток растворяют в метиленхлориде. Осадок отфильтровывают, получая 1,26 г продукта в виде коричневых кристаллов. Фильтрат концентрируют и хроматографируют на силикагеле при элюировании 5%, 7%, 10% 2N аммиака в смеси метанол/метиленхлорид с получением продукта: МС (m/e): 179 (M+1), 177 (M-1); Вычислено для C₁₀H₁₁FN₂: вычислено: С 67,40; Н 6,22; N 15,72. Найдено: С 67,06; Н 6,11; N 15,48.

Пример 900. 3-(2-Нитровинил)-6-метансульфонил-1H-индол.

Смешивают 1-диметиламино-2-нитроэтилен (892,1 мг, 7,68 ммоль) и ТФУ (9,0 мл) и смесь перемешивают до растворения. Добавляют 6-метансульфонил-1H-индол (1,5 г, 7,68 ммоль) и смесь перемешивают при температуре окружающей среды. Спустя 24 ч реакционную смесь выливают в смесь лед/вода, экстрагируют этилацетатом, затем слой этилацетата промывают насыщенным раствором соли и насыщенным бикарбонатом натрия. Смесь фильтруют, осадок промывают и сушат, получая указанное в заголовке соединение в виде желтого порошка: т.пл.>250°C. МС (АСПИ): m/e 267,0 (M+1). Анализ для C₁₁H₁₀N₂O₄S: вычислено: С 49,62; Н 3,79; N 10,52; найдено: С 49,86; Н 3,97; N 10,25.

Пример 901. 3-(2-Нитровинил)-6-бензолсульфонил-1H-индол.

Смешивают 1-диметиламино-2-нитроэтилен (676,9 мг, 5,83 ммоль) и ТФУ (9,0 мл) и смесь перемешивают до растворения. Добавляют 6-бензолсульфонил-1H-индол (1,5 г, 5,83 ммоль) и смесь перемешивают при температуре окружающей среды. Спустя 24 ч реакционную смесь выливают в смесь лед/вода и рН доводят до 8. После перемешивания осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат, получая указанное в заголовке соединение в виде желтого порошка: т.пл. 110°C, разл. МС (АСПИ): m/e 329,0 (M+1). Анализ для C₁₆H₁₂N₂O₄S: вычислено: С 58,53; Н 3,68; N 8,53; найдено: С 58,54; Н 3,83; N 7,85.

Пример 902. Соль щавелевой кислоты (3-феноксibenзил)(2-пиридин-2-илэтил)амин.

Смешивают 2-пиридин-2-илэтиламин (Aldrich, 0,36 мл, 3,0 ммоль), 3-феноксibenзальдегид (Aldrich, 0,58 мл, 3,66 ммоль), молекулярные сита 3 Å (0,5 г) и метанол (30 мл) и смесь кипятят с обратным холодильником в течение 4 ч. Молекулярные сита удаляют фильтрованием. Медленно добавляют боргидрид натрия (0,35 г, 9,0 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре. Спустя 1 ч реакционную смесь концентрируют и остаток растворяют в смеси 1N раствора NaOH и метиленхлорида и смесь экстрагируют метиленхлоридом. Органический экстракт промывают водой, сушат (Na₂SO₄) и концентрируют, получая светло-желтое масло. Получают соль щавелевой кислоты и кристаллизуют из этилацетата, получая белое твердое вещество: т.пл.=183-185°C; МС: ион при 305,2.

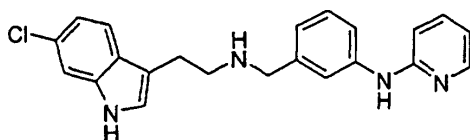
Пример 903. (3-[1,3]-Диоксолан-2-илфенил)пиридин-2-иламин.

Смешивают 2-аминопиридин (8,25 г, 95 ммоль), 2-(3-бромфенил)-[1,3]-диоксолан (13,8 мл, 90 ммоль), трет-бутоксид натрия (12,2 г, 126 ммоль), BINAP (210 мг, 0,62 ммоль), Pd₂(dbu)₃ (630 мг, 0,21 ммоль) и толуол (100 мл) и смесь кипятят с обратным холодильником в течение 48 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, растворяют в эфире и образовавшийся раствор фильтруют и концентрируют. Очистка флэш-хроматографией (гексаны/EtOAc (8,5:1,5) и затем гексаны/EtOAc (7:3)) дает указанное в заголовке соединение в виде желтого масла.

Пример 904. 3-(Пиридин-2-иламино)бензальдегид (3-[1,3]).

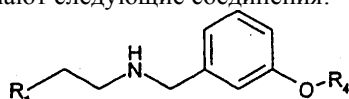
Диоксолан-2-илфенил)пиридин-2-иламин (10,32 г, 42,6 ммоль) растворяют в ТГФ (150 мл). Добавляют концентрированный раствор HCl (37,5 мл) и раствор перемешивают при комнатной температуре на протяжении ночи. Реакционную смесь концентрируют, обрабатывают водой и экстрагируют CH₂Cl₂. Органический экстракт промывают водой, сушат (Na₂SO₄) и концентрируют, получая неочищенный продукт. Очистка флэш-хроматографией (гексаны/ EtOAc (7:3)) дает указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества.

Пример 905. N-(2-(6-Хлор-1H-индол-3-ил)этил)-3-(пиридин-2-иламино)бензиламин.



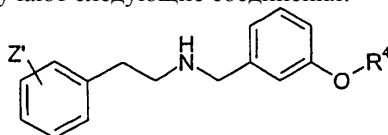
Смешивают 6-хлортриптамин (0,22 г, 1,1 ммоль), 3-(пиридин-2-иламино)бензальдегид (0,22 г, 1,1 ммоль), молекулярные сита 3 Å (0,5 г) и метанол (25 мл) и смесь кипятят с обратным холодильником в течение 4 ч. Молекулярные сита удаляют фильтрованием. Медленно добавляют боргидрид натрия (0,16 г, 3,3 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре. Спустя 1 ч реакционную смесь концентрируют и остаток растворяют в смеси 1N раствора NaOH и метилхлорида и смесь экстрагируют метилхлоридом. Органический экстракт промывают водой, сушат (Na₂SO₄) и концентрируют, получая неочищенный продукт. Очистка флэш-хроматографией (EtOAc/MeOH (9:1) с 2% раствором NH₄OH) дает требуемое соединение в виде бесцветного масла. Получают дигидрохлоридную соль, которую кристаллизуют из EtOAc, получая требуемый продукт: т.пл.=164-166°C; МС: ион при 377,1.

По методике примера 673 получают следующие соединения:



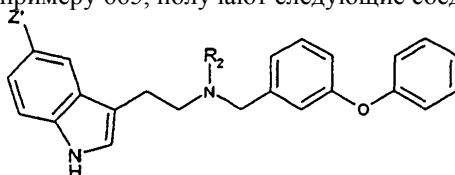
№	R ₁	R ₄	Данные
906	пиридин-2-ил	фенил	Способ ЖХ 3: Rf 2,83 мин при 254/220 нм; m/e 305,0 (M+1)
907	тиен-2-ил	фенил	Способ ЖХ 3: Rf 4,00 мин при 254/220 нм; m/e 3309,9 (M+1)

По методике примера 673 получают следующие соединения:



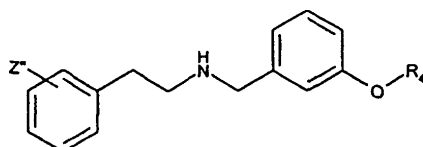
№	Z'	R ₄	Данные
908	3-Br	пропил	Способ ЖХ 3: Rf 4,48 мин при 254/220 нм; m/e 349,9 (M+1)
908a	3-COOCN ₃	фенил	МС=362 (m+1), IR; 1718,51, 1584,26, 1489,84, 1445,78, 1285,67, 1253,07, 1199,51 см ⁻¹

По методике, аналогичной примеру 665, получают следующие соединения:



№	Z'	R ₂	Данные
909	H	изопропил	Способ ЖХ 3: Rf 5,43 мин при 254/220 нм; m/e 385,0 (M+1)
910	метокси	метил	Способ ЖХ 2: Rf 4,86 мин при 254/220 нм; m/e 385,0 (M+1)

По способу примера 221 получают следующие соединения, выделенные в виде малеата, за исключением отмеченных случаев:



№	Z''	R ₄	Данные
911	3-хлор	2-фторбензил	Способ ЖХ 3: Rf 4,61 мин при 254/220 нм; m/e 369,9 (M+1)
912	3-хлор	4-фторбензил	Способ ЖХ 3: Rf 4,62 мин при 254/220 нм; m/e 369,9 (M+1)
913	3-хлор	2,3-дифторбензил	Способ ЖХ 3: Rf 4,76 мин при 254/220 нм; m/e 387,9 (M+1)

Пример 914. 3-Пропоксибензонитрил.

В 2-бутаноне (175 мл) смешивают 3-гидроксibenзонитрил (11,052 г; 92,8 ммоль), *n*-пропилбромид (24,4 г; 198 ммоль) и карбонат калия (38,65 г; 280 ммоль) и смесь нагревают и кипятят с обратным холодильником. Спустя 17 ч смесь охлаждают до комнатной температуры и раствор декантируют и концентрируют на роторном испарителе. Остаток распределяют между диэтиловым эфиром (150 мл) и водой (150 мл), слои разделяют и водный слой экстрагируют диэтиловым эфиром (2 x 100 мл). Органические слои объединяют и промывают водой, 1N NaOH и водой, сушат над MgSO₄ и концентрируют. Остаток перегоняют, получая указанное в заголовке соединение.

Пример 915. Гидрохлорид 3-пропоксибензиламина.

Смешивают 100 мл литийалюминийгидрида (1M в ТГФ) и 50 мл ТГФ и к смеси добавляют по каплям серную кислоту (100%) при 10°C. Смеси дают возможность нагреться до комнатной температуры и смесь перемешивают. Через 1 ч твердые вещества отфильтровывают через диатомовую землю под давлением азота и к прозрачному раствору добавляют по каплям раствор нитрила в 50 мл ТГФ при 0°C. Реакционную смесь оставляют для перемешивания. После перемешивания 1 ч при 0°C реакционной смеси дают возможность нагреться до температуры окружающей среды и перемешивают в течение 2,5 ч. Реакционную смесь охлаждают до 0°C и добавляют по каплям 16 мл раствора 1:1 вода/ТГФ и добавляют по каплям 2M NaOH (60 мл). Образовавшуюся смесь фильтруют, твердые вещества промывают ТГФ (2 x 100 мл), органические слои объединяют, сушат над сульфатом натрия и концентрируют. Остаток растворяют в безводном эфире (250 мл) и подкисляют раствором HCl/диоксан (20 мл 4M раствора). Образовавшееся твердое вещество промывают эфиром, получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

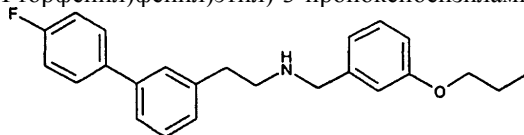
Пример 916. 2-(3-Бромфенил)-N-(3-пропоксибензил)ацетамид.

Смешивают 3-пропоксибензиламин и 50 мл дихлорметана и добавляют по каплям к смеси 3-бромфенилацетилхлорида (4,90 г; 21,0 ммоль) и триэтиламина (3,60 г; 35,9 ммоль) в 250 мл дихлорметана при 0°C. Реакционной смеси дают возможность нагреться до комнатной температуры и перемешивают в течение 18 ч. Реакционную смесь выливают в 100 мл насыщенного раствора соли, слои разделяют и водный слой экстрагируют 100 мл дихлорметана. Органические слои объединяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат (MgSO₄) и концентрируют. Очистка хроматографией на силикагеле с использованием 40% EtOAc в гексанах дает указанное в заголовке соединение.

Пример 917. 2-(4'-Фторбифенил-3-ил)-N-(3-пропоксибензил)ацетамид.

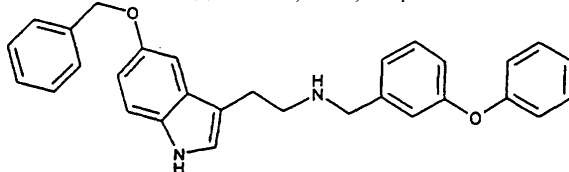
В NMP (3 мл) смешивают бромамид (0,365 г; 1,008 ммоль), 4-фторфенилбороновую кислоту (0,175 г; 1,25 ммоль), фторид цезия (0,360 г; 2,37 ммоль) и дихлор(бистрифенилфосфин)палладий(II) (0,062 г; 0,088 ммоль) и смесь нагревают при 104°C. Спустя 13,3 ч смесь охлаждают до температуры окружающей среды и разбавляют 40 мл каждого из дихлорметана и воды. Слои разделяют и водный слой экстрагируют дихлорметаном (2 x 20 мл). Органические слои объединяют, промывают четырьмя порциями по 10 мл насыщенного раствора соли, сушат (MgSO₄) и концентрируют. Очистка хроматографией на силикагеле с использованием 40% EtOAc в гексанах дает указанное в заголовке соединение.

Пример 918. N-(2-(3-(4-Фторфенил)фенил)этил)-3-пропоксибензиламин.



Смешивают 2-(4'-Фторбифенил-3-ил)-N-(3-пропоксибензил) ацетамид и 15 мл ТГФ и в смесь добавляют по каплям при 0°C раствор BH₃-SMe₂ (2M в ТГФ). Реакционной смеси дают возможность нагреться до температуры окружающей среды и смесь перемешивают. Спустя 5 ч осторожно добавляют этанол (1 мл) и смесь концентрируют. Остаток растворяют в этаноле (2 мл), кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч и концентрируют. Очистка дает указанное в заголовке соединение в виде рыжеватого-коричневого твердого вещества. Амин растворяют в 10 мл смеси 1:1 дихлорметан/метанол и добавляют 600 мг гидрохлорида поливинилпиридина. Смесь встряхивают в течение 4 ч, полимер отфильтровывают и остаток концентрируют и промывают эфиром, получая указанное в заголовке соединение в виде гидрохлорида: MS (ES⁺): m/e 364 (M+1).

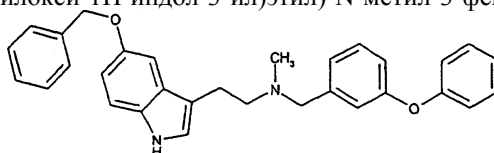
Пример 919. N-(2-(5-Бензилокси-1H-индол-3-ил)этил)-3-феноксибензиламин.



Смешивают 5-бензилокситриптамин (1,23 г, 4,6 ммоль), 3-феноксибензальдегид (97%, 1,09 г, 5,53 ммоль) и молекулярные сита 4 Å (1,0 г) и смесь перемешивают в метаноле (15 мл) в течение 4 ч. Молекулярные сита отделяют фильтрованием и промывают несколько раз MeOH. К раствору в MeOH добав-

ляют порциями NaBH_4 (174 мг, 4,60 ммоль), образовавшуюся смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. MeOH удаляют в вакууме, остаток разбавляют смесью $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{вода}$, экстрагируют CH_2Cl_2 , органические слои объединяют, сушат над Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме. Очистка хроматографией на силикагеле ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) дает свободное основание. Смешиванием свободного основания с щавелевой кислотой получают соль: $^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6): 2,95-3,15 (м, 4H), 3,93 (с, 2H), 4,10 (шир., 1H), 5,05 (с, 2H), 6,85 (м, 18P), 10,67 (шир., 1H); MS (электрораспыление) m/e 449,2 (M+1).

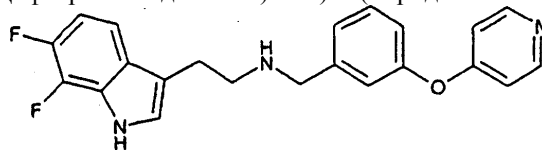
Пример 921. N-(2-(5-Бензилокси-1H-индол-3-ил)этил)-N-метил-3-феноксипензиламин.



Смешивают N-(2-(5-бензилокси-1H-индол-3-ил)этил)-3-феноксипензиламин (1,61 г, 3,59 ммоль) и NaOH (143,6 мг, 3,59-1,75 ммоль), смесь растворяют в ТГФ (25 мл) и перемешивают при комнатной температуре. Спустя 15 мин добавляют ди-трет-бутилкарбонат (1,57 г, 7,18 ммоль) в ТГФ (20 мл) и кипятят с обратным холодильником в течение 4 ч. Растворитель удаляют, остаток разбавляют водой, экстрагируют CH_2Cl_2 (3 x 15 мл), сушат над Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме с получением коричневого масла. Неочищенный продукт используют непосредственно на следующей стадии без очистки.

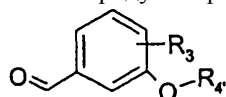
Смешивают 1,0M раствор LiAlH_4 -ТГФ (13,4 мл, 13,4 ммоль) и трет-бутиловый эфир (3-феноксипензил)-(2-(5-бензилокси-1H-индол-3-ил)этил)карбаминовой кислоты (1,83 г, 3,34 ммоль) и медленно добавляют 15 мл ТГФ. После добавления реакцию смесь кипятят с обратным холодильником. Спустя 4,5 ч смесь охлаждают до комнатной температуры. Реакционную смесь гасят осторожным добавлением воды (1,5 мл), затем 10% NaOH . Суспензию фильтруют и осадок промывают эфиром несколько раз. Органический раствор сушат над Na_2SO_4 и концентрируют удалением растворителя в вакууме. Очистка хроматографией на силикагеле с использованием $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ в качестве элюента дает свободное основание: $^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, CDCl_3) 2,35 (с, 3H), 2,69-2,74 (м, 2H), 2,91-2,96 (м, 2H), 3,65 (с, 2H), 5,07 (с, 2H), 6,90-7,53 (м, 18H), 7,80 (с, 1H). Данное соединение подвергают далее взаимодействию с щавелевой кислотой с образованием соли.

Пример 922. N-(2-(6,7-Дифтор-1H-индол-3-ил)этил)-3-(пиридин-4-илокси)бензиламин.



Смешивают 6,7-дифтортриптамин (0,285 г, 1,450 ммоль), 3-пиридин-4-илоксибензальдегид (0,303 г, 1,52 ммоль, 1,05 экв.) и молекулярные сита 4 Å (0,30 г) и смесь перемешивают в метаноле (12 мл). Спустя 4 ч молекулярные сита отфильтровывают и промывают несколько раз MeOH . К этому раствору в MeOH порциями добавляют NaBH_4 (55,0 мг, 1,45 ммоль) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. MeOH удаляют в вакууме, остаток разбавляют смесью $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{вода}$, экстрагируют CH_2Cl_2 , органические слои объединяют, сушат над Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме. Очистка флэш-хроматографией на силикагеле ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) дает свободное основание, которое превращают в гидрохлоридную соль: $^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6): 3,13 (с, 4H), 4,20 (с, 2H), 6,85-7,55 (м, 10H), 8,47-8,50 (м, 1H), 9,58 (шир., 1H), 11,57 (шир., 1H); MS (электрораспыление) m/e : 380,2 (M+1-HCl), 378,3 (M-1-HCl).

Настоящее изобретение предлагает новые промежуточные продукты соединений формулы I. Настоящее изобретение предлагает промежуточные продукты формулы III:



в которой

R_3 выбран из группы, состоящей из водорода, фтора и метила;

R_4 представляет фторированный C_2 - C_4 алкил.

Настоящее изобретение предлагает также новые кристаллические формы соединений формулы I. Так, например, гидрохлорид N-(2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил)-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина можно получить кристаллизацией в регулируемых условиях с образованием новых кристаллических форм. Предполагается, что кристаллизация из раствора и способы образования суспензии входят в объем настоящего способа. На практике на форму полученного гидрохлорида N-(2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил)-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина могут влиять несколько факторов, в том числе температура и состав растворителя. Хотя точные условия, в которых образуется кристаллический гидрохлорид N-(2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил)-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина, можно определить эмпирически, единственно возможным является разработка ряда способов, которые, как было обнаружено, являются подходящими на практике. Предпочтительную полиморфную форму гидрохлорида N-(2-(6-

фтор-1Н-индол-3-ил)этил)-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина можно получить кристаллизацией из диэтилового эфира или диспергированием в диэтиловом эфире. Другую предпочтительную полиморфную форму гидрохлорида N-(2-(6-фтор-1Н-индол-3-ил)этил)-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина можно получить кристаллизацией из водного дихлорметана, водного ацетона, этилацетата, смеси этилацетат/циклогексан, этилацетат/гексан, этилацетат/гептан, ацетон/циклогексан, изопропанол/гексаны, ацетонитрила, смеси ацетонитрил/толуол, н-пропанол/изоамилацетат/гексан, изопропилацетат/диэтиловый эфир, метил-трет-бутиловый эфир/ацетон, воды, смеси вода/ацетон, вода/диэтиловый эфир.

Кристаллический N-(2-(6-фтор-1Н-индол-3-ил)этил)-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламин можно получить непосредственно кристаллизацией в регулируемых условиях. Новые кристаллические формы настоящего изобретения можно также получить растворением N-(2-(6-фтор-1Н-индол-3-ил)этил)-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина в растворителе и затем образованием гидрохлоридной соли добавлением раствора, содержащего хлористо-водородную кислоту, и кристаллизацией при регулировании температуры.

Для получения характеристик кристаллических форм органических соединений пригодными являются несколько методов. Например, методы включают дифференциальную сканирующую калориметрию, ЯМР-спектроскопию в твердом состоянии, инфракрасную спектроскопию и порошковую дифракцию рентгеновских лучей. Среди указанных методов порошковая дифракция рентгеновских лучей и ЯМР-спектроскопия в твердом состоянии являются очень полезными для идентификации кристаллических форм и выявления между ними различий.

Анализ порошковой дифракцией рентгеновских лучей проводят различными способами, известными специалисту в данной области. Данные методы можно варьировать для повышения чувствительности способов получения образца с использованием более интенсивного излучения, меньших шагов сканирования и более медленных скоростей сканирования. Одним способом является следующий. Либо после грубого размола образца пестиком в агатовой ступке, либо без размола, образец загружают в держатель образца для измерения порошковой дифракции рентгеновских лучей. Порошковые рентгенограммы получают с использованием рентгеновского порошкового дифрактометра Siemens D5000, снабженного источником CuK_α ($\lambda=1,54056\text{\AA}$) при 50 кВ и 40 мА, с использованием размера щели дивергенции 1 мм, щели приемника 1 мм и щели детектора 0,1 мм. Образцы можно сканировать между 4° и 35° (2θ) с шагом $0,02^\circ$ и максимальной скоростью сканирования 3 с/шаг. Данные получают с использованием твердотельного кремниевого-литиевого детектора Kevex. В оптимальном случае кремниевый стандарт используют, как обычно, для контроля настройки прибора.

В области кристаллографии хорошо известно, что для любой данной кристаллической формы относительные интенсивности и ширина пиков дифракции могут изменяться из-за ряда факторов, включающих влияния предпочтительной ориентации и/или размера частицы. Когда влияния предпочтительной ориентации и/или размера частицы имеют место, интенсивности пика могут изменяться, но положения характеристических пиков полиморфа являются неизменными. См., например, The United States Pharmacopoeia #24, National Formulary #19, pages 1843-1844, 2000.

Для минимизации интенсивности пика можно использовать размалывание. Однако, если размалывание значительно изменяет дифрактограмму или изменяет кристаллическое состояние образца, тогда нужно использовать дифрактограмму неразмолотого образца. Размол проводят в небольшой агатовой ступке с пестиком. Ступку придерживают во время размола и на пестик слегка надавливают.

Таким образом, должным образом полученный образец кристаллического соединения формулы I можно характеризовать одной или несколькими величинами 2θ в рентгенограмме, полученной, как описано выше.

Кристаллические соединения формулы I можно также характеризовать ЯМР-спектроскопией в твердом состоянии. Химические сдвиги ^{13}C в твердом состоянии отражают не только молекулярную структуру, но также электронное окружение молекулы в кристалле.

ЯМР(^{13}C)-анализ в твердом состоянии можно проводить с использованием ^{13}C -кросс-поляризации/вращения под магическим углом (CP/MAS). ЯМР-спектры (ЯМР в твердом состоянии или SSЯМР) получают с использованием спектрометра Varian Unity 400 МГц, работающего при углеродной частоте 100,580 МГц, снабженного приставкой для полностью твердых веществ и датчика Varian 7 мм VT CP/MAS. Параметры регистрации легко устанавливаются, и в типичном случае они включают длительность 90° протонного импульса r.f. 4,0 мкс, время контактирования 1,0 мс, интервал между повторными импульсами 5 с, MAS-частоту 7,0 кГц, спектральный диапазон 50 кГц и время сбора данных 50 мс. Химические сдвиги обычно представлены по отношению к метильной группе внутреннего гексаметилбензола, то есть посредством замены образца гексаметилбензолом.

Таким образом, кристаллические соединения формулы I можно характеризовать одним или несколькими резонансами в ^{13}C ядерных магнитных спектрах в твердом состоянии, полученных, как описано выше.

Соединения настоящего изобретения могут быть введены отдельно или в форме фармацевтической композиции, то есть в сочетании с фармацевтически приемлемыми носителями или эксципиентами. Со-

единения настоящего изобретения, хотя они эффективны сами, могут быть изготовлены и введены в форме их фармацевтически приемлемых солей для целей повышения стабильности, удобства, растворимости и тому подобное. На практике соединения формул I и II обычно вводят в форме фармацевтических композиций, то есть в смеси с фармацевтически приемлемыми носителями или разбавителями.

Таким образом, настоящее изобретение предлагает фармацевтические композиции, включающие соединение формулы I или II и фармацевтически приемлемый разбавитель.

Соединения формул I и II могут быть введены различными путями. При результативном лечении пациента, пораженного описанными в настоящем изобретении нарушениями, соединение формулы I или II может быть введено в любой форме или способом, который делает соединение биологически доступным в эффективном количестве, в том числе пероральным и парентеральными путями. Например, соединения формул I и II можно ввести перорально, ингаляцией, подкожно, внутримышечно, внутривенно, чрескожно, интраназально, ректально, в глаза, местно, сублингвально, трансбуккально и тому подобное. Пероральное введение обычно предпочтительно для лечения описанных в настоящем изобретении нарушений.

Специалист в области получения готовых препаративных форм может легко выбрать правильную форму и способ введения в зависимости от конкретных характеристик выбранного соединения, подвергаемого лечению нарушения или состояния, стадии развития нарушения или состояния, растворимости и химических свойств выбранного соединения, выбранного пути введения и других уместных обстоятельств, рассматриваемых в стандартной фармацевтической практике (Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Co. (1990)).

Фармацевтические композиции получают способом, хорошо известным на фармацевтической практике. Носитель или эксципиент может быть твердым, полутвердым или жидким веществом, который может служить в качестве наполнителя или среды для активного ингредиента. Подходящие носители или эксципиенты хорошо известны в данной области. Фармацевтическая композиция может быть приспособлена для перорального, ингаляционного, парентерального или местного использования, ее можно ввести пациенту в форме таблеток, капсул, аэрозолей, лекарственных форм для ингаляции, суппозиторий, растворов, суспензий или тому подобное.

Соединения настоящего изобретения могут быть введены перорально, например, с инертным разбавителем или в форме капсул или композиций, спрессованных в таблетки. Для цели перорального терапевтического введения соединения могут быть включены с эксципиентами и использованы в форме таблеток, пастилок, капсул, эликсиров, суспензий, сиропов, облаток, жевательных резинок и тому подобное. Такие препараты должны содержать, по меньшей мере, 4% соединения настоящего изобретения, активного ингредиента, но количество его может варьировать в зависимости от конкретной формы и может в подходящем случае быть в количестве между 4% и приблизительно 70 мас.% единицы лекарственного средства. Количество соединения, присутствующего в композициях, является таким, чтобы могла быть получена подходящая доза. Предпочтительные композиции и препараты по настоящему изобретению могут быть определены специалистом в данной области.

Таблетки, пилюли, капсулы, пастилки и тому подобное могут содержать также один или несколько следующих вспомогательных средств: связующие, такие как микрокристаллическая целлюлоза, трагакантовая камедь или желатин; эксципиенты, такие как крахмал или лактоза; дезинтегрирующие агенты, такие как альгиновая кислота, примогель, кукурузный крахмал и тому подобное; смазывающие вещества, такие как стеарат магния или стеротекс; агенты, повышающие скольжение, такие как коллоидальный диоксид кремния, могут быть добавлены подслащивающие агенты, такие как сахароза или сахарин, или корригент, такой как мята перечная, метилсалицилат или апельсиновый корригент. Когда единичной дозированной формой является капсула, она может содержать кроме материалов указанного выше типа, жидкий носитель, такой как полиэтиленгликоль или жирное масло. Другие единичные дозированные формы могут содержать другие различные материалы, которые модифицируют физическую форму единичной дозы, например, покрытия. Так, таблетки или пилюли могут быть покрыты сахаром, шеллаком или другими агентами покрытия. Сироп может содержать, кроме настоящих соединений, сахарозу в качестве подслащивающего агента и некоторые консерванты, красители и окрашивающие агенты и корригенты. Материалы, используемые при получении указанных различных композиций, должны быть фармацевтически чистыми и нетоксичными в используемых количествах.

Для цели парентерального терапевтического введения соединения настоящего изобретения могут быть включены в раствор или суспензию. Такие препараты в типичном случае содержат, по меньшей мере 0,1% соединения изобретения, но содержание соединения может варьировать между 0,1 и приблизительно 90 мас.% препарата. Количество соединения формулы I или II, присутствующего в таких композициях, является таким, чтобы можно было получить подходящую дозу. Растворы или суспензии могут включать также один или несколько следующих вспомогательных агентов: стерильные разбавители, такие как вода для инъекции, солевой раствор, жирные масла, полиэтиленгликоли, глицерин, пропиленгликоль или другие синтетические растворители; антибактериальные агенты, такие как бензиловый эфир или метилпарабен; антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или бисульфит натрия, хелатирующие агенты, такие как этилендиаминтетрауксусная кислота; буферы, такие как ацетаты, цитраты или

фосфаты, и агенты для регулирования тоничности, такие как хлорид натрия или декстроза. Парентеральный препарат может быть заключен в ампулы, имеющиеся в распоряжении шприцы или пузырьки для нескольких доз, изготовленные из стекла или пластика. Предпочтительные композиции и препараты могут быть определены специалистом в данной области.

Соединения настоящего изобретения могут также быть введены местно и, когда их вводят таким образом, носитель может в подходящем случае включать раствор, мазь или гелевую основу. Основа, например, может включать одно или несколько следующих веществ: вазелин, ланолин, полиэтиленгликоли, пчелиный воск, минеральное масло, разбавители, такие как вода и спирт, и эмульгаторы и стабилизаторы. Местные готовые препаративные формы имеют концентрацию соединения формулы I или II или его фармацевтической соли приблизительно от 0,1 до приблизительно 10% мас./об. (масса на объемную единицу).

Соединения формул I и II являются антагонистами 5-HT₆-рецепторов. Такой антагонизм можно идентифицировать приведенными ниже методами.

Пример А. Анализ связывания 5-HT₆.

Используемый буфер для анализа содержит 50 мМ Трис-НСl, рН 7,4, 120 мМ NaCl, 5 мМ KCl, 5 мМ MgCl₂, 1 мМ EDTA. Используемым лигандом является ³H-LSD из New England Nuclear Cat. # NET 638-75,9, Ки/ммоль. Использовались мембраны из Receptor Biology, Cat. № RB-HS6. Они являются мембранами из клеток НЕК-293, экспрессирующих 5HT₆-рецептор человека. Тестируемые соединения получают в виде 10 мМ исходных растворов в 100% ДМСО. Их разводят до 1 мМ в 100% ДМСО добавлением 180 мкл ДМСО к 20 мкл исходного раствора в 96-луночных планшетах с использованием многоканального пипеттора. 1 мМ исходные растворы затем разводят для получения диапазона концентраций с 11 точками от 125 мкМ до 1,25 нМ в приростах 1/2 log с использованием 10% ДМСО в качестве разбавителя. Это делают с использованием робота-манипулятора TECAN. Конечная концентрация ДМСО на данной стадии составляет 21,25%.

Радиолиганд разводят в буфере для анализа для получения 125 нМ раствора и каждую пробирку мембран разводят до 92 мл в буфере для анализа. Конечный объем для анализа составляет 250 мкл, состоящий из 210 мкл разведенных мембран, 20 мкл соединения или 21,25% ДМСО для общего связывания и 20 мкл разведенного радиолиганда. Соединения переносят из планшетов разведения лекарственного средства в 96-луночные планшеты для анализа Corning с использованием 96-луночного пипеттора Multitek. Радиолиганд и мембраны добавляют к планшетам для анализа с использованием многоканальных пипетторов. Неспецифическое связывание определяют в лунках, имеющих конечную концентрацию серотонина 10 мкМ. В конечном объеме для анализа содержание радиолиганда составляет 10 нМ и содержание мембранного белка составляет приблизительно 25 мкг/лунка. Диапазон конечных концентраций лекарственного средства в 1/2 log составляет от 10 мкМ до 0,1 нМ. Конечным содержанием ДМСО в анализе является 1,7%.

После добавления лекарственного средства, мембран и лиганда планшеты инкубируют в течение одного часа при комнатной температуре. В течение этого времени 96-луночные планшеты с фильтром Millipore (MAFBN0B50) встряхивают в течение, по меньшей мере 30 мин с 200 мкл 0,5% полиэтиленмина на лунку.

0,5% PEI удаляют из лунок планшета с фильтрами с использованием аспиратора TiterTek MAP и 200 мкл смеси инкубации переносят из планшета инкубации в планшет с фильтром после смешивания. Такой перенос проводят с использованием пипеттора Multitek с 96 кончиками. После переноса в планшет с фильтром планшеты экстрагируют и промывают дважды 220 мкл (на лунку) холодного буфера на MAP-аспиратор. У фильтровальных планшетов удаляют донные крышки и на лунку добавляют 100 мкл сцинтилляционной жидкости microscint 20 с использованием многоканального пипеттора. Планшеты помещают в подходящие держатели и оставляют при комнатной температуре на три часа и считывают на ³H либо в счетчике Wallac Microbeta, либо на Packard Topcount.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение предлагает способы лечения нарушений, ассоциированных с 5-HT₆-рецептором, включающие введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы I. Таким образом, настоящее изобретение рассматривает различные описанные нарушения, которые можно лечить, как указано в данном описании, и другие нарушения, которые можно лечить такими антагонистами, что определяется специалистом в данной области.

В частности, вследствие их способности создавать антагонизм HT₆-рецептору, очевидно, что соединения настоящего изобретения являются полезными для лечения познавательных нарушений, то есть нарушений, включающих познавательные дефициты. Некоторые нарушения, которые можно лечить антагонистами HT₆, являются известными в соответствии с установленными и принятыми классификациями, в то время как другие являются неизвестными.

Некоторые из нарушений, которые можно лечить по настоящему изобретению, не являются хорошо распределенными по категориям и классифицированными, поскольку познавательная способность является усложненным и иногда слабо определенным феноменом. Однако широко признано, что познавательная способность включает различные «домены». Эти домены включают кратковременную память, долговременную память, рабочую память, исполнительную функцию и внимание.

Хотя многие из нарушений, которые можно лечить по настоящему изобретению, не являются равнозначно описанными и классифицированными в настоящей области, понятно, что соединения настоящего изобретения являются полезными для лечения нарушений, характеризующихся дефицитом в любом из перечисленных выше познавательных доменов или в других аспектах познавательной способности. Таким образом, подразумевается, что термин «познавательные нарушения» включают любое нарушение, характеризующееся дефицитом в одном или нескольких познавательных доменах, включающих, но не ограничивающихся ими, кратковременную память, долговременную память, рабочую память, исполнительную функцию и внимание.

Одним познавательным нарушением, которое можно лечить настоящим изобретением, является связанное с возрастом снижение познавательной способности. Данное нарушение хорошо еще не определено, но включает снижение в познавательных доменах, особенно, доменов памяти и внимания, которые сопровождают старение. Другим нарушением является умеренная познавательная недостаточность. И в этом случае, указанное нарушение хорошо не определено в данной области, но включает снижение в познавательных доменах и, как считается, представляет группу пациентов, основная часть которых имеет начинающуюся болезнь Альцгеймера. Кроме того, большое число инсультов, включая удар, ишемия, гипоксия, воспаление и инфекционные процессы могут приводить к познавательным дефицитам как осложнению, которое можно лечить по настоящему изобретению.

Когда нарушения, которые можно лечить антагонистами 5-HT_6 , являются в настоящее время известными по установленным и принятым классификациям, такие классификации можно найти в различных источниках. Например, в настоящее время в четвертом издании the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-IV™ (1994, American Psychiatric Association, Washington, D.C.) предложен способ диагностики для идентификации многих описанных в данном описании нарушений. Кроме того, в the International Classification of Diseases, Tenth Revision (ICD-10) предложены классификации для многих описанных в настоящем изобретении нарушений. Для специалиста в данной области должно быть очевидно, что имеются альтернативные номенклатуры, нозологии и системы классификации для описанных в настоящем изобретении нарушений, включающих нарушения, не описанные достаточно хорошо в данной области, и нарушения, описанные в DMS-IV и ICD-10, и что терминология и системы классификации развиваются с развитием медицинской науки.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение предлагает способы лечения нарушений, выбранных из группы, состоящей из связанного с возрастом познавательного нарушения, умеренной познавательной недостаточности, нарушений настроения (в том числе депрессии, мании, биполярных расстройств), психозов (особенно, шизофрении), тревоги (особенно включая генерализованное тревожное нарушение, паническое нарушение и навязчивое компульсивное нарушение), идиопатической и индуцированной лекарством болезни Паркинсона, эпилепсии, судорог, мигрени (в том числе головной боли типа мигрени), синдрома отмены вещества (в том числе таких веществ, как опиаты, никотин, табачные продукты, алкоголь, бензодиазепины, кокаин, седативные средства, снотворные средства и т.д.), нарушений сна (в том числе нарколепсии), дефицита внимания/расстройства, выражающегося в гиперактивности, кондуктивного нарушения, нарушений способности к обучению, деменции (в том числе болезни Альцгеймера и СПИД-индуцированной деменции), хореи Хантингтона, познавательного дефицита после хирургической операции на сердце с шунтированием и трансплантации, удара, церебральной ишемии, травмы спинного мозга, травмы головы, перинатальной гипоксии, остановки сердца и гипогликемического нейронного повреждения, васкулярной деменции, полиинфарктной деменции, бокового амиотрофического склероза и рассеянного склероза, включающие введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы I или II. То есть настоящее изобретение предлагает применение соединения формул I или II или его фармацевтической композиции для лечения нарушений, ассоциированных с 5-HT_6 -рецептором.

Известно, что термины «лечение» и «терапия» предназначаются для включения улучшения в состоянии познавательного дефицита, связанного с каждым из описанных в настоящем изобретении нарушений, ассоциированных с 5-HT_6 -рецептором. Кроме того, известно также, что специалист в данной области может воздействовать на нарушения лечением пациента, пораженного в настоящее время нарушениями, или профилактическим лечением пациента, который, как считают, является восприимчивым к таким нарушениям, эффективным количеством соединения формулы I. Таким образом, термины «лечение» и «терапия» предназначаются для обозначения всех способов, в которых может быть замедление, прерывание, задержка, регулирование или остановка развития описанных в настоящем изобретении нарушений, но не обязательно обозначают общее устранение всех симптомов, и предназначается для включения профилактического лечения таких нарушений. Настоящее изобретение конкретно включает, например, лечение познавательных дефицитов, ассоциированных с шизофренией, ударом, болезнью Альцгеймера и другими описанными в настоящем изобретении нарушениями. Таким образом, очевидно, что настоящее изобретение включает дополнительное лечение описанных в настоящем изобретении нарушений. Более конкретно, соединения формул I и II пригодны для лечения познавательных нарушений в комбинации с широким числом терапевтических агентов, особенно, в комбинации с АМРА-потенцирующими средствами; с типичными и атипичными антипсихотическими средствами, включая

оланзапин; с различными агентами, такими как агонисты mGluR, с антагонистами NMDA, с ингибиторами IL 1-6 и тому подобное; с холинергическими средствами, включая ингибиторы холинэстеразы, такие как такрин и донепезил, и соединениями, которые ингибируют процессинг амилоидного белка, включая ингибиторы процессинга амилоидного белка-предшественника и антитела, направленные против амилоидных белков; с антидепрессантами, включая SSRI, и с анксиолитическими агентами и т.д. Считается, что вышеуказанные комбинации являются синергически полезными, обеспечивающими эффективность при дозах, которые являются небольшой частью доз, требуемых для обеспечения такого же действия с индивидуальными компонентами.

Используемый в данном описании термин «пациент» относится к теплокровному животному, такому как млекопитающее, которое поражено одним или несколькими нарушениями, ассоциированными с 5-HT₆-рецептором. Понятно, что морские свинки, собаки, кошки, крысы, мыши, лошади, овцы, свиньи и люди являются примерами животных, охватываемых значением данного термина.

Используемый в данном описании термин «эффективное количество» соединения формулы I или II относится к количеству, то есть дозе, которая является эффективной при лечении описанных в настоящем изобретении нарушений.

Эффективное количество может быть легко определено обслуживающим пациента диагностом, как специалистом в данной области, посредством использования общепринятых способов и исследованием результатов, полученных в аналогичных случаях. При определении эффективного количества, дозы соединения формулы I, обслуживающий пациента диагност рассматривает ряд факторов, включающих, но не ограничивающихся ими, соединение формулы I или II, которое нужно ввести, совместно применяемые другие терапии, если их применяют; вид животного, его размер, возраст, общее состояние здоровья; конкретное нарушение; степень поражения или тяжесть нарушения; реакцию отдельного пациента; способ введения, характеристики биологической доступности введенного препарата; выбранную схему введения лекарственного средства; использование другой сопутствующей лекарственной терапии и другие, относящиеся к данному случаю обстоятельства.

Предполагается, что эффективное количество соединения формулы I или II будет варьировать приблизительно от 0,1 миллиграмма на килограмм массы тела в день (мкг/день) до приблизительно 100 мг/кг/день. Специалист в данной области может определить предпочтительные количества.

Среди нарушений, которые лечат по настоящему изобретению, некоторые нарушения являются особенно предпочтительными.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения познавательных нарушений, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы I.

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения болезни Альцгеймера, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы I.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения шизофрении, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы I.

В четвертом издании the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV™) (1994, American Psychiatric Association, Washington, D.C.) предложен способ диагностики нарушений, включающих шизофрению и относящиеся к ней расстройства, все из которых, как очевидно, конкретно включены в объем данного изобретения.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения мигрени, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы 1 или 2 или его фармацевтической композиции.

В одном из доступных источников способов диагностики (Dorland's Medical Dictionary 23rd Ed., 1982, W.B. Saunders Company, Philadelphia, PA) мигрень определяют как симптомный комплекс периодических головных болей, обычно временных и односторонних, часто с раздражительностью, тошнотой, рвотой, констипацией или диареей и светобоязнью. Используемый в данном описании термин «мигрень» включает такие периодические головные боли, как временные, так и односторонние, ассоциированные с ними раздражительность, тошноту, рвоту, констипации или диарею и светобоязнь и другие ассоциированные с ними симптомы. Специалист в данной области должен знать, что имеются альтернативные номенклатуры, нозологии и системы классификации для неврологических и психиатрических нарушений, включая мигрень, и что эти системы развиваются с развитием медицинской науки.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения предлагается способ лечения нарушений типа тревоги, включающих генерализованное тревожное нарушение, паническое нарушение и навязчивое компульсивное нарушение, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы I.

В настоящее время в четвертом издании the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV™) (1994, American Psychiatric Association, Washington, D.C.) предложен способ диагностики нарушений, включающих тревогу и относящиеся к ней расстройства. Они включают паническое нару-

шение с агорафобией или без нее, агорафобию без истории болезни с паническим нарушением, специфическую фобию, социальную фобию, навязчивое компульсивное нарушение, посттравматическое стрессовое нарушение, острое стрессовое нарушение, генерализованное тревожное нарушение, тревожное нарушение вследствие общего медицинского состояния, индуцированное веществом тревожное состояние и тревожное нарушение, не определенное иначе. Используемый в данном описании термин «тревога» включает лечение таких тревожных нарушений и относящихся к ним расстройств, как конкретно описано в DSM-IV, и термин «тревога» предназначен для включения подобных нарушений, которые описаны в других диагностических источниках.

Для описанных в данном описании нарушений раскрыто несколько преclinical лабораторных животных моделей.

Пример В. Потенцированная страхом парадигма испуга.

Самцов крыс Sprague-Dawley, весящих 325-400 г, покупали у Harlan Sprague-Dawley, Inc. (Cumberland, IN) и перед испытанием выдерживали в течение одной недели для акклиматизации. Крыс по отдельности помещали при доступности корма и воды ad libitum в комнату для животных с 12-часовым циклом свет/темнота со светом между 6:00 до полудня и 6:00 после полудня. Соединение примера 16 получали в суспензии 5% этанола, 0,5% СМС, 0,5% твина 80 и 99% воды. 2S-2-Амино-2-(1S,2S-2-карбоксихлоропропан-1-ил)-3-(ксант-9-ил)пропионовую кислоту получали в стерильной воде. Контрольным крысам давали соответствующий носитель.

Потенцированную страхом парадигму испуга проводили на протяжении трех последовательных дней. Все три дня начинались с 5-минутного периода адаптации перед началом испытаний. В день первый (базовая линия испуга) после периода адаптации животное получало 30 испытаний звукового шума 120dB. Для разделения животных на группы с одинаковыми средними значениями перед началом кондиционирования использовали амплитуду среднего испуга (V_{max}). День второй состоял в кондиционировании животных. Каждое животное получало 0,5 мА шок в течение 500 мсек, которому предшествовала 5-секундная презентация света, которая оставалась в течение продолжительности шока. Проводили десять презентаций света и шока. В день три проводили исследование по испытанию, где введение лекарственного средства проводили перед испытанием. Через двадцать четыре часа после кондиционирования проводили сеансы испытания испуга. В начале сеанса предоставляли десять испытаний акустического испуга (120 dB), не спаренного со светом. За этим следовало 20 произвольных испытаний только на шум и 20 произвольных испытаний на шум, которому предшествовал свет. Для каждого животного усредняли, при исключении первых 10 испытаний, амплитуды ответных реакций в виде испуга для каждого типа испытания. Данные представлены в виде различия между действием света + шума и только шума. Различия в амплитудах в реакции испуга анализировали статистическим программным обеспечением с использованием однофакторного Anova (дисперсионный анализ, t-критерий). Различия между группами считали значимыми при $p < 0,05$.

Модель лабиринта с радиальными ответвлениями можно использовать в качестве модели познавательной способности и можно использовать для оценки действия настоящих соединений.

Пример С. Лабиринт с радиальными ответвлениями.

Опыты с задержкой использовали для изучения влияния лекарственных средств на сохранение в памяти (Pussinen, R. And Sirvio, J. J of Psychopharm 13: 171-179(1999); Staubli, U., et al. Proc Natl Acad Sci 91: 777-781(1994)) в радикальном лабиринте с восемью ответвлениями.

Хорошо обученным крысам давали возможность найти вознаграждения в виде корма из четырех случайным образом выбранных ответвлений лабиринта (фаза испытания). Некоторое время спустя крысам предоставляли восемь открытых ответвлений и испытывали на их способность запоминать и избегать ответвлений, в которые они ранее входили для получения корма. Повторное вхождение в ответвление, в котором была приманка, во время сеанса испытания, рассматривали как стандартную ошибку, в то время как вхождение в одно и то же ответвление более одного раза во время сеанса считали рабочей ошибкой. Общее число ошибок (стандартное + рабочее), совершенных во время испытания на сохранение в памяти, увеличивалось с увеличением периодов задержки. Например, молодые самцы крыс совершали 0,66 (+0,4) ошибки при задержке в 1 мин, 2 (+0,5) ошибки при задержке в 1 ч и 3,95 (+0,2) ошибки при задержке несколько часов.

Самцов крыс Sprague-Dawley содержали по отдельности, поддерживая 12-часовой цикл свет/темнота (свет включали в 6 ч утра). Крысам предоставляли свободный доступ к воде и у них поддерживали 85% от массы тела при свободном питании дополнительными порциями Purina Lab Chow.

Сначала крыс обучали поиску корма в конце каждого из восьми ответвлений. Как только крысы достигали критерия не более чем две ошибки (т.е. вхождение в одно и то же ответвление более одного раза в течение сеанса) во время трех последовательных дней, им создавали задержку в одну минуту между выборами четвертого и пятого ответвлений. Такое обучение гарантировало, что крысы были хорошо знакомы с процедурными аспектами данной задачи перед введением каких-либо лекарственных средств. Как только достигали стабильного выполнения задачи задержки (т.е. не более чем одна ошибка была сделана в течение трех последовательных дней), начинали испытания с лекарственными средствами и

носителем с использованием периода задержки семь дней. Новую серию ответвлений снабжали приманкой каждый день для каждой крысы и лабиринт тщательно очищали во время периода задержки.

Во время сеанса испытания каждую крысу помещали на центральную платформу, причем доступ ко всем ответвлениям блокировали. Выбирали случайным образом четыре из восьми ответвлений и помещали в нее приманку-корм. Заслонки ответвлений с приманкой поднимали и крысам давали пять минут для получения корма в конце каждого из четырех ответвлений. Как только крыса получала корм, ее вынимали, вводили ей носитель или различные дозы соединений и помещали обратно в клетку ее содержания. Спустя семь часов (сеанс сохранения) эту крысу помещали обратно на центральную платформу с заблокированным доступом ко всем восьми ответвлениям. Четыре ответвления, которые были ранее снабжены приманками, во время сеанса испытания снабжали приманками и заслонки всех ответвлений поднимали. Крысам давали пять минут для получения остальных четырех кусочков корма. Вхождение в не имеющее приманку ответвление или повторное вхождение в ранее посещенное ответвление считали ошибкой. Значимость ($p < 0,05$) определяли с использованием периодического измерения ANOVA с последующим использованием критерия Dunnett по сравнению с контрольным.

Для сравнения испытываемые соединения со стандартными, скополамином и такрином, вводили подкожно сразу после фазы испытания. Влияния скополамина, известного средства, вызывающего потерю памяти, испытывали после трех часов задержки, тогда как влияние такрина, ингибитора холинэстеразы, используемого при лечении болезни Альцгеймера, испытывали после задержки шесть часов. Скополамин нарушал сохранение в памяти после задержки три часа доза-зависимым способом. Такрин значительно улучшал задерживание в памяти после задержки шесть часов при введении 10, но не 3 мг/кг.

Пример D. Обучение в радиальном лабиринте с 8 ответвлениями.

Существенной ранней характерной чертой симптомологии болезни Альцгеймера (AD) является сильно выраженный дефицит в описывающей (декларативной) памяти (R.W. Parks, R.F. Zec & R.S. Wilson (Eds.)/ *Neuropsychology of Alzheimer's disease and other dementias*. NY: Oxford University Press pp. 3-80 (1993)).

По мере прогрессирования заболевания другие домены познавательной способности также становятся пораженными в тяжелой степени. Среди участков мозга, рано пораженных при прогрессировании AD, находится гиппокамп, который является критическим нейронным субстратом для декларативной памяти (West M.J., Coleman P.D., Flood D.G. & Troncoso J.C. Differences in the pattern of hippocampal neuronal loss in normal aging and Alzheimer's disease. *Lancet*, 344: 769-772(1994)). Одним поведенческим тестом, который часто используют для оценки функции гиппокампа на моделях животных, является радиальный лабиринт с 8 ответвлениями (Olton D.S. The radial arm maze as a tool in behavioral pharmacology. *Physiology & Behavior*, 40: 793-797 (1986)).

Повреждение или фармакологическая блокада гиппокампа нарушает выполнение этой задачи. Кроме того, стареющие животные обычно обнаруживают дефицит в этой задаче (Porsolt R.D., Roux S. & Wettstein J.G. *Animal models of dementia*. Drug Development and Research, 35: 214-229(1995)).

В данном испытании пространственного обучения и памяти голодную крысу помещают в центр лабиринта и дают ей возможность проходить лабиринт в поисках корма, расположенного в конце каждого из ответвлений. В данной версии лабиринта крыса обучается Win-Shift-стратегии, в которой ответвление повторно не посещается. Таким образом, наиболее эффективной Foraging-стратегией является посещение каждого ответвления один раз. Версия этого лабиринта затрагивает также общие процессы обучения, так как крыса является необученной в отношении лабиринта в день один четырехдневного эксперимента.

После прибытия самцов крыс Sprague-Dawley® по отдельности содержали в комнате для колонии с правильным световым циклом и дают им возможность акклиматизироваться в течение по меньшей мере 4 дней перед испытанием. Массу каждой крысы снижали до 85% и поддерживали при 85% целевой массы тела на протяжении всего эксперимента. Должную массу тела поддерживали корректированием доли лабораторного корма на основе учета комбинации возраста и ежедневной регистрации массы тела крысы.

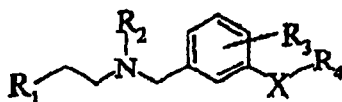
Сеанс начинался с помещения отдельной крысы в центр лабиринта и затем все заслонки гильотинного типа поднимали, давая свободный доступ ко всем зонам лабиринта. Загрузочные бункеры для кормов помещали в каждую из 8 дорог-ответвлений и один только шарик корма помещали в каждый бункер для корма. Каждый ежедневный сеанс заканчивали либо когда все 8 бункеров для корма посещали крысы, либо когда крысы превышали лимит времени (15 мин на день 1; 5 мин на дни 2-4). Число вхождений регистрировали. Ошибкой считали вхождение в ответвление или неспособность посетить ответвления во время периода сеанса. Животное исключали из данного исследования, если оно было не способно посетить по меньшей мере одно ответвление в день 1, 2 ответвления в день 2 и по меньшей мере 4 ответвления в день 3 или 4.

Каждую крысу псевдослучайным образом относили либо к группе носителя, либо к группе лекарственного средства, она получала одну и ту же обработку на протяжении экспериментального периода. Носитель представлял собой 5% аравийскую камедь в стерильной воде. Инъекции вводили подкожно за 20-30 мин каждого ежедневного сеанса.

В этой задаче обучения получившие носитель животные не обнаруживали значимого приобретения обучения пользования лабиринтом по сравнению с рядом ошибок, совершенных в день 1. Авторами обнаружено, что в соединениях, которые облегчают обучение пользования лабиринтом, действия часто не обнаруживаются до четвертого дня обучения. Следовательно, результаты состоят из общего числа ошибок 4 в день по всем группам обработки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы



Формула I

где X выбран из группы, состоящей из -O-, -NH-, -S-, -SO₂-, -CH₂-, -CH(F)-, -CH(OH)- и -C(O)-;

R₁ выбран из группы, состоящей из незамещенного фенила,

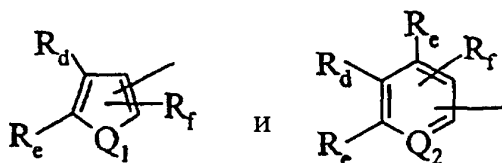
фенила, замещенного группами в количестве от 1 до 3, независимо выбранными из группы, состоящей из водорода, гидрокси, C₁-C₄алкила, C₁-C₄алкокси, галогена, бензилокси, карбокси, C₁-C₄алкоксикарбонила, амидо, N-(C₁-C₄алкил)амидо, сульфониламидо, циано, трифторметила, трифторметокси, нитро, незамещенного фенила и фенила, замещенного C₁-C₄алкилом, C₁-C₄алкокси, галогеном, циано или трифторметилом,

незамещенного нафтила,

нафтила, замещенного группами в количестве 1 или 2, независимо выбранными из группы, состоящей из водорода, C₁-C₄алкила, C₁-C₄алкокси, галогена, циано, трифторметила и нитро,

имидазолила и

радикала, выбранного из



где Q₁ выбран из группы, состоящей из -O-, -S- и -NR_g-, где R_g выбран из группы, состоящей из водорода и C₁-C₄алкила, и Q₂ представляет -N=, R_d, каждый R_e и R_f, каждый независимо, выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₄алкила, C₁-C₄алкокси, галогена, циано и трифторметила, или R_d и R_e (или один из R_e), взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют незамещенное бензольное или бензокольцо, замещенное заместителями в количестве от 1 до 4, независимо выбранными из группы, состоящей из водорода, гидрокси, C₁-C₄алкила, C₁-C₄алкокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси, трифторметила, галогена, карбокси, C₁-C₄алкоксикарбонила, амидо, N-(C₁-C₄алкил) амидо, амина, (C₁-C₄алкил) амина, ациламина, где ацильная группа выбрана из группы, состоящей из C₁-C₄алкила и фенила; циано, нитро, сульфониламидо, незамещенного фенила, фенила, замещенного C₁-C₄алкилом, C₁-C₄алкокси, галогеном, циано и трифторметилом; фенокси, бензилокси, -NHS(O)₂R_h, где R_h выбран из группы, состоящей из C₁-C₄алкила и фенила; и -S(O)_pR_i, где p равно 0, 1 или 2 и R_i выбран из группы, состоящей из C₁-C₄алкила, незамещенного фенила и фенила, замещенного C₁-C₄алкилом, C₁-C₄алкокси, галогеном, циано или трифторметилом; и R_f выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₄алкила, C₁-C₄алкокси, трифторметила и галогена;

R₂ выбран из группы, состоящей из водорода и C₁-C₃алкила;

R₃ выбран из группы, состоящей из водорода, фтора и метила;

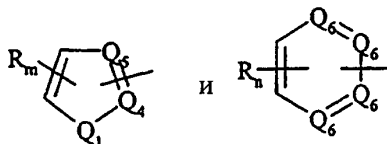
R₄ выбран из группы, состоящей из водорода, аллила, C₂-C₄алкила, n-гексила, фторированного C₂-C₄алкила, незамещенного фенила, фенила, замещенного группами в количестве от 1 до 3, независимо выбранными из группы, состоящей из водорода, гидрокси, C₁-C₄алкила, C₁-C₄алкокси, галогена, бензилокси, карбокси, C₁-C₄алкоксикарбонила, амидо, N-(C₁-C₄алкил)амидо, сульфониламидо, циано, трифторметила, трифторметокси, нитро, незамещенного фенила и фенила, замещенного C₁-C₄алкилом, C₁-C₄алкокси, галогеном, циано и трифторметилом,

нафтила,

фенилсульфонила, в котором фенильная группа является незамещенной или замещена группами в количестве от 1 до 3, независимо выбранными из группы, состоящей из водорода, C₁-C₄алкила, C₁-C₄алкокси, галогена, циано, трифторметила, нитро и фенила,

бензила, в котором фенильная группа является незамещенной или замещена группами в количестве от 1 до 3, независимо выбранными из группы, состоящей из водорода, C₁-C₄алкила, C₁-C₄алкокси, циано, нитро, трифторметила и галогена, и

радикала, выбранного из



где Q_3 выбран из группы, состоящей из -O-, -S- и $-NR_g$ -, где R_g выбран из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_4 алкила, и Q_4 и Q_5 представляют $-CR_m$ -, где каждый R_m независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_4 алкила, галогена и трифторметила, или один или оба из Q_4 и Q_5 представляют $-N=$, и где один или два из Q_6 представляют $-N=$, тогда как другие представляют $-CR_n$ -, где каждый R_n независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкокси, галогена, циано, нитро и трифторметила;

при условии, что R_4 не является фенилсульфонилем в том случае, если X представляет $-SO_2$ -, $-CH_2$ -, $-CH(F)$ -, $-CH(OH)$ - или $-C(O)$ -, и

его фармацевтически приемлемые соли.

2. Соединение по п.1, где X выбран из группы, состоящей из -O- и -NH-.

3. Соединение по п.2, где X представляет -O-.

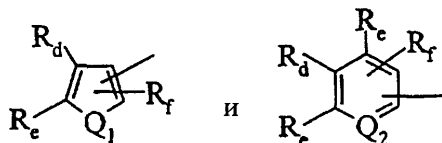
4. Соединение по п.3, где R_3 представляет водород.

5. Соединение по п.4, где R_4 выбран из группы, состоящей из фторированного C_2 - C_4 алкила, незамещенного фенила, фенила, замещенного группами в количестве от 1 до 3, независимо выбранными из группы, состоящей из водорода, гидрокси, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкокси, галогена, бензилокси, карбокси, C_1 - C_4 алкоксикарбонила, амидо, N-(C_1 - C_4 алкил) амидо, сульфониламидо, циано, трифторметила, трифторметокси, нитро, незамещенного фенила и фенила, замещенного C_1 - C_4 алкилом, C_1 - C_4 алкокси, галогеном, циано и трифторметилом.

6. Соединение по п.5, где R_1 выбран из группы, состоящей из

незамещенного фенила, фенила, замещенного группами в количестве от 1 до 3, независимо выбранными из группы, состоящей из водорода, гидрокси, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкокси, галогена, бензилокси, карбокси, C_1 - C_4 алкоксикарбонила, амидо, N-(C_1 - C_4 алкил)амидо, сульфониламидо, циано, трифторметила, трифторметокси, нитро, незамещенного фенила и фенила, замещенного C_1 - C_4 алкилом, C_1 - C_4 алкокси, галогеном, циано и трифторметилом, и

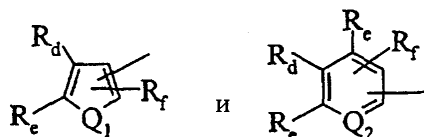
радикала, выбранного из



где Q_1 выбран из группы, состоящей из -O-, -S- и $-NR_g$ -, где R_g выбран из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_4 алкила, и Q_2 представляет $-N=$, R_d , каждый R_e и R_f , каждый независимо, выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкокси, галогена, циано и трифторметила, или R_d и R_e (или один из R_e), взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют незамещенное бензольное или бензокольцо, замещенное заместителями в количестве от 1 до 4, независимо выбранными из группы, состоящей из водорода, гидрокси, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси, трифторметила, галогена, карбокси, C_1 - C_4 алкоксикарбонила, амидо, N-(C_1 - C_4 алкил) амидо, amino, (C_1 - C_4 алкил) amino, ациламино, где ацильная группа выбрана из группы, состоящей из C_1 - C_4 алкила и фенила; циано, нитро, сульфониламидо, незамещенного фенила, фенила, замещенного C_1 - C_4 алкилом, C_1 - C_4 алкокси, галогеном, циано и трифторметилом; фенокси, бензилокси, $-NHS(O)_2R_h$, где R_h выбран из группы, состоящей из C_1 - C_4 алкила и фенила; и $-S(O)_pR_i$, где p равно 0, 1 или 2 и R_i выбран из группы, состоящей из C_1 - C_4 алкила и фенила, необязательно замещенного C_1 - C_4 алкилом, C_1 - C_4 алкокси, галогеном, циано и трифторметилом; и R_f выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкокси, трифторметила и галогена.

7. Соединение по п.6, где R_1 представляет незамещенный фенил или фенил, замещенный группами в количестве от 1 до 3, независимо выбранными из группы, состоящей из водорода, гидрокси, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкокси, галогена, бензилокси, карбокси, C_1 - C_4 алкоксикарбонила, амидо, N-(C_1 - C_4 алкил) амидо, сульфониламидо, циано, трифторметила, трифторметокси, нитро, незамещенного фенила и фенила, замещенного C_1 - C_4 алкилом, C_1 - C_4 алкокси, галогеном, циано и трифторметилом.

8. Соединение по п.6, где R_1 представляет радикал, выбранный из



где Q_1 выбран из группы, состоящей из -O-, -S- и -NR_g-, где R_g выбран из группы, состоящей из водорода и C₁-C₄алкила, и Q₂ представляет -N=, R_d, каждый R_e и R_f, каждый независимо, выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₄алкила, C₁-C₄алкокси, галогена, циано и трифторметила, или R_d и R_e (или один из R_e), взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют незамещенное бензоческо или бензоческо, замещенное заместителями в количестве от 1 до 4, независимо выбранными из группы, состоящей из водорода, гидрокси, C₁-C₄алкила, C₁-C₄алкокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси, трифторметила, галогена, карбокси, C₁-C₄алкоксикарбонила, амидо, N-(C₁-C₄алкил) амидо, амина, (C₁-C₄алкил)амино, ациламино, где ацильная группа выбрана из группы, состоящей из C₁-C₄алкила и фенила; циано, нитро, сульфониламидо, незамещенного фенила, фенила, замещенного C₁-C₄алкилом, C₁-C₄алкокси, галогеном, циано и трифторметилом; фенокси, бензилокси, -NHS(O)₂R_h, где R_h выбран из группы, состоящей из C₁-C₄алкила и фенила; и -S(O)_pR_i, где p равно 0, 1 или 2 и R_i выбран из группы, состоящей из C₁-C₄алкила, незамещенного фенила и фенила, замещенного C₁-C₄алкилом, C₁-C₄алкокси, галогеном, циано и трифторметилом; и R_f выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₄алкила, C₁-C₄алкокси, трифторметила и галогена.

9. Соединение по п.8, где R₁ представляет незамещенный индол-3-ил или индол-3-ил, замещенный заместителями в количестве от 1 до 4, независимо выбранными из группы, состоящей из водорода, гидрокси, C₁-C₄алкила, C₁-C₄алкокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси, трифторметила, галогена, карбокси, C₁-C₄алкоксикарбонила, амидо, N-(C₁-C₄алкил)амидо, амина, (C₁-C₄алкил)амино, ациламино, где ацильная группа выбрана из группы, состоящей из C₁-C₄алкила и фенила; циано, нитро, сульфониламидо, незамещенного фенила, фенила, замещенного C₁-C₄алкилом, C₁-C₄алкокси, галогеном, циано и трифторметилом; фенокси, бензилокси, -NHS(O)₂R_h, где R_h выбран из группы, состоящей из C₁-C₄алкила и фенила; и -S(O)_pR_i, где p равно 0, 1 или 2 и R_i выбран из группы, состоящей из C₁-C₄алкила, незамещенного фенила и фенила, замещенного C₁-C₄алкилом, C₁-C₄алкокси, галогеном, циано и трифторметилом.

10. Соединение по любому одному из пп.7-9, где R₄ представляет незамещенный фенил или фенил, замещенный группами в количестве от 1 до 3, независимо выбранными из группы, состоящей из водорода, гидрокси, C₁-C₄алкила, C₁-C₄алкокси, галогена, бензилокси, карбокси, C₁-C₄алкоксикарбонила, амидо, N-(C₁-C₄алкил)амидо, сульфониламидо, циано, трифторметила, трифторметокси, нитро, незамещенного фенила и фенила, замещенного C₁-C₄алкилом, C₁-C₄алкокси, галогеном, циано или трифторметилом.

11. Соединение по любому одному из пп.7-9, где R₄ представляет фторированный C₂-C₄алкил.

12. Соединение по п.1, где соединение является N-(2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил)-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламино.

13. Соединение по п.1, где соединение является гидрохлоридом N-(2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил)-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина.

14. Соединение по п.1, выбранное из группы, состоящей из

- N-(2-(5-метокси-6-фтор-1H-индол-3-ил)этил)-3-(2,2,2-трифторэтиламино)бензиламина,
- N-(2-(5-метокси-6-фтор-1H-индол-3-ил)этил)-3-(2,2,3,3,3-пентафторпропиламино)бензиламина,
- N-(2-(5-метокси-6-фтор-1H-индол-3-ил)этил)-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина,
- N-(2-(5-метокси-6-фтор-1H-индол-3-ил)этил)-3-(2,2,2-трифторэтокси)бензиламина,
- N-(2-(5-хлор-1H-индол-3-ил)этил)-3-(2,2,2-трифторэтокси)бензиламина,
- N-(2-(5-хлор-1H-индол-3-ил)этил)-3-(3-фторпропокси)бензиламина,
- N-(2-(5-хлор-1H-индол-3-ил)этил)-3-(2,2,3,3,3-пентафторпропокси)бензиламина,
- N-(2-(5-хлор-1H-индол-3-ил)этил)-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина,
- N-(2-(5-метокси-1H-индол-3-ил)этил)-3-(2,2,2-трифторэтокси)бензиламина,
- N-(2-(5-циано-1H-индол-3-ил)этил)-3-(2,2,2-трифторэтокси)бензиламина,
- N-(2-(5-метилсульфонил-1H-индол-3-ил)этил)-3-(2,2,2-трифторэтокси)бензиламина,
- N-(2-(5-циано-1H-индол-3-ил)этил)-3-(3,3,3-трифторпропокси)бензиламина,
- N-(2-(5-метилсульфонил-1H-индол-3-ил)этил)-3-(3,3,3-трифторпропокси)бензиламина,
- N-(2-(4-фтор-1H-индол-3-ил)этил)-3-(2,2,2-трифторэтокси)бензиламина,
- N-(2-(4-фтор-1H-индол-3-ил)этил)-3-(2,2,3,3,3-пентафторпропокси)бензиламина,
- N-(2-(4-фтор-1H-индол-3-ил)этил)-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина,
- N-(2-(7-фтор-1H-индол-3-ил)этил)-3-(2,2,2-трифторэтокси)бензиламина,
- N-(2-(7-фтор-1H-индол-3-ил)этил)-3-(2,2,3,3,3-пентафторпропокси)бензиламина,
- N-(2-(7-фтор-1H-индол-3-ил)этил)-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина,
- N-(2-(5-амидо-1H-индол-3-ил)этил)-3-(3,3,3-трифторпропокси)бензиламина,
- N-(2-(5-амидо-1H-индол-3-ил)этил)-3-(2,2,2-трифторэтокси)бензиламина,
- N-(2-(6-фенил-1H-индол-3-ил)этил)-3-(2,2,2-трифторэтокси)бензиламина,
- N-(2-(6-метил-1H-индол-3-ил)этил)-3-(2,2,3,3,3-пентафторпропокси)бензиламина,
- N-(2-(6-фенил-1H-индол-3-ил)этил)-3-(2,2,3,3,3-пентафторпропокси)бензиламина,
- N-(2-(6-метил-1H-индол-3-ил)этил)-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина,
- N-(2-(6-метил-1H-индол-3-ил)этил)-3-(2,2,2-трифторэтокси)бензиламина,
- N-(2-(6-метил-1H-индол-3-ил)этил)-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина,
- N-(2-(6-этоксикарбонил-1H-индол-3-ил)этил)-3-(2,2,2,3-тетрафторпропокси)бензиламина,

N-(2-(3-хлорфенил)этил)-3-(3-трифторметилфенокси)бензиламина,
 N-(2-(3-хлорфенил)этил)-3-(4-трет-бутилфенокси)бензиламина,
 N-(2-(3-хлорфенил)этил)-3-(4-хлорфенокси)бензиламина,
 N-(2-(3-хлорфенил)этил)-3-(4-метоксифенокси)бензиламина,
 N-(2-(3-хлорфенил)этил)-3-(4-метилфенокси)бензиламина,
 N-(2-(3-хлорфенил)этил)-3-(3,5-дихлорфенокси)бензиламина,
 N-(2-(3-хлорфенил)этил)-3-(3,4-дихлорфенокси)бензиламина,
 N-(2-фенилэтил)-3-феноксибензиламина,
 N-(2-(4-хлорфенил)этил)-3-феноксибензиламина,
 N-(2-(3-хлорфенил)этил)-3-(4-фторфенокси)бензиламина,
 N-(2-(3-трифторметилфенил)этил)-3-(4-фторфенокси)бензиламина,
 N-(2-(3-хлорфенил)этил)-3-(2-фторфенокси)бензиламина,
 N-(2-(3-трифторметилфенил)этил)-3-(2-фторфенокси)бензиламина,
 N-(2-(3-хлорфенил)этил)-3-(3-фторфенокси)бензиламина,
 N-(2-(3-трифторметилфенил)этил)-3-(3-фторфенокси)бензиламина,
 N-(2-(2-хлорфенил)этил)-3-фенилоксибензиламина,
 N-(2-(3,4-диметоксифенил)этил)-3-феноксибензиламина,
 N-(2-(3-хлорфенил)этил)-N-метил-3-феноксибензиламина,
 N-(2-(3-хлорфенил)этил)-N-этил-3-феноксибензиламина,
 N-(2-(2-фторфенил)этил)-3-феноксибензиламина,
 N-(2-(3-фторфенил)этил)-3-феноксибензиламина,
 N-(2-(4-хлорфенил)этил)-3-феноксибензиламина,
 N-(2-(4-гидроксифенил)этил)-3-феноксибензиламина,
 N-(2-(2-метоксифенил)этил)-3-феноксибензиламина,
 N-(2-(3-бром-3-метоксифенил)этил)-3-феноксибензиламина,
 N-(2-(4-фторфенил)этил)-3-феноксибензиламина,
 N-(2-(2-хлорфенил)этил)-3-феноксибензиламина,
 N-(2-(4-бромфенил)этил)-3-феноксибензиламина,
 N-(2-(4-метилфенил)этил)-3-феноксибензиламина,
 N-(2-(3-метоксифенил)этил)-3-феноксибензиламина,
 N-(2-(4-метоксифенил)этил)-3-феноксибензиламина,
 N-(2-(2-этоксифенил)этил)-3-феноксибензиламина,
 N-(2-(4-этоксифенил)этил)-3-феноксибензиламина,
 N-(2-(4-феноксифенил)этил)-3-феноксибензиламина,
 N-(2-(4-сульфонамидофенил)этил)-3-феноксибензиламина,
 N-(2-(3,4-дихлорфенил)этил)-3-феноксибензиламина,
 N-(2-(2,5-дихлорфенил)этил)-3-феноксибензиламина,
 N-(2-(2,6-дихлорфенил)этил)-3-феноксибензиламина,
 N-(2-(2,5-диметоксифенил)этил)-3-феноксибензиламина,
 N-(2-(2,3-диметоксифенил)этил)-3-феноксибензиламина,
 N-(2-(3,5-диметоксифенил)этил)-3-феноксибензиламина и
 N-(2-(3-этокси-4-метоксифенил)этил)-3-феноксибензиламина.

18. Соединение по п. 1, выбранное из группы, состоящей из

N-(2-пирид-4-илэтил)-3-феноксибензиламина,
 N-(2-пирид-3-илэтил)-3-феноксибензиламина,
 N-(2-пирид-3-илэтил)-3-феноксибензиламина,
 N-(2-пирид-2-илэтил)-3-феноксибензиламина,
 N-(2-имидазол-4-илэтил)-3-феноксибензиламина,
 N-(2-нафт-2-илэтил)-3-феноксибензиламина,
 N-(2-нафт-1-илэтил)-3-феноксибензиламина и
 N-(2-тиен-2-илэтил)-3-феноксибензиламина.

19. Соединение по п. 1, выбранное из группы, состоящей из

N-(2-(1H-индол-3-ил)этил)-3-тиофеноксибензиламина,
 N-(2-(1H-индол-3-ил)этил)-3-фенилсульфонилбензиламина,
 N-(2-(5-метокси-1H-индол-3-ил)этил)-3-тиофеноксибензиламина,
 N-(2-(5-метокси-1H-индол-3-ил)этил)-3-фенилсульфонилбензиламина,
 N-(2-(1H-индол-3-ил)этил)-3-(4-метилтиофенокси)бензиламина,
 N-(2-(1H-индол-3-ил)этил)-3-(4-метилфенилсульфонил)бензиламина,
 N-(2-(5-метокси-1H-индол-3-ил)этил)-3-(α -фторбензил)бензиламина,
 N-(2-(1H-индол-3-ил)этил)-3-(α -фторбензил)бензиламина,
 N-(2-(5-метокси-1H-индол-3-ил)этил)-3-(бензил)бензиламина,

N-(2-(3-этоксифенил)этил)-3-пропоксибензиламина,
 N-(2-(4-этоксифенил)этил)-3-пропоксибензиламина,
 N-(2-(4-феноксифенил)этил)-3-пропоксибензиламина,
 N-(2-(4-сульфонамидофенил)этил)-3-пропоксибензиламина,
 N-(2-(3,4-дихлорфенил)этил)-3-пропоксибензиламина,
 N-(2-(2,5-дихлорфенил)этил)-3-пропоксибензиламина,
 N-(2-(2,6-дихлорфенил)этил)-3-пропоксибензиламина,
 N-(2-(3,4-диметоксифенил)этил)-3-пропоксибензиламина,
 N-(2-(2,5-диметоксифенил)этил)-3-пропоксибензиламина,
 N-(2-(2,3-диметоксифенил)этил)-3-пропоксибензиламина,
 N-(2-(3,5-диметоксифенил)этил)-3-пропоксибензиламина,
 N-(2-(3-бром-4-метоксифенил)этил)-3-пропоксибензиламина,
 N-(2-(3-метокси-4-этоксифенил)этил)-3-пропоксибензиламина,
 N-(2-(3-этокси-4-метоксифенил)этил)-3-пропоксибензиламина,
 N-(2-(пирид-2-ил)этил)-3-пропоксибензиламина,
 N-(2-(пирид-3-ил)этил)-3-пропоксибензиламина,
 N-(2-(пирид-4-ил)этил)-3-пропоксибензиламина,
 N-(2-(7-метил-1H-индол-3-ил)этил)-3-пропоксибензиламина,
 N-(2-(6-метокси-1H-индол-3-ил)этил)-3-пропоксибензиламина,
 N-(2-(тиен-3-ил)этил)-3-пропоксибензиламина,
 N-(2-(5-метил-1H-индол-3-ил)этил)-3-пропоксибензиламина,
 N-(2-(5-метокси-1H-индол-3-ил)этил)-3-пропоксибензиламина,
 N-(2-(3-бромфенил)этил)-3-пропоксибензиламина,
 N-(2-(3-метоксикарбонилфенил)этил)-3-пропоксибензиламина и
 N-(2-(3-(4-фторфенил)фенил)этил)-3-пропоксибензиламина.

21. Фармацевтическая композиция, включающая соединение по п.1 и фармацевтически приемлемый разбавитель.

22. Способ лечения нарушений, ассоциированных с 5-НТ₆-рецептором, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по п.1.

23. Способ по п.22, где нарушение выбрано из группы, состоящей из познавательных нарушений, шизофрении, тревоги и болезни Альцгеймера, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по п.1.

24. Способ лечения познавательных нарушений, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по п.1.

25. Способ лечения нарушений памяти, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по п.1.

26. Способ лечения психоза, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по п.1.

27. Способ лечения шизофрении, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по п.1.

28. Способ лечения тревоги, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по п.1.

29. Применение соединения по п.1 в качестве фармацевтического средства.

30. Применение соединения по п.1 для изготовления лекарственного средства для лечения нарушений, ассоциированных с 5-НТ₆-рецептором.

31. Применение соединения по п.1 для изготовления лекарственного средства для лечения познавательных нарушений.

32. Применение соединения по п.1 для изготовления лекарственного средства для лечения нарушений памяти.

33. Применение соединения по п.1 для изготовления лекарственного средства для лечения психоза.

34. Применение соединения по п.1 для изготовления лекарственного средства для лечения шизофрении.

35. Применение соединения по п.1 для изготовления лекарственного средства для лечения тревоги.

