

Это изобретение относится к новым соединениям, имеющим фармакологическую активность, способу их получения и применения в качестве фармацевтических препаратов.

В Европейской заявке № А-429984 (Нишин Флоур Миллинг Ко., Лтд.) описаны производные, индола, имеющие активность антагониста 5-HT₂рецептора.

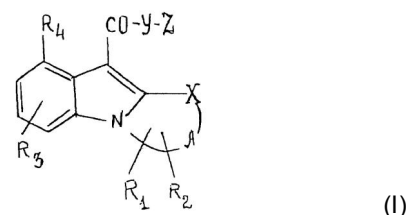
В Европейском журнале "Фармакология", 146 (1988), 187-188 и в Науин – Шмидебергс Арг. Фармакол. (1989), 340:403-410 описаны неклассический рецептор 5-окситриптамиин, который теперь известен, как рецептор 5-HT₄, и ICS 205 – 930, являющийся также антагонистом рецептора 5-HT₃, который действует в качестве антагониста на этом рецепторе.

В международной заявке РW 091/16045 (Смитлайн энд Френч Лабораториз Лимитед) описано применение антагонистов рецепторов 5-HT₄ для лечения сердечной аритмии и паралича.

В европейской заявке № А-501322 (Глаксо Групп Лимитед) описаны производные индола, имеющие активность антагониста рецептора 5-HT₄.

Теперь открыт класс новых различных по структуре соединений, которые представляют собой индоловые производные, 1,2-дизамещенные алкиленокси, с азациклической, конденсированной азабициклической или аминоалкиловой составляющей эти соединения имеют активность антагониста рецептора 5-HT₄.

Таким образом, в соответствии с настоящим изобретением получено соединение формулы (1) или приемлемая для фармацевтических целей его соль:



где:

X = O, S, SO, SO₂, CH₂, CH или NR, где:

R = водород или C₁₋₆алкил;

A = цепь насыщенного или ненасыщенного полиметилена с 2-4 атомами углерода;

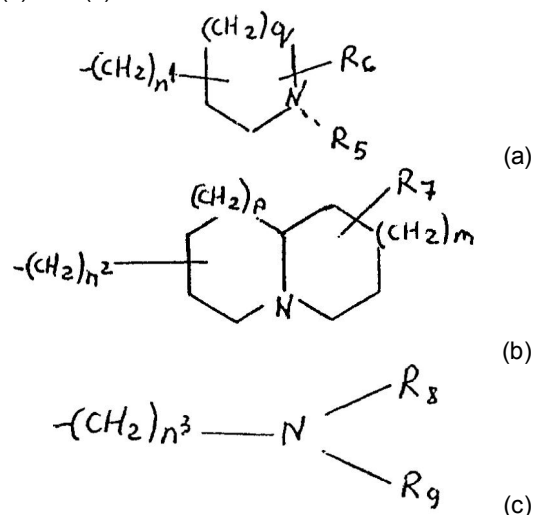
R₁ и R₂ = водород или C₁₋₆алкил;

R₃ = водород, гало, C₁₋₆алкил, amino, нитро или C₁₋₆алкокси;

R₄ = водород, гало, C₁₋₆алкил или C₁₋₆алкокси;

Y = O или NH;

Z выбирают из группы, представленной формулами (a), (b) или (c):



где:

n¹=1, 2, 3 или 4; n²=0, 1, 2, 3 или 4; n³=2, 3, 4 или 5;

q=0, 1, 2 или 3; p=0, 1 или 2; m=0, 1 или 2;

R₅ = водород, C₁₋₁₂алкил, алкил или R₅ = (CH₂)_z – 10, где z равен 2 или 3;

R₁₀ выбран из циано, гидроксила, C₁₋₆алкокси, фенокси, C(O)C₁₋₆алкила, COC₆H₅, - CONR₁₁R₁₂, NR₁₁COR₁₂, SO₂NR₁₁R₁₂ или NR₁₁SO₂R₁₂, где R₁₁ и R₁₂ = водород или C₁₋₆алкил; и R₆, R₇ и R₈ = независимо водород или C₁₋₆алкил; и R₉ = водород или C₁₋₁₀алкил;

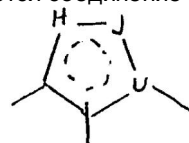
или соединение формулы (1), в которой CO - Y связь замещена гетероциклическим биоизо-стерным соединением, имеющим активность рецептора 5-HT₄.

Примеры алкиловых или алкил - содержащих групп включают в себя C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁ или C₁₂ с разветвленной, нормальной цепью или циклический алкил в качестве соответствующей группы, C₁₄алкиловые группы включают в себя метил, этил, n - и изо - пропил, n -, изо-, сек - терт - бутил.

Циклический алкил включает в себя циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил.

Арил включает в себя фенил и нафтил, возможно замещенные одним или несколькими заместителями, выбранными из гало, C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкокси.

Гало включает в себя фтор, хлор, бром и йод. Соответствующим биоизостерным соединением для связи амида или сложного эфира, содержащего У в формуле (1), является соединение формулы (d):



(d)

где:

круг, обозначенный точками, представляет одну или две двойные связи в любом положении пятичленного кольца,

H, J, и 1 представляют независимо кислород, серу, азот или углерод при условии, что, по крайней мере, один из H, J и 1 - другой, а не углерод;

U - азот или углерод.

В европейской заявке № А - 328200 (Мерк Шарп энд Дохи Лтд.) даны соответствующие примеры (d) для X, Y и Z, например, оксадиазоловая составляющая. X часто представляет собой J.

Значения для A включают в себя $-CH_2-(CH_2)_r-CH_2-$ где $r=0, 1$ или 2 ; $-CH_2-CH=CH-$; $-C(CH_3)=CH-$ или когда $X=CH$ или N, A - может быть $-(CH_2)_2-CH=$ или $-CH=CH-CH=$.

В примерах, которые будут представлены, описаны другие примеры A.

R_1 и R_2 = часто водород или R_1 и R_2 = гем - диметил. Значение r часто равно 1.

R_3 = предпочтительно водород.

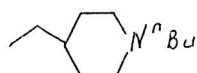
R_4 = предпочтительно водород или гало, например, фтор.

Y = предпочтительно O или NH.

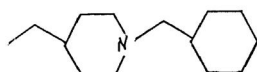
Когда Z выбран из подформулы (c), p^3 предпочтительно равно 2, 3 или 4.

R_9 и R_{10} = предпочтительно оба - алкил, особенно один из R_9 и R_{10} представляет (C_4 или больше) алкил.

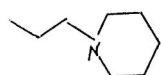
Конкретными значениями для Z, которые представляют особый интерес, являются следующие:



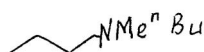
(i)



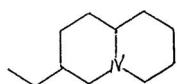
(ii)



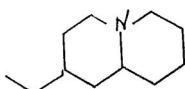
(iii)



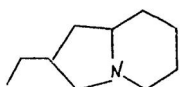
(iv)



(v)



(vi)



(vii)

Изобретение также относится к новым соединениям формулы (1) с боковыми цепями (i), (ii), (iii), (iv), (v), (vi) или (vii). Согласно другому аспекту пиперидиновое кольцо в (i), (ii) или (iii) может быть пирролидином или азетидином, и/или N-заместителем в (i), либо (ii) может быть замещен C_3 или главным образом алкилом или возможно замещенным бензилом.

Согласно другому аспекту N - заместитель в формуле (i) или в формуле (ii) может быть замещен $(CH_2)_nR_4$, как показано в формуле (1) и в конкретных примерах, представленных в заявке EP - A - 501322.

Фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (1) включают в себя соли кислот от реакции присоединения с обычными кислотами, например, соляная, бромистоводородная, борная, фосфорная, серная кислоты и с фармацевтически приемлемыми органическими кислотами, например, уксусная, винная, малеиновая, лимонная, янтарная, метансульфонокислота, α-кетоглутаровая, α-глицерофосфорная и глюкоза-1-фосфорная кислоты.

Примеры фармацевтически приемлемых солей включают в себя четвертичные производные соединений формулы (1), например, соединения, кватернизованные соединениями $R_x - T$, где $R_x = C_{1-6}$ алкил, фенил - C_{1-6} алкил или C_{5-7} циклоалкил, а T = радикал, соответствующий аниону кислоты. Соответствующие примеры R_x включают в себя метил, этил и n- и изо-пропил; и бензил и фенил. Соответствующие примеры T включают в себя галоид, например, хлорид, бромид и йодид.

Примеры фармацевтически приемлемых солей также включают в себя внутренние соли, например, N-оксиды.

Соединения формулы (1), их фармацевтически приемлемые соли (включая четвертичные производные и N-оксиды) могут также образовывать фармацевтически приемлемые сольваты, например, гидраты, которые включают в указанное здесь соединение формулы (1) или его соль.

Также предусмотрено, что составляющая $(CH_2)_nZ$ в соединениях формулы (1), где Z = (v), может принимать α, β или конфигурацию, относящуюся к конденсированной азабиклической составляющей.

Соединения формулы (1) можно получить путем обычного соединения индоловой составляющей с Z. Соответствующие способы описаны в патентах Великобритании № 2125398A (Сандоз Лимитед), 1593146A и в патентах EP - A - 36269 (Би-чем Групп р.л.с.), 429984 (Нишин Флор Миллинг Ко.) и 328200 (Мерк Шарп энд Дохм Лимитед).

Также даем ссылку на EP - A - 501322 (Глаксо Групп Лимитед). Следует отметить, что ввод/модификацию $(CH_2)_nO$ - содержащего кольца или R_3/R_4 , можно осуществлять до или после соединения.

Аза(би)циклические промежуточные химические соединения с боковой цепью являются известными соединениями, однако их можно получить в соответствии со способами, описанными в PCT/GB92/01519 и /01612 (Смитлайн Бичем р.л.с.).

Соединения в соответствии с настоящим изобретением представляют антагонисты рецептора 5-HT₄, следовательно их можно использовать для лечения или профилактики желудочно-кишечных расстройств, сердечно-сосудистых заболеваний и расстройств центральной нервной системы (CNS).

Эти соединения представляют потенциальный интерес для лечения такого заболевания как синдром IBS (заболевание кишечника), в частности поноса при расстройствах пищеварительного тракта, то есть эти соединения блокируют способность рецептора 5-HT к побуждению кишок к действию через активизацию нейронов. При синдроме расстройства кишечника (IBS) у животных это можно проверить по уменьшению количества кала. Эти соединения также можно применять для лечения такой болезни как, например, недержание мочи, которое часто связано с синдромом IBS.

Их можно также применять для лечения других желудочно-кишечных заболеваний, например, тех, которые связаны с активностью в верхней части пищеварительного канала, и как противорвотные средства. В частности они могут найти потенциальное применение для устранения и симптомов гастрита при желудочно-кишечных заболеваниях и диспепсии. Противорвотную активность определяют на известных животных моделях, по рвоте, вызванной цитотоксичным веществом или радиацией.

Также полагают, что конкретные антагонисты рецептора 5-HT₄, которые препятствуют возникновению мерцательной аритмии и других видов аритмии сердца, связанной с 5-HT, будут уменьшать возможность возникновения паралича (см. А.Дж. Кауман 1990, Наумин-Шмидебергс Арг. Фармакол., 342, 619-622. Соответствующий метод испытания на животных).

Полагают, что 5-HT, полученный из кровяных пластинок (тромбоцитов), вызывает аритмию, которая приводит к возникновению мерцательной аритмии сердца, и что нарушения сердечной деятельности связаны с симптоматической закупоркой кровеносных сосудов головного мозга и системической эмболией. Закупорка кровеносных сосудов головного мозга является причиной возникновения ишемической болезни, а сердце является наиболее известным источником материала для закупорки кровеносных сосудов. Особый интерес представляет частота возникновения эмболии, связанной с мерцательной аритмией сердца.

На активность, вызывающую состояние тревоги или беспокойства, вероятно оказывает влияние аммониев рог головного мозга (Думуис и др., 1988, Мол. Фармакол., 34, 880-887). Активность можно продемонстрировать на стандартных животных моделях посредством испытания на социальное взаимодействие и посредством лабиринтного испытания-X.

Те, кто страдают мигренью, часто испытывают ситуации беспокойства и эмоционального стресса, которые предшествуют появлению головной боли (см. Sachs, 1985, Мигрень, Pan Books, Лондон). Также обнаружено, что в течение 48 часов приступов мигрени уровни циклического AMP значительно увеличиваются в спинно-мозговой жидкости (Welch и др., 1976, Головная боль, 16, 160-167). Считают, что мигрень, включая фазу, предшествующую началу приступа, и соответствующее увеличение уровней циклического AMP связаны с возбуждением рецепторов 5-HT₄, следовательно назначение антагониста рецептора 5-HT₄ может принести потенциальную пользу в снятии приступа мигрени.

Также предложена фармацевтическая композиция в соответствии с изобретением, содержащая соединение формулы (1) или фармацевтически приемлемую его соль и фармацевтически приемлемый носитель.

Эти композиции получают путем смешения компонентов, и обычно они предназначены для приема внутрь, например, через рот, нос, ректально или парэнтерально, причем, как таковые, они могут быть в форме таблеток, капсул, жидких препаратов для орального применения, порошков, гранул, лепешек, порошков, аэрозолей для распыления через нос, свечей, растворов или суспензий для инъекции. Также предусматривается ввод лекарства под язык или через инъекцию в кожу. Составы, предназначенные для приема через рот, предпочтительны, поскольку они более удобны для применения.

Таблетки и капсулы для приема через рот обычно представлены в виде единичной дозы, причем они содержат обычные инертные наполнители, например, связующие, наполнители, разбавители, вещества для таблетирования, смазки, диспергаторы, красители, ароматизирующие вещества и увлажнители. На таблетки можно нанести известными способами покрытие, например, против раздражения кишечника.

Соответствующие наполнители для применения включают в себя целлюлозу, маннит, лактозу и другие подобные вещества. Соответствующие диспергаторы включают в себя крахмал, поливинилпирролидон и такие производные крахмала как, например, крахмал гликолят натрия. Соответствующие смазки включают в себя, например, стеарат магния.

Соответствующие фармацевтически приемлемые увлажнители включают в себя лауриловый сульфат натрия. Жидкие препараты для приема через рот могут быть в форме, например, водных или масляных суспензий, растворов, эмульсий, сиропов или эликсиров либо в форме сухого продукта для смешивания с водой или другим соответствующим носителем до его применения. Такие жидкие препараты могут содержать обычные добавки, например, суспендирующие агенты, например, сорбитол, сироп, метилцеллюлозу, желатин, оксидилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, гель стеарата алюминия или гидрогенизированные съедобные жиры, эмульгаторы, например, лецитин, сорбитан-моноолеат или аравийская камедь; неводные носители, (которые могут включать в себя съедобные масла), например, миндальное масло, ректифицированное кокосовое масло, масляные сложные эфиры, например, эфиры глицерина, пропиленгликоля или этилового спирта; антикоагулянты, например, метил или пропил р-оксibenzoат или сорбиновая кислота, и, если это требуется, то можно добавлять обычные ароматизирующие вещества или красители.

Жидкие препараты для применения через рот обычно присутствуют в форме водных или масляных суспензий, растворов, эмульсий, сиропов или эликсиров или в виде сухого продукта для смешивания с водой или соответствующим носителем до его применения. Такие жидкие составы могут содержать обычные добавки, например, суспендирующие агенты, эмульгаторы, неводные носители (которые могут включать в себя съедобные масла), антикоагулянты и ароматизирующие или окрашивающие вещества.

Составы для применения через рот можно получить обычными способами смешения, расфасовки или таблетирования. Можно применять операции повторного смешения для распределения активного вещества во всех этих составах с применением большого количества наполнителей. Такие операции, конечно, известны в технике.

Для парэнтерального применения приготавливают формы единичной дозы жидкости, содержащие соединение в соответствии с настоящим изобретением и стерильный растворитель. Соединение, в зависимости от растворителя и концентрации, можно суспендировать, либо растворять. Растворы для парэнтерального применения обычно готовят путем растворения соединения в растворителе, причем, до его заполнения в соответствующий пузырек или ампулу и герметизации, его стерилизуют через фильтр. Преимущественно в растворителе также растворяют фармацевтические препараты, усиливающие действие другого препарата, например, средства для местной анестезии, антикоагулянты и буферные агенты. Для повышения устойчивости состав можно заморозить после его заполнения в пузырек, а воду можно удалить под вакуумом.

Суспензии для парэнтерального применения готовят по существу так же за исключением, что соединение суспендируют в носителе вместо его растворения и стерилизуют посредством подвешивания его действию окиси этилена до суспендирования в стерильном носителе. Преимущественно, для упрощения равномерного распределения соединения в соответствии с изобретением в состав добавляют поверхностно-активное вещество или увлажнитель.

Также, в соответствии с изобретением предложен способ лечения синдрома раздражения кишечника (IBS), заболеваний желудка и пищевода, диспепсии, аритмии сердца и паралича, состояния беспокойства и тревоги и/или приступов мигрени у млекопитающих, например, у людей, причем способ заключается в назначении эффективного количества соединения формулы (1) или фармацевтически приемлемой его соли. В частности, способ заключается в лечении синдрома раздражения кишечника (IBS), сердечной аритмии и паралича.

Количество, эффективное для лечения описанных расстройств, зависит от относительной эффективности соединений в соответствии с изобретением, характера и сложности заболевания, а также веса млекопитающего. Однако единичная доза для взрослого человека весом 70 кг будет обычно содержать 0,05-1000 мг, например, 0,5-500 мг соединения в соответствии с изобретением. Единичные дозы можно принимать один или несколько раз в день, например, 2, 3 или 4 раза в день, обычно 1-3 раза в день, то есть в пределах 0,0001-50 мг/кг/день, обычно 0,0002-25 мг/день.

Вредные токсикологические эффекты не отмечаются в пределах указанной дозировки.

Изобретение также касается соединения формулы (1) или фармацевтически приемлемой его соли для применения в качестве активного терапевтического вещества, в частности для применения в качестве антагониста рецептора 5-HT₄ для лечения описанных расстройств.

Также изобретение касается применения со-единения формулы (1) в приготовлении медикамента для использования в качестве антагониста рецептора 5-HT₄ для лечения описанных болезней.

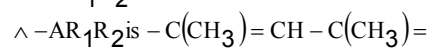
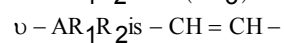
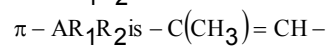
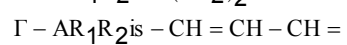
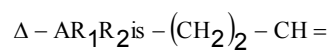
Следующие примеры иллюстрируют приготовление соединений формулы (1), следующее описание иллюстрирует получение промежуточных соединений.

Примеры								
	R ₁	R ₂	r	R ₃	R ₄	X	Y	Z
E1	H	H	1	H	H	O	O	(i)
E2	H	H	1	H	H	O	O	(vi)
E3	H	H	1	H	H	O	NH	(i)
E4	H	H	1	H	H	O	O	(iii)
E5	H	H	1	H	H	O	NH	(iii)
E6	H	H	0	H	H	O	O	(i)
E7	3-(CH ₃) ₂		1	H	H	O	O	(i)
E8	H	H	1	H	H	S	O	(i)
E9	H	H	2	H	H	O	O	(i)
E10	H	H	1	H	H	CH ₂	o	(i)
E11	H	H	0	H	H	CH ₂	O	(i)
E12	H	H	2	H	H	CH ₂	O	(i)
E13	H	H	0	H	H	CH ₂	NH	(i)
E14	H	H	0	H	H	O	NH	(i)
E15	H	H	1	H	H	O	O	Bzppm
E16	H	H	1	H	H	SO	O	(i)
	R ₁	R ₂	r	R ₃	R ₄	X	Y	Z
E17	-	Δ	-	H	H	CH	O	(i)
E18	-	Γ	-	H	H	CH	O	(i)
E19	H	H	1	H	H	S	NH	(i)
E20	H	H	1	H	H	O	NH	Bzppm
E21	H	H	1	H	H	O	NH	ppm
E22	H	H	1	H	H	O	NH	ⁿ C ₆ H ₁₃ pp
E23	H	H	1	H	H	O	NH	(ii)
E24	H	H	1	H	H	O	NH	Etpm
E25	H	H	1	H	H	O	NH	MeSO ₂ aEtpm
E26	H	H	1	H	H	O	NH	(vi)
E27	H	H	1	8-F	H	O	o	(i)
E28	H	H	1	8-F	H	O	NH	(i)
E29	H	H	1	H	H	NMe	O	(i)
	R ₁	R ₂	r	R ₃	R ₄	X	Y	Z
E30	-	π	-	H	H	S	O	(i)
E31	H	H	0	H	H	S	O	(i)
E32	-	υ	-	H	H	S	O	(i)
E33	-	Λ	-	H	H	N	O	(i)
E34	H	H	0	H	H	S	NH	(i)
E35	-	υ	-	H	H	S	NH	(i)
E36	H	H	1	H	H	NH	O	(i)
E37	H	H	0	H	H	O	O	(vi)
E38	H	H	2	H	H	O	NH	(i)

Продолжение

	R ₁	R ₂	r	R ₃	R ₄	X	Y	Z
E39	H	H	Γ	H	H	N	O	(i)
E40	H	H	0	H	H	S	O	(vi)
E41	H	H	0	H	H	S	NH	(vi)
E42	-	υ	-	H	H	S	O	(vi)
E43	-	υ	-	H	H	S	NH	(vi)

E44	H	H	1	H	H	S	O	(vi)
E45	-	Г	-	H	H	NH	NH	(i)
E46	H	H	1	H	H	N	NH	(i)



Bz - бензил

ppm - пиперидил-метил

aEt - аминоэтил

Пример 1

(1ⁿ-бутил-4-пиперидил)метил-3,4-дигидро-2H-[1,3]оксазино[3,2-а]индол-10-карбоксилат(EI)

а) Суспензию индол-3-карбоновая кислота (500 мг, 0,003 моль) в дихлорометане (50 мл) об-работали оксалилхлоридом (0,635 г, 0,005 моль) и двумя каплями диметилформамида. Смесь пере-мешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часов, затем удалили под вакуумом растворитель, оставив кислый хлорид.

Раствор 1-бутил-4-пиперидинметанола, Д6, (513 мг, 0,0053 моль) в сухом THF (10 мл) в атмо-сфере азота охладили в ледяной ванне. По капле добавили п-бутиллитий (1,88 мм 1,6М раствора в гексане, 0,003 моль), и полученный раствор пере-мешивали при 0°C в течение 15 минут.

Кислый хлорид растворили в сухом THF (20 мл), и раствор добавляли по капле в раствор алкоголята лития при температуре 0°C.

Реакционной смеси позволили подогреться до комнатной температуры и перемешивали в тече-ние 3 часов. Растворитель удалили под вакуумом, а остаток разделили между хлороформом и во-дой. Хлороформ отделили, промыли несколько раз водой, высушили и концентрировали, получив (1-бутил-4-пиперидил)метил-1H-индол-3-карбокси-лат в виде бледно-коричневой смолы.

¹HNMR (250 MHz) CDCl₃

б: 9,90 (brs, 1H), 8,10-8,18 (m, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,37-7,46 (m, 1H), 7,16-7,28 (m, 2H), 4,19 (d, 2H), 3,05-3,15 (brd, 2H), 2,40-2,49 (m, 2H), 0,90 (t, 3H), 1,20-2,18 (m, 11H).

в) Суспензию N-хлорсукцинимид (57 мг, 0,48 ммоль) в хлороформе (2 мл) обработали рас-твором (1ⁿ-бутил-4-пиперидил)метилиндол-3-карб-оксилата (100 мг, 0,32 ммоль) в хлороформе (2 мл), и смесь перемешивали при комнатной тем-пературе в течение 2 часов. Бледно-желтый рас-твор обработали 3-бром-1-пропанолом (0,03 мл, 0,32 ммоль), перемешивали при комнатной тем-пературе в течение 16 часов; затем посредством 10% - раствора Na₂CO₃ повысили основность и экстрагировали хлороформом. Экстракт высушили и концентрировали, оставив желтую смолу, кото-рую растворили в ацетоне (6 мл), обработали без-водным карбонатом калия (130 мг, 0,94 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в те-чение 18 часов. Смесь обработали 10% - раствором Na₂CO₃ и экстрагировали этилацетатом. Экс-тракт высушили и концентрировали, оставив ко-ричневое масло, которое подвергли хроматогра-фии сначала на силикагеле, при этом элюирова-ние осуществляли с хлороформом/метанолом (97:3), затем на основной окиси алюминия с элюи-рованием этилацетатом, получив бесцветное масло. Его кристаллизовали из простого эфи-ра/пентана для получения соединения (EI) в виде белого твердого вещества (11 мг) с температурой плавления 117-119°C.

¹HNMR (CDCl₃)

б: 7,97 (d, 1H), 7,10-7,30 (m, 3H), 4,55 (t, 2H), 4,20 (d, 2H), 4,11 (t, 2H), 2,90-3,03 (m, 2H), 2,25-2,40 (m, 4H), 1,75-2,00 (m, 5H), 1,22-1,55 (m, 6H), 0,91 (t, 3H).

MS (EI) M⁺ 370.

Пример 2

eq-хинолизидин-2-илметил-3,4-дигидро-2H-[1,3]оксазино[3,2-а]индол-10-карбоксилат (E2)

а) eq-2-оксиметилхинолизидин (Н.Дж. Леонард и др., журнал "Органическая химия", 1957, 22, 1445) подвергли реакции с индол-3-хлоридом кар-боновой кислоты с использованием способа, описанного в примере 1, для получения eq-хинолизи-дин-2-yl-метил 1-H-индол-3-карбоксилата с температурой плавления 154-157°C.

¹HNMR (CDCl₃)

б: 9,40 (br.s. 1H), 8,10-8,20 (m, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,35-7,45 (m, 1H), 7,20-7,30 (m, 2H), 4,20 (d, 2H), 2,80-2,97 (m, 2H), 1,43-2,20 (m, 11H), 1,10-1,40 (m, 3H).

в) eq-хинолизидин-2-ил-метил 1H-индол-3 кар-боксилат обрабатывали сначала N-хлорсукци-нимидом (1,5 эквивалентов) в течении 2 часов, затем 3-бром-1-пропанолом (2 эквивалента) в тече-ние 16 часов и после этого безводным карбонатом калия в ацетоне с использованием способа, опи-санного в примере 1в. Сырой продукт очистили, при этой применяли те же условия хроматогра-фии, что и в примере 1в, для получения соединения в виде бесцветного масла (51%). Его превратили в хлористоводородную соль и кристаллизовали из ацетона при температуре плавления 164-167°C.

¹HNMP (соль HCl) (d⁶ DMSO)

б: 10,35 (br.s., 1H), 7,85 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,07-7,20 (m, 2H), 4,54 (t, 2H), 4,13 (t, 2H), 4,05 (d, 2H), 3,25-3,43 (m, 2H), 2,74-3,15 (m, 3H) 2,20-2,33 (m, 2H), 2,00-2,15 (m, 1H), 1,35-1,95 (m, 10H).

Пример 3

N-[(1ⁿ-бутил-4-пиперидил)метил]-3,4-дигидро-2H-[1,3] оксазино [3,2-а]индол-10карбоксамида (E3)

Способ 1. Перемешанный раствор N-хлорсук-цинимид (57 мг, 0,48 ммоль) в хлороформе (3 мл) обработали раствором N-[(1ⁿ-бутил-4-пипери-дил)метил]индол-3-карбоксамида, Д1, (100 мг, 0,32 ммоль) в хлороформе (8 мл) и поддерживали при комнатной температуре в течение 2 часов, за-тем обработали 3-бром-1-пропанолом (0,03 мл, 0,32 ммоль). После перемешивания в течение 16 часов добавили еще 3-бром-1-пропанола (0,03 мл, 0,32 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре еще в течение 3 часов, затем обработали с избытком 10% - раствором Na₂CO₃ и экстрагировали хлороформом. Экстракт высушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме, получив желтое масло, которое растворили в аце-тоне (10 мл), обработали безводным карбонатом калия (130 мг, 0,96 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь концентрировали под вакуумом, остаток обработали 10%-раствором Na₂CO₃ (10 мл) и экстрагировали хлороформом. Экстракт высушили (Na₂SO₄) и концентрировали под вакуумом, оставив желтое масло, которое подвергли хроматографии сначала на силикагеле с элюированием хлорофор-мом/метанолом (19:1), затем на основной окиси алюминия с элюированием этилацетатом. Полу-ченное бесцветное масло кристаллизовали из простого эфира, получив соединение (E3) в виде белого твердого вещества (20 мг, 17%) с темпера-турой плавления 110-113°C.

¹HNMR (CDCl₃)

б: 8,34 (d, 1H), 7,05-7,30 (m, 3H), 6,55 (t, 1H), 4,53 (t, 2H), 4,10 (t, 2H), 3,33 (t, 2H), 2,90-3,05 (m, 2H), 2,25-2,45 (m, 4H), 1,90-2,25 (m, 2H), 1,20-1,85 (m, 9H), 0,92 (t, 3H).

MS (CI) MH⁺370.

Способ 2. Перемешанную суспензию N-[(1-ⁿбутил-4-пиперидил)метил]индол-3-карбоксамид (Д1, 120 г, 0,38 моль) в хлороформе (2 л) в атмо-сфере азота при комнатной температуре обрабатывали свежим дистиллированным 3-бром-1-пропанолом (69 мл, 0,77 моль), затем по частям добавляли сухой N-хлорсукцинимид (55 г, 0,42 моль) в течение 5 минут. Полученный желтый раствор перемешивали в течение 2,5 часов, затем обрабатывали IMHCl в эфире (15 мл, 0,015 моль). Образовался умеренный экзотерм, и цвет реакции изменился на оранжевый. После дополнительных 2 часов смесь обрабатывали 10% - раствором Na₂CO₃ (700 мл), слой хлороформа отделили, высушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме, оставив густое красное масло. Его обрабатывали ацетоном (1,5 л) и безводным карбонатом калия (130 г, 0,95 моль), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, остаток обрабатывали водой (1 л) и экстрагировали этил-ацетатом. Спустя 2 часа при температуре 8°C, его профильтровали и высушили, получив 51,7 г соединения (Е3) в виде твердого вещества. Маточные жидкости извлекли при помощи IMHCl к-слоты (800 мл), затем кислый экстракт превратили в основание с применением K₂CO₃ и экстрагировали хлороформом (2 x 700 мл). Объединенные экстракты хлороформа высушили (Na₂SO₄), концентрировали в вакууме, а остаток подвергли хроматографии на силикагеле с элюированием хлороформом/метанолом (96:4). Получили желтое масло, которое после растирания в порошок простым эфиром дало дополнительно 21,3 г указанного соединения (Е3) в виде белого твердого вещества. Превращение в хлористоводородную соль и рекристаллизация из этанола /60-80 бензин дало белое твердое вещество с температурой плавления 254-256°C.

Соль HCl-¹HNMR (D₂O).

б: 7,90 (d, 1H), 6,88-7,20 (m, 3H), 4,35 (br.t., 2H), 3,70 (br.t., 2H), 3,40 (br.d., 2H), 3,20 (br.d., 2H), 2,9 (br.t., 2H), 2,65 (br.t., 2H), 2,12 (br.t., 2H), 1,20-1,90 (m, 9H), 0,87 (t, 3H).

Полученный элементарный анализ был следующим:

	Теоретическое значение	Обнаружено	
Углерод	65,09	64,76	64,75
Водород	7,95	7,73	7,77
Азот	10,35	10,35	10,36

Пример 4

2-(1-пиперидил)этил 3,4-дигидро-2H-[1,3]оксазино [3,2-а]индол-10-карбоксилат (Е4)

а) 1-пиперидинэтанол подвергали реакции с 1H-индол-3-хлоридкарбоновой кислотой, применяя способ, описанный в примере 1а, для получения 2-(1-пиперидил)этил 1H-индол-3-карбоксилата.

¹HNMR (CDCl₃)

б: 9,6 (br.s., 1H), 8,03-8,12 (m, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,30-7,40 (m, 1H), 7,13-7,25 (m, 2H), 4,48 (t, 2H), 2,82 (t, 2H), 2,50-2,65 (m, 4H), 1,35-1,70 (m, 6H).

в) 2-(1-пиперидил)этил 1H-индол-3-карбоксилат сначала обрабатывали N-хлорсукцинимидом (1,5 эквивалентов) в течение 2 часов, затем 3-бром-1-пропанолом (3 эквивалента) в течение 21 часов, после этого безводным карбонатом в ацетоне с использованием способа, описанного в примере 1в. Сырой продукт очистили, применяя те же условия хроматографии как и в примере 1в, для получения указанного соединения (Е4) в виде бледно-желтого масла (15%). Его превратили в его оксалатовую соль и кристаллизовали из ацетона с точкой плавления 174-177°C.

Свободное основание: ¹HNMR (CDCl₃)

б: 8,02 (d, 1H), 7,07-7,30 (m, 3H), 4,40-4,55 (m, 4H), 4,08 (t, 2H), 2,78 (t, 2H), 2,45-2,65 (m, 4H), 2,25-2,38 (m, 2H), 1,54-1,66 (m, 4H), 1,35-1,50 (m, 2H).

MS (CI) MH⁺329.

Пример 5

N-[2-(1-пиперидил)этил]3,4-дигидро-2H-[1,3]оксазино [3,2-а]индол-10-карбоксамид (Е5)

N-[2-(1-пиперидил)этил] 1H-индол-3-карбоксамид (Д2) обрабатывали сначала N-хлорсукцинимидом, затем 3-бром-1-пропанолом и после этого карбонатом калия в ацетоне в соответствии со способом, описанным в примере 3. Сырой продукт подвергли хроматографии на силикагеле с элюированием хлороформом/метанолом (19:1), получив бледно-желтое масло, которое кристаллизовали из простого эфира, получив указанное в заглавии, соединение (Е5) в виде белого твердого вещества (29%) с точкой плавления 124-127°C.

¹HNMR (CDCl₃)

б: 8,33 (d, 1H), 7,06-7,28 (m, 3H), 7,02 (br.t, H), 4,51 (t, 2H), 4,08 (t, 2H), 3,50-3,60 (m, 2H), 2,54 (t, 2H), 2,30-2,60 (m, 6H), 1,40-1,65 (m, 6H).

MS (CI) MH⁺328.

Пример 6

(1-ⁿбутил-4-пиперидил)метил-2,3-дигидрооксазол [3,2-а]индол-9-карбоксилат (Е6)

(1-ⁿбутил-4-пиперидил)метил-1H-индол-3-карбоксилат (Е1а) обрабатывали сначала N-хлорсукцинимидом (1,5 эквивалентов) в течение 4 часов, затем 2-бром-этанолом (2 эквивалента) в течение 18 часов с последующей обработкой безводным карбонатом калия в ацетоне (18 часов) способом, описанным в примере 1в. Сырой продукт очистили при тех же условиях хроматографии, что и в примере 1в, получив бесцветное

масло (26%), которое кристаллизовали из простого эфира, получив указанный продукт (Е6) в виде белого твердого вещества с точкой кипения 128-150°C.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3)

δ : 7,95-8,02 (m, 1H), 7,07-7,27 (m, 3H), 5,18-5,27 (m, 2H), 4,24-4,33 (m, 2H), 4,19 (d, 2H), 2,92-3,04 (m, 2H), 2,27-2,38 (m, 2H), 1,75-2,05 (m, 5H), 1,25-1,66 (m, 6H), 0,91 (t, 3H).

MS (EI) MH^+ 356.

Пример 7

(1ⁿ-бутил-4-пиперидил)метил-3,3-диметил-3,4-дигидро-2H-[1,3]оксазино [3,2-а]индол-10-карбок-силат (Е7)

(1ⁿ-бутил-4-пиперидил)метил-1H-индол-3-карб-оксилат (Е1а) обрабатывали сначала N-хлорсукцинимидом (1,5 эквивалентов) в течение 2 часов, затем 3-бром-2,2-диметил-1-пропанолом (2 эквивалента) в течение 20 часов и после этого безводным карбонатом калия в ацетоне (2 1/2 дней) согласно способу, описанному в примере 1в. Сырой продукт подвергли хроматографии на силикагеле с элюированием хлороформом/метанолом (95:5), получив указанное соединение (Е7) в виде твердого вещества белого цвета (10%) с точкой плавления 154-155°C.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3)

δ : 7,98 (d, 1H), 7,08-7,30 (m, 3H), 4,21 (d, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 2,95-3,07 (m, 2H), 2,32-2,42 (m, 2H), 1,80-2,10 (m, 5H), 1,25-1,60 (m, 6H), 1,20 (s, 6H), 0,93 (t, 3H).

MS (CI) MH^+ 399.

Пример 8

(1ⁿ-бутил-4-пиперидил)метил-3,4-дигидро-2H-[1,3]тиазино[3,2-а]индол-10-карбоксилат (Е8)

(1ⁿ-бутил-4-пиперидил)метил-1H-индол-3-карб-оксилат, Е1а (114 мг, 0,0010 моль) обрабатывали сначала N-хлорсукцинимидом (180 мг, 0,0015 моль) в течение 2 часов, затем 3-хлор-1-пропантиолом (0,20 мл, 0,0020 моль) в течение 5 дней согласно способу, описанному в примере 1в. У полученного раствора повысили основность посредством 10% - раствора Na_2CO_3 и экстрагировали хлороформом. Экстракт высушили (Na_2SO_4) и концентрировали под вакуумом, получив темное масло, которое подвергли хроматографии на силикагеле с элюированием хлороформом/метанолом (95:5), получив (1ⁿ-бутил-4-пиперидил)метил-2-(3-хлорпропилмеркапто)-1H-индол-3-карбоксилат в виде масла серого цвета (220 мг). Его растворили в ацетоне (50 мл), обрабатывали безводным карбонатом калия (220 мг, 0,0015 моль) и иодидом натрия (590 мг, 0,0026 моль) и нагревали под флегмой (орошением) в течение 8 часов. Смесь концентрировали под вакуумом, а остаток обрабатывали 10%-раствором Na_2CO_3 и затем экстрагировали этилацетатом. Экстракт высушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Остаток подвергли хроматографии на основной окиси алюминия с элюированием этилацетатом. Полученное бесцветное масло кристаллизовали из простого эфира, получив указанное соединение (Е8) в виде белого твердого вещества (80 мг, 21%) с точкой плавления 99-100°C.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3)

δ : 7,97-8,04 (m, 1H), 7,14-7,30 (m, 3H), 4,22 (d, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,05-3,15 (m, 2H), 2,92-3,02 (m, 2H), 2,38-2,50 (m, 2H), 2,27-2,37 (m, 2H), 1,75-2,02 (m, 5H), 1,20-1,55 (m, 6H), 0,91 (t, 3H).

MS (EI) MH^+ 386.

Пример 9

(1ⁿ-бутил-4-пиперидил)метил-2,3,4,5-тетрагидро[1,3]оксазепино[3,2-а]индол-11-карбоксилат (Е9)

(1ⁿ-бутил-4-пиперидил)метил-1H-индол-3-карб-оксилат (Е1а) обрабатывали сначала N-хлорсукцинимидом (1,5 эквивалентов) в течение 2 часов, затем 4-хлор-1-бутанолом (2 эквивалента) в течение 18 часов способом, описанным в примере 1в, полученный продукт изолировали как в примере 8, получив (1ⁿ-бутил-4-пиперидил)метил-2-(4-хлор-бутокси)-1H-индол-3-карбоксилат в виде желтого масла. Раствор в ацетоне обрабатывали безводным карбонатом калия и иодидом натрия и нагревали под орошением в течение 30 часов, затем его очистили, как в примере 8, получив указанное соединение (Е9) в виде бледно-желтого масла (51%). Его превратили в его оксалатовую соль и кристаллизовали из ацетона, получив белое твердое вещество с точкой кипения 161-164°C.

Оксалатовая соль: - $^1\text{H NMR}$ (d^6DMSO)

δ : 7,85-7,95 (m, 1H), 7,45-7,55 (m, 1H), 7,10-7,25 (m, 2H), 4,15-4,30 (m, 4H), 4,10 (d, 2H), 3,35-3,45 (m, 2H), 2,80-3,05 (m, 4H), 1,80-2,10 (m, 7H), 1,50-1,75 (m, 4H), 1,20-1,40 (m, 2H), 0,89 (t, 3H).

MS (EI) M^+ 384.

Пример 10

(1ⁿ-бутил-4-пиперидил)метил-6,7,8,9-тетрагидропирид-[1,2-а]индол-10-карбоксилат (Е10)

Раствор 6,7,8,9-тетрагидропирид [1,2-а]индол-10-карбоновой кислоты, ДЗ, (400 мг, 0,00186 моль) в дихлорметане (20 мл) обрабатывали оксалил-хлоридом (0,20 мл, 0,0023 моль) и 2 каплями DMF (диметилформамид) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем концентрировали в вакууме, получив кислый хлорид в виде твердого вещества оранжевого цвета.

Раствор (1ⁿ-бутил-4-пиперидил)метанола (Д6) (0,32 г, 0,0186 моль) в сухом THF (тетрагидрофуран) (25 мл) при температуре 5°C в атмосфере азота обрабатывали 1,5 М метиллитием в простом эфире (1,24 мл, 0,00186 моль) и оставили для перемешивания в течение 15 минут, затем обрабатывали раствором упомянутого кислого хлорида в сухом THF (15 мл). После 16 часов при комнатной температуре смесь обрабатывали насыщенным раствором K_2CO_3 (50 мл) и экстрагировали в этилацетат (2 x 75 мл), высушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме. Остаток подвергли хроматографии на силикагеле с элюированием хлороформом/метанолом (95:5), получив указанное соединение (Е10) в виде желтого масла. Его превратили в его хлористоводородную соль для получения белого твердого вещества с точкой плавления 230-232°C.

HCl соль: $^1\text{H NMR}$ (d^6DMSO)

δ : 10,3 (вр.с., 1H), 7,92-8,03 (m, 1H), 7,43-7,53 (m, 1H), 7,16-7,26 (m, 2H), 4,18 (d, 2H), 4,11 (t, 2H), 3,43-3,56 (m, 2H), 3,23 (t, 2H), 2,82-3,05 (m, 4H), 1,85-2,12 (m, 7H), 1,60-1,80 (m, 4H), 1,25-1,40 (m, 2H), 0,90 (t, 3H).

MS (EI) MH^+ 368.

Пример 11

(1ⁿ-бутил-4-пиперидил)метил-2,3-дигидро-1Н-пирроло [1,2-а]индол-9-карбоксилат (Е11)

Указанное соединение (Е11) приготовили из 2,3-дигидро-1Н-пирроло [1,2-а] индол-9-карбоновой кислоты (Д4), применяя способ из примера 10, и его изолировали в виде твердого вещества бледно-оранжевого цвета (24%) с точкой плавления 100-102°C.

¹HNMR (CDCl₃)

б: 8,03-8,12 (m, 1H), 7,13-7,28 (m, 3H), 4,17 (d, 2H), 4,11 (t, 2H), 3,29 (t, 2H), 2,95-3,08 (m, 2H), 2,57-2,72 (m, 2H), 2,30-2,41 (m, 2H) 1,92-2,07 (m, 2H), 1,73-1,90 (m, 3H), 1,40-1,60 (m, 4H), 1,22-1,39 (m, 2H), 0,92 (t, 3H).

MS (EI) M⁺354.

Пример 12

(1ⁿ-бутил-4-пиперидил)метил 7,8,9,10-тетра-гидро-6Н-азепин [1,2-а]индол-11-карбоксилат (12)

Указанное соединение (Е12) приготовили из 7,8,9,10-тетрагидро-6Н-азепин [1,2-а]индол-11-карбоновой кислоты (Д5) согласно способу из примера 10. Сырой продукт очистили посредством хроматографии на силикагеле с элюированием хлороформом/этанолом (98:2), получив желтое масло, которое превратили в его хлористоводородную соль для получения твердого вещества (20%) с точкой плавления 196-198°C.

¹HNMR (d⁶DMSO) – HCl соль

б: 10,52 (br.s., 1H), 7,93-8,00 (m, 1H), 7,55-7,62 (m, 1H), 7,13-7,25 (m, 2H), 4,25-4,40 (m, 2H), 4,17 (d, 2H), 3,35-3,55 (m, 4H), 2,80-3,10 (m, 4H), 1,55-2,15 (m, 13H) 1,24-1,40 (m, 2H), 0,88 (t, 3H).

MS (CI) MH⁺383.

Пример 13

N-[(1ⁿ-бутил-4-пиперидил)метил-2,3-дигидро-1Н-пирроло [1,2-а]индол-9-карбоксамид (Е13)

Раствор 2,3-дигидро-1Н-пирроло [1,2-а]индол-9-карбоновой кислоты, Д4 (180 мг, 0,89 ммоль) в дихлорметане (20 мл) обработали оксалилхлоридом (0,096 мл, 1,1 ммоль) и 2 каплями диметилформамида (DMF), перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем концентрировали в вакууме, получив кислый хлорид в виде желтого твердого вещества.

Раствор (1ⁿ-бутил-4-пиперидил)метиламина, Д8 (150 мг, 0,89 ммоль) и триэтиламина (0,15 мл, 1,1 ммоль) в дихлорметане (20 мл) в атмосфере азота обрабатывали раствором упомянутого кислого хлорида в дихлорметане (5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Раствор обработали 10% - раствором Na₂CO₃, органический слой отделили, высушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме, получив твердое вещество. Его рекристаллизовали из этилацетата, получив соединение (Е13) в виде белого твердого вещества (180 мг, 55%) с точкой плавления 152-154°C.

¹HNMR (CDCl₃)

б: 7,75-7,84 (m, 1H), 7,13-7,33 (m, 3H), 5,93 (br.t., NH), 4,10 (t, 2H), 3,38 (t, 2H), 3,31 (t, 2H), 2,90-3,02 (m, 2H), 2,65 (квинтет, 2H), 2,28-2,36 (m, 2H) 1,60-2,10 (m, 6H), 1,22-1,55 (m, 5H), 0,90 (t, 3H).

MS (CI) MH⁺354.

Пример 14

N-[(1ⁿ-бутил-4-пиперидил)метил]-2,3-дигидро-оксазол [3,2-а]индол-9-карбоксамид (Е14)

N-[(1ⁿ-бутил-4-пиперидил)метил]индол-3-карбоксамид (Д1) обрабатывали сначала N-хлорсукцинимидом (1,5 эквивалентов) в течение 2 часов, затем 2-бромэтанолом (2 эквивалента) в течение 16 часов и после этого карбонатом калия (3 эквивалента) в ацетоне в течение 68 часов согласно способу из примера 1в.

Сырой продукт очистили посредством хроматографии на силикагеле с элюированием хлороформом/этанолом (19:1) для получения указанного соединения (Е14) в виде белого твердого вещества с последующей рекристаллизацией из хлороформа/эфира (14%) при температуре плавления 156-158°C.

¹HNMR (CDCl₃)

б: 8,19 (d, 1H), 7,00-7,30 (m, 3H), 6,00 (t, NT), 5,15 (t, 2H), 4,20 (t, 2H), 3,32 (t, 2H), 2,90-3,15 (m, 2H), 2,25-2,42 (m, 2H), 1,20-2,05 (m, 11H) 0,90 (t, 3H).

MS (CI) MH⁺356.

Пример 15

(1-бензил-4-пиперидил)метил-3,4-дигидро-2Н-[1,3] оксазино [3,2-а]индол-10-карбоксилат (Е15)

а) Индол-3-карбоновая кислота превратили в его кислый хлорид и затем подвергли реакции с 1-бензил-4-пиперидинметанол (Д7) согласно способу, описанному в примере 1а. Полученное оранжевое масло подвергли хроматографии на силикагеле с элюированием хлороформом/этанолом (9:1) для образования (1-бензил-4-пиперидил)метил-индол-3-карбоксилата в виде желтого масла (88%).

¹HNMR (CDCl₃)

б: 9,24 (s, 1H), 8,12-8,20 (m, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,20-7,45 (m, 8H), 4,20 (d, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,90-3,04 (m, 2H), 1,73-2,10 (m, 5H), 1,36-1,58 (m, 2H).

в) (1-бензил-4-пиперидил)метил-индол-3-карбоксилат сначала обрабатывали N-хлорсукцинимидом (1,5 эквивалентов) в течение 2 часов, затем 3-бром-1-пропанолом (2 эквивалента) в течение 16 часов и после этого безводным карбонатом калия в ацетоне с использованием способа, описанного в примере 1в. Сырой продукт очистили посредством хроматографии на силикагеле с элюированием хлороформом/этанолом (19:1) для получения указанного соединения (Е15) в виде твердого вещества с последующей рекристаллизацией из хлороформа/эфира (47%) при температуре плавления 158-160°C.

¹HNMR (CDCl₃)

б: 7,94-8,00 (m, 1H), 7,10-7,38 (m, 8H), 4,48-4,56 (m, 2H), 4,19 (d, 2H), 4,05-4,12 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,88-2,98 (m, 2H), 2,28-2,39 (m, 2H), 1,75-2,08 (m, 5H) 1,35-1,55 (m, 2H).

MS (CI) MH⁺403.

Пример 16

(1ⁿ-бутил-4-пиперидил)метил-3,4-дигидро-1-оксо-2Н-[1,3]тиазино[3,2-а]индол-10-карбоксилат (Е16)

Раствор (1-ⁿбутил-4-пиперидил)метил 3,4-дигидро-2Н-[1,3]тиазино [3,2-а]индол-10-карбоксила-та (Е8, 80 мг, 0,21 ммоль) в ацетоне (5 мл) и воде (5 мл) обрабатывали перйодатом натрия (100 мг, 0,46 ммоль) и перемешивали при комнатной тем-пературе в течение 24 часов. Затем раствор обрабатывали и насыщали раствором К₂СO₃ (10 мл) и экстрагировали с использованием этилацетата (2 x 25 мл). Экстракт высушили (Na₂SO₄) и концен-трировали в вакууме, получив желтое масло, ко-торое подвергли хроматографии на силикагеле с элюированием 5% метанола/хлороформа. Полу-ченное бесцветное масло кристаллизовали из эфира, получив указанное соединение (Е16) в ви-де белого твердого вещества (27 мг, 32%) с тем-пературой плавления 130-135°C.

¹HNMR (CDCl₃)

б: 8,24 (d, 1H), 7,30-7,50 (m, 3H), 4,54 (dd, 1H), 4,22-4,38 (m, 2H), 4,05 (dt, 1H), 3,40 (dd, 1H), 3,21 (dq, 1H), 2,86-3,08 (m, 3H), 2,30-2,45 (m, 3H), 1,80-2,10 (m, 4H), 1,20-1,40 (m, 2H), 0,90(t, 3H).

MS (CI) M⁺403.

Пример 17

(1-ⁿбутил-4-пиперидил)метил 6,7-дигидропи-рид-[1,2-а]индол-10-карбоксилат (Е17)

Указанное соединение получили из 6,7-дигидропирид [1,2-а]индол-10-карбоновой кислоты (Д8) согласно способу, описанному в примере 10, и подвергли хроматографии на силикагеле с элю-ированием этилацетатом, получив желтое твер-дое вещество (18%) с температурой плавления 62-62°C (п - пентан).

¹HNMR (CDCl₃)

б: 8,10-8,17 (m, 1H), 7,42 (dt, 1H), 7,18-7,33 (m, 3H), 6,25-6,35 (m, 1H), 4,22 (d, 2H), 4,15 (t, 2H), 2,90-3,05 (m, 2H), 2,63-2,75 (m, 2H), 2,29-2,38 (m, 2H), 1,75-2,04 (m, 5H) 1,25-1,55 (m, 6H), 0,91 (t, 3H).

MS (EI) M⁺366.

Пример 18

(1-ⁿбутил-4-пиперидил)метил-пиридо [1,2-а]ин-дол-10-карбоксилат (Е18)

Указанное соединение получили из пиридо [1,2-а]индол-10-карбоновой кислоты (Д9) согласно способу из примера 10 и подвергли хрома-тогра-фии на силикагеле с элюированием этилацетата, получив желтое твердое вещество (10%) с тем-пературой плавления 57-59°C (п - пентан).

¹HNMR (CDCl₃)

б: 8,35-8,50 (m, 3H), 7,88 (d, 1H), 7,48-7,56 (m, 1H), 7,28-7,40 (m, 2H), 6,78-6,86 (m, 1H), 4,30 (d, 2H), 2,95-3,05 (m, 2H), 2,30-2,40 (m, 2H), 1,85-2,05 (m, 5H) 1,43-1,60 (m, 4H), 1,25-1,40 (m, 2H), 0,92 (t, 3H).

MS (EI) M⁺364.

Пример 19

N-[1-ⁿбутил-4-пиперидил)метил] 3,4-дигидро-2Н-[1,3]тиазин [3,2-а]индол-10-карбоксамид (Е19)

Указанное соединение получили из N-[1-ⁿбу-тил-4-пиперидил)метил]индол-3-карбоксамид (Д1в) согласно способу из примера 8 в виде бело-го твердого вещества (7%) с температурой плав-ления 141-142°C.

¹HNMR (CDCl₃)

б: 7,70 (d, 1H), 7,13-7,30 (m, 3H), 6,07 (t, 1H), 4,16 (t, 2H), 3,38 (t, 2H), 3,08 (t, 2H), 2,90-3,02 (m, 2H), 2,38-2,50 (m, 2H), 2,25-2,36 (m, 2H), 1,60-2,00 (m, 5H) 1,23-1,56 (m, H), 0,91 (t, 3H).

MS (EI) M⁺385.

Пример 20

N-[1-ⁿ-бензил-4-пиперидил)метил] 3,4-дигидро-2Н-[1,3]оксазин [3,2-а]индол-10-карбоксамид (Е20)

а) Индол-3-карбоновую кислоту превратили в хлорид этой кислоты и затем подвергли реакции с (1-бензил-4-пиперидил)метиламином (Д10) согла-сно способу, раскрытому в описании 1а, для по-лучения N-(1-бензил-4-пиперидил)метил] индол-3-карбоксамид в виде белого твердого вещества (60%).

¹HNMR (CDCl₃)

б: 9,90 (s, 1H), 7,85-7,95 (m, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,15-7,43 (m, 8H), 6,17 (t, 1H), 3,48 (s, 2H), 3,37 (t, 2H), 2,83-2,98 (m, 2H), 1,87-2,08 (m, 2H), 1,54-1,82 (m, 3H), 1,23-1,50 (m, 2H),

в) Перемешенную суспензию N-[(1-бензил-4-пиперидил)метил]индол-3-карбоксамид (17,5 г, 0,050 моль) в хлороформе (250 мл) обработали 3-бром-1-пропенол (10,1 мл, 0,11 моль) и N-хлорсук-цинимидом (8,7 г, 0,065 моль) при комнатной тем-пературе и за 15 минут получили прозрачный рас-твор.

После 1 часа реакционная смесь потемнела, изменив свой цвет от бледно-желтого до оранжевого, и температура повысилась до 38°C. Спустя еще 1 час реакционную смесь обработали 10% - раствором NaHCO₃, слой хлороформа отделили, высушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме, получив желтое масло, которое подвергли хрома-тографии на силикагела с элюированием 3% ме-танол/хлороформом. Промежуточное соединение 2-(3-бромпрокси)индол растворили в ацетоне (400 мл), обработали безводным карбонатом ка-лия (11 г, 0,80 моль) и перемешивали при комнат-ной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, а остаток обработали водой (200 мл) и экстрагировали хло-роформом (2 x 250 мл). Объединенные экстракты высушили (Na₂SO₄), концентрировали под вакуу-мом, а остаток подвергли хроматографии на сили-кагеле с элюированием 5% метанолом/хлорофор-мом, получив указанное соединение (Е20) в виде бледно-желтого масла (3,1 г, 15%). Его превратили в его оксалатовую соль и кристаллизовали из ацетона, получив белое твердое вещество с тем-пературой плавления 169-170°C.

Свободное основание: - ¹HNMR (CDCl₃).

б: 8,32 (d, 1H), 7,05-7,38 (m, 8H), 6,53 (t, 1H), 4,50 (t, 2H), 4,08 (t, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,31 (t, 2H), 2,83-2,97 (m, 2H), 2,27-2,41 (m, 2H), 1,54-2,06 (m, 5H), 1,25-1,45 (m, 2H).

Пример 21

N-(4-пиперидилметил) 3,4-дигидро-2Н-[1,3]ок-сазин [3,2-а]индол-10-карбоксамид (Е21)

Перемешанную суспензию N-[(1-бензил-4-пи-перидил)метил] 3,4-дигидро-2Н-[1,3]оксазино [3,2-а]индол-10-карбоксамид-оксалатовой соли (Е20, 2,25 г, 0,0046 моль) в этаноле (100 мл) и ледяной уксусной кислоты (4 мл) гидрогенизировали над 10% Pd-C (0,8 г) при атмосферном давлении и температуре 45°C в течение 18 часов. Смесь про-фильтровали, а фильтрат концентрировали под вакуумом. Большая часть продукта была в

виде твердого вещества, который отфильтровали. Этот материал встряхивали с концентрированным раствором карбоната калия (50 мл) и хлороформом (50 мл) вместе с остатком от фильтрата. Смесь профильтровали, отделили слой хлороформа и высушили (Na_2SO_4), затем концентрировали в вакууме, получив указанное соединение в виде белого твердого вещества (1,52 г, 100%). Его кристаллизировали из хлороформа/60-80 бензила, тем-пература плавления 139-141°C.

^1H NMR (CDCl_3)

δ : 8,32 (d, 1H), 7,03-7,30 (m, 3H), 6,53 (t, 1H), 4,48 (t, 2H), 4,05 (t, 2H), 3,30 (t, 2H), 3,02-3,15 (m, 2H), 2,52-2,70 (m, 2H), 2,27-2,40 (m, 2H), 1,65-1,90 (m, 4H) 1,10-1,30 (m, 2H).

MS (EI) M^+ 313.

Пример 22

N-(4-гексил-4-пиперидил)метил] 3,4-дигидро-2H-[1,3]оксазино [3,2-а]индол-10-карбоксамид (E22)

Раствор N-(4-пиперидилметил) 3,4-дигидро-2H-[1,3]оксазино [3,2-а]индол-10-карбоксамида (E21, 250 мг, 0,70 ммоль) в ацетоне (12 мл) обра-ботали 1-бромгексаном (0,14 мл, 1,0 ммоль) и безводным карбонатом калия (280 мг, 2,0 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в те-чение 70 часов. Смесь концентрировали в вакуу-ме, а остаток обработали 10% - раствором Na_2CO_3 и экстрагировали хлороформом. Экстракт высу-шили (Na_2SO_4), концентрировали в вакууме, а ос-таток подвергли хроматографии на силикагеле с элюированием 5% метанола/хлороформа, полу-чив желтое масло. Его пропустили через короткую пробку из основной окиси алюминия с элюирова-нием этилацетатом, получив соединение (E22) в виде бесцветного масла (150 мг, 54%). Его пре-вратили в его хлористоводородную соль и кри-сталлизировали из ацетона/эфира, получив белое твердое вещество с температурой плавления 170-171°C.

Свободное основание: ^1H NMR (CDCl_3).

δ : 8,32 (d, 2H), 7,02-7,30 (m, 3H), 6,53 (t, 1H), 4,48 (t, 2H), 4,04 (t, 2H), 3,32 (t, 2H), 2,90-3,00 (m, 2H), 2,25-2,38 (m, 4H), 1,83-1,96 (m, 2H) 1,20-1,81 (m, 13H), 0,88 (t, 3H).

MS (EI) M^+ 397.

Пример 23

N-(1-циклогексилметил-4-пиперидил)метил 3,4-дигидро-2H-[1,3]оксазин [3,2-а]индол-10-карб-оксамид (E23)

N-(4-пиперидилметил)3,4-дигидро-2H-[1,3]ок-сазин [3,2-а]индол-10-карбоксамид (E21) алкили-ровали циклогексилметилбромидом способом из примера 22, при этом продолжительность реакции составила 70 часов при комнатной температуре, после этого реакцию проводили в течение 8 часов при температуре флегмы. Указанное соединение (E23) получили в виде белого твердого вещества (31%), которое превратили в его хлористоводо-родную соль и кристаллизировали из ацетона/эфира в виде белого твердого вещества с температурой плавления 209-210°C.

HC соль: - ^1H NMR (CD_3OD)

δ : 8,03-8,09 (m, 1H), 7,20-7,28 (m, 1H), 7,10-7,17 (m, 2H), 4,60 (t, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,53-3,65 (m, 2H), 3,36 (d, 2H), 2,85-3,05 (m, 4H), 2,30-2,43 (m, 2H) 1,50-2,07 (m, 11H), 1,18-1,46 (m, 3H), 0,95-1,13 (m, 2H).

MS (EI) M^+ 409.

Пример 24

N-[(1-этил-4-пиперидил)метил] 3,4-дигидро-2H-[1,3]оксазин [3,2-а]индол-10-карбоксамид (E24)

N-(4-пиперидилметил) 3,4-дигидро-2H-[1,3]ок-сазин [3,2-а]индол-10-карба-мид (E21) алкилирова-ли йодистым этаном согласно способу из приме-ра 22. Указанное соединение получили в виде бе-лого твердого вещества (27%), которое превратили в его хлористоводородную соль и кристаллизировали из ацетона/этанола/эфира, получив твердое вещество белого цвета с температурой плавления 243-245°C.

Свободное основание: - ^1H NMR (CDCl_3).

δ : 8,34 (d, 1H), 7,05-7,28 (m, 3H), 6,55 (t, 1H), 4,52 (t, 2H), 4,07 (t, 1H), 3,33 (t, 2H), 2,90-3,02 (m, 2H), 2,30-2,40 (m, 4H), 1,55-1,98 (m, 5H) 1,25-1,45 (m, 2H).

MS (EI) M^+ 341.

Пример 25

N-[(1-(2-метансульфонамидоэтил)-4-пипери-дил)метил] 3,4-дигидро-2H-[1,3]оксазин [3,2-а]ин-дол-10-карбоксамид (E25)

Перемешанный раствор N-(4-пиперидилме-тил) 3,4-дигидро-2H-[1,3]оксазин [3,2-а]индол-10-карбоксамида (E21, 220 мг, 0,70 ммоль) в ацето-нитриле (8 мл) обработали диизопропилэтиламин-ом (0,24 мл, 1,4 ммоль) и N-(2-бром-этил)метансульфонамидом (Д14, 160 мг, 0,77 ммоль) и смесь нагревали под флегмой в те-чение 2,5 часов. Реакционную смесь концентриро-вали в вакууме, и остаток подвергли хроматогра-фии на силикагеле с элюированием дихлормета-ном/метанолом/0,88 раствором аммиака (200:10:1).

Полученное бесцветное масло растворили в хлороформе (30 мл) и промыли водой (2 x 20 мл), затем высушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме. Остаток пропустили через короткую про-бку из основной окиси алюминия с элюированием этилацетатом, получив указанное соединение в виде бесцветного масла (54 мг, 11%). Его превра-тили в его оксалатовую соль и кристаллизировали из ацетона, получив белое твердое вещество с тем-пературой плавления 80-85°C.

Свободное основание: - ^1H NMR (CDCl_3).

δ : 8,32 (d, 1H), 7,05-7,30 (m, 3H), 6,56 (t, 1H), 4,53 (t, 2H), 4,08 (t, 2H), 3,33 (t, 2H), 3,17 (t, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,78-2,92 (m, 2H), 2,50 (t, 2H), 2,28-2,44 (m, 2H), 1,55-2,10 (m, 6H), 1,20-1,45 (m, 2H).

Пример 26

N-(eq-хинолизидин-2-илметил),3,4-дигидро-2H-[1,3]-оксазин-[3,2-а]индол-10-карбоксамид (E26)

а) eq-хинолизидин-2-илметиламин (Д2) под-вергли реакции с индол-3-хлоридом карбоновой кислоты, применяя способ, раскрытый в описа-нии 1в, для получения соединения N-(eq-хино-лизидин-2илметил)индол-3-карбоксамид в виде белого твердого вещества (55%).

^1H NMR (CD_3OD)

б: 8,06-8,15 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,39-7,46 (m, 1H), 7,10-7,22 (m, 2H), 3,27 (d, 2H), 2,80-2,95 (m, 2H), 2,04-2,23 (m, 2H), 1,53-1,98 (m, 8H), 1,22-1,48 (m, 3H), 0,96-1,15 (m, 1H).

в) Перемешанную суспензию N-(е-хиноли-зидин-2илметил) индол-3-карбоксамида (300 мг, 0,94 ммоль) в хлороформе (16 мл) обработали 3-бром-1-пропанолом (0,17 мл, 1,9 ммоль), затем N-хлорсукцинимидом (140 мг, 1,05 ммоль) и получили прозрачный раствор в течении 30 минут. После 2 часов смесь обработали 1M HCl/эфиром (3 кап-ли), окрасив ее в желтый цвет, затем, спустя 1,5 часа смесь обработали с избытком 10%-раствором NaHCO₃, слой хлороформа отделили, высушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме, получив желтое масло. Его растворили в ацетоне (20 мл), обработали безводным карбонатом калия (400 мг, 2,9 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов, затем концентрировали в вакууме. Остаток обработали 10%-раствором Na₂CO₃ и экстрагировали хлороформом. Экстракт высушили (Na₂SO₄) и концентрировали, оставив желтое масло, которое подвергли хроматографии на силикагеле с элюированием 10% метанолом/хлороформом. Масло пропустили через короткую трубку из основной окиси алюминия с элюированием этилацетатом, получив указанное соединение (E26) в виде бесцветного масла (110 мг, 32%). Его превратили в его хлористоводородную соль и кристаллизовали из метанола/эфира в виде белого твердого вещества с температурой плавления 243-247°C.

Свободное основание: - ¹HNMR (CDCl₃).

б: 8,30 (d, 1H), 6,98-7,25 (m, 3H), 6,51 (t, 1H), 4,45 (t, 2H), 3,96 (t, 2H), 3,20-3,37 (m, 2H), 2,78-2,92 (m, 2H), 2,20-2,35 (m, 2H), 1,94-2,14 (m, 2H), 0,98-1,85 (m, 12H).

MS (CI) MH⁺368.

Пример 27

(1⁻бутил-4-пиперидил)метил 8-фтор-3,4-дигидро-2H-[1,3]оксазин [3,2-а]индол-10-карбоксилат (E27)

а) 5-фториндол-3-хлорид карбоновой кислоты подвергли реакции с (1⁻бутил-4-пиперидил)метанол (Д6), применяя способ из примера 1а, получив (1⁻бутил-4-пиперидил)метил 5-фториндол-3-карбоксилат в виде масла оранжевого цвета (30%), затем подвергли хроматографии на силикагеле с проявлением 10% этанолом/хлороформом.

¹HNMR (CDCl₃)

б: 9,95 (brs, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,00 (dt, 1H), 4,22 (d, 2H), 3,0-3,15 (m, 2H), 2,33-2,47 (m, 2H), 1,95-2,10 (m, 2H), 1,75-1,93 (m, 3H), 1,22-1,65 (m, 6H), 0,92 (t, 3H).

в) (1⁻бутил-4-пиперидил)метил-5-фториндол-3-карбоксилат подвергли реакции с -хлорсукцин-имидом и 3-бром-1-пропанолом, затем с карбонатом калия в ацетоне, применяя способ из примера 26в, получив масло бледного цвета, которое подвергли хроматографии на силикагеле с проявлением 10% этанолом/хлороформом.

Указанное соединение (E27) получили в виде бледно-желтого масла (8%), которое превратили в его оксалатовую соль и получили твердое вещество с температурой плавления 118-119°C.

Свободное основание: - ¹HNMR (CDCl₃).

б: 7,64 (dd, 1H), 7,04 (dd, 1H), 6,87 (dt, 1H), 4,55 (t, 2H), 4,20 (d, 2H), 4,10 (t, 2H), 2,96-3,10 (m, 2H), 2,28-2,47 (m, 4H), 1,77-2,14 (m, 5H), 1,25-1,65 (m, 6H), 0,92 (t, 3H).

MS (CI) MH⁺389.

Пример 28

N-[(1⁻бутил-4-пиперидил)метил] 8-фтор-3,4-дигидро-2H-[1,3]оксазин [3,2-а] индол-10-карбокс-амид (E28)

а) 5-фториндол-3-хлорид карбоновой кислоты подвергли реакции с (1⁻бутил-4-пиперидил)метиламином (Д1а) согласно способу, раскрытому в описании 1в, получив соединение N-[(1⁻бутил-4-пиперидил)метил] 5-фториндол-3-карбоксамида в виде небелого твердого вещества (64%).

¹HNMR (CD₃OD)

б: 7,92 (s, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,38 (dd, 1H), 6,95 (dt, 1H), 3,28 (d, 2H), 2,93-3,07 (m, 2H), 2,30-2,42 (m, 2H), 1,60-1,87 (m, 3H), 1,22-1,60 (m, 6H), 0,94 (t, 3H).

в) N-[(1⁻бутил-4-пиперидил)метил]-5-фториндол-3-карбоксамида подвергли реакции с 3-бром-1-пропанолом и N-хлорсукцинимидом, затем с карбонатом калия в ацетоне, применяя способ из примера 26в, при этом получили желтое масло, которое подвергли хроматографии на силикагеле с проявлением 20% этанолом/хлороформом, получив указанное соединение в виде бледно-желтого масла (8%). Его превратили в его хлористоводородную соль, которую получили в виде твердого вещества с температурой плавления 90°C.

Свободное основание: - ¹HNMR (CDCl₃).

б: 7,98 (dd, 1H), 6,98 (dd, 1H), 6,83 (dt, 1H), 6,56 (t, 1H), 4,56 (t, 2H), 4,08 (t, 2H), 3,33 (t, 2H), 3,05-3,20 (m, 2H), 2,30-2,58 (m, 4H), 2,10-2,26 (m, 2H), 1,25-1,90 (m, 9H), 0,92 (t, 3H).

MS (CI) MH⁺388.

Пример 29

(1⁻бутил-4-пиперидил)метил-1-метил-1,2,3,4-тетрагидропиримид-[1,2-а]индол-10-карбоксилат (E29)

Раствор (1⁻бутил-4-пиперидил)метанола (Д6, 1,7 г, 0,010 моль) в сухом THF (20 мл) в атмосфере азота при температуре 10°C обработали 1,5 M метиллитием в эфире (2,7 мл, 0,004 моль) и перемешивали в течение 15 минут, затем добавили раствор метил-1-метил-1,2,3,4-тетрагидропиримид-[1,2-а]индол-10-карбоксилата (Д11, 0,5 г, 0,002 моль) в THF (5 мл), и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 24 часов. Смеси дали охладиться и затем ее обработали 10% - раствором Na₂CO₃ (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 40 мл). Объединенные экстракты высушили (Na₂SO₄), концентрировали в вакууме, а остаток подвергли хроматографии на силикагеле с элюированием 2%-метанолом/хлороформом, при этом получили указанное соединение (E29) в виде бесцветного масла (0,58 г, 74%). Соединение превратили в его оксалатовую соль и рекристаллизовали из метанола, получив белое твердое вещество с температурой плавления 186-187°C.

Свободное основание: - ¹HNMR (CDCl₃).

б: 7,92 (d, 1H), 7,00-7,20 (m, 3H), 4,17 (d, 2H), 3,95 (t, 2H), 3,37 (t, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,92-3,03 (m, 2H), 2,28-2,38 (m, 2H), 2,12-2,24 (m, 2H), 1,80-2,03 (m, 5H), 1,23-1,57 (m, 6H), 0,92 (t, 3H).

MS (EI) M⁺383.

Пример 30

(1ⁿ-бутил-4-пиперидил)метил-3-метилтиазол [3,2-а] индол-9-карбоксилат (E30)

Указанное соединений (E30) получили из 3-метилтиазол [3,2-а]индол-9-карбоновой кислоты (D13) в соответствии со способом из примера 10. Сырой продукт очистили посредством хромато-графии на силикагеле с элюированием хлоро-формом/метанолом (95:5), затем его пропустили через короткую пробку из основной окиси алюминия с элюированием эфиром, получив бледно-желтое масло (35%). Его превратили в его оксала-товую соль и кристаллизовали из метанола, получив белое твердое вещество с температурой плавления 224-226°C.

Свободное основание: - ¹HNMR (CDCl₃).

б: 8,18 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,14-7,42 (m, 2H), 6,40 (s, 1H), 4,25 (d, 2H), 2,92-3,08 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,28-2,40 (m, 2H), 1,75-2,05 (m, 5H), 1,20-1,62 (m, 6H), 0,92 (t, 3H).

MS (CI) MH⁺385.

Пример 31

(1ⁿ-бутил-4-пиперидил)метил-2,3-дигидротиазол [3,2-а]индол-9-карбоксилат (E31)

Указанное соединение получили из 2,3-дигидротиазол [3,2-а]индол-9-карбоновой кислоты (D15) согласно способу из примера 10. Сырой продукт очистили посредством хроматографии на силикагеле с элюированием 5% метанолом/хлороформом, получив желтое масло. Его пропустили через пробку из основной окиси алюминия с элюированием этилацетатом, получив указанное соединение в виде бледно-желтого масла (31%), которое превратили в его оксалатовую соль и кристаллизовали из ацетона, получив небелое твердое вещество с температурой плавления 212-215°C.

Свободное основание: - ¹HNMR (CDCl₃).

б: -7,98 (d, 1H), 7,09-7,26 (m, 3H), 4,26 (t, 2H), 4,20 (d, 2H), 3,80 (t, 2H), 2,94-3,06 (m, 2H), 2,30-2,40 (m, 2H), 1,73-2,06 (m, 5H), 1,24-1,60 (m, 6H), 0,92 (t, 3H).

Пример 32

(1ⁿ-бутил-4-пиперидил)метилтиазол [3,2-а]индол-9-карбоксилат (E32)

Указанное соединение (E32) получили из тиазол [3,2-а]индол-9-карбоновой кислоты (D16), применяя способ из примера 10. Сырой продукт очистили посредством хроматографии на силикагеле с элюированием 3% метанолом/хлороформом, получив бледно-пурпуровое твердое вещество (70%). Его превратили в его оксалатовую соль и рекристаллизовали из метанола, получив бледно-голубое твердое вещество с температурой плавления 217-218°C.

Свободное основание: - ¹HNMR (CDCl₃).

б: 8,18 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,33-7,43 (m, 1H), 7,20-7,30 (m, 1H), 6,91 (d, 1H), 4,27 (d, 2H), 2,95-3,07 (m, 2H), 2,30-2,40 (m, 2H), 1,76-2,08 (m, 5H), 1,40-1,62 (m, 4H), 1,33 (секстет, 2H), 0,92 (t, 3H).

Пример 33

(1ⁿ-бутил-4-пиперидил)метил-2,4-диметилпиримид [1,2-а] индол-10-карбоксилат (E33)

Указанное соединение (E33) получили из метил-2,4-диметил-пиримид [1,2-а]индол-10-карбоксилата (D17), применяя способ из примера 29. Сырой продукт очистили посредством хроматографии на силикагеле с элюированием этилацетатом, получив оранжевое масло (21%). Его превратили в его оксалатовую соль, при этом получили оранжевое твердое вещество с температурой плавления 195-198°C.

Оксалатовая соль: - ¹HNMR (d⁶DMSO).

б: 8,45 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,41 (t, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,90 (brs, 2H), 4,27 (d, 2H), 3,38-3,60 (m, 2H), 3,14 (s, 3H), 3,27-3,04 (m, 4H), 2,61 (s, 3H), 2,01-2,27 (m, 3H), 1,55-1,84 (m, 4H), 1,37 (секстет, 2H), 0,97 (t, 3H).

Пример 34

N-[(1ⁿ-бутил-4-пиперидил)метил] 2,3-дигидро-тиазол [3,2-а]индол-9-карбоксамид

Указанное соединение (E34) получили из 2,3-дигидротиазол [3,2-а]индол-9-карбоновой кислоты (D15) через хлорид этой кислоты, применяя способ из примера 13. Сырой продукт очистили посредством хроматографии на силикагеле с элюированием 5% метанолом/хлороформом, получив желтое твердое вещество (63%). Его превратили в его оксалатовую соль и рекристаллизовали из ацетона, получив твердое вещество с температурой плавления 203-204°C.

Оксалатовая соль: - ¹HNMR (d⁶DMSO).

б: 7,83-7,92 (m, 1H), 7,33-7,45 (m, 2H), 7,08-7,18 (m, 2H), 4,35 (t, 2H), 3,84 (t, 2H), 3,35-3,50 (m, 2H), 3,18-3,30 (m, 2H), 2,75-3,05 (m, 4H), 1,75-1,95 (m, 3H), 1,40-1,70 (m, 4H), 1,30 (секстет, 2H), 0,88 (t, 3H).

Пример 35

N-[1ⁿ-бутил-4-пиперидил)метил]тиазол [3,2-а] индол-9-карбоксамид (E35)

Указанное соединение (E35) получили из тиазол [3,2-а]индол-9-карбоновой кислоты (D16) через хлорид этой кислоты, применяя способ из примера 13. Сырой продукт очистили посредством хроматографии на силикагеле с элюированием 5% метанолом/хлороформом, получив твердое вещество пурпурового цвета (75%). Его превратили в его оксалатовую соль и рекристаллизовали из ацетона, получив пурпуровое твердое вещество с температурой плавления 205-207°C.

Оксалатовая соль: - ¹HNMR (d⁶DMSO).

б: 8,49 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,54 (t, 1H), 7,20-7,40 (m, 3H), 3,38-3,50 (m, 2H), 3,24-3,35 (m, 2H), 2,75-3,05 (m, 4H), 1,80-2,00 (m, 3H), 1,40-1,70 (m, 4H), 1,30 (секстет, 2H), 0,88 (t, 3H).

Пример 36

(1ⁿ-бутил-4-пиперидил)метил 1,2,3,4-тетрагидропиримид [1,2-а]индол-10-карбоксилат (D36)

Указанное соединение (Е36) получили из ме-тил 1,2,3,4-тетрагидропиримид [1,2-а]индол-10-карбоксилата (Д21) согласно способу из приме-ра 29, при этом время нахождения под флегмой составило 140 часов. Сырой продукт очистили по-средством хроматографии на силикагеле с элюи-рованием сначала этилацетатом, затем 10% ме-танолом/этилацетатом, получив желтое твердое вещество. Его пропустили через пробку из основной окиси алюминия, при этом элютирование осуществляли этилацетатом, получив указанное соединение в виде твердого вещества (23%), ко-торое превратили в его оксалатовую соль и кри-сталлизовали из ацетона, получив твердое веще-ство с температурой плавления 190-194°C.

Свободное основание: - $^1\text{HNMR}$ (CDCl_3).

б: 7,71 (brd, 1H), 6,98-7,18 (m, 3H), 7,0 (brs, 1H), 4,17 (d, 2H), 3,98 (t, 2H), 3,46-3,57 (m, 2H), 2,92-3,06 (m, 2H), 2,30-2,40 (m, 2H), 2,22 (квинтет, 2H), 1,75-2,08 (m, 5H), 1,23-1,60 (m, 6H), 0,92 (t, 3H).

Пример 37

eq-хинолизин-2 илметил 2,3-дигидрооксазол [3,2-а]индол-9-карбоксилат (Е37)

Перемешанную суспензию eq-хинолизида-2-илметил 1Н-индол-3-карбоксилата (Е2а, 280 мг, 0,94 ммоль) в хлороформе (10 мл) обработали 2-бромэтанолом (0,13 мл), затем N-хлорсукцин-имидом (135 мг, 1,0 ммоль) и поддерживали 2 ча-са при комнатной температуре. Затем смесь об-работали 1М HCl в простом эфире (0,05 мл, 0,05 ммоль) и после 2 часов у полученного желто-го раствора повысили основность посредством добавки 10% - раствора Na_2CO_3 (10 мл) и экстра-гировали хлороформом (2 x 15 мл). Объединен-ные экстракты высушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме, получив оранжевое масло. Его растворили в ацетоне (20 мл), обработали без-водным карбонатом калия (410 мг, 3,0 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в те-чение 22 часов, затем концентрировали в вакууме, а остаток обработали 10% - раствором Na_2CO_3 (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 20 мл). Объединенные экстракты высушили (Na_2SO_4), концентрировали в вакууме, а остаток подвергли хроматографии на силикагеле с элюи-рованием 3% метанолом/хлороформом. Получен-ное желтое масло (145 мг, 44%) пропустили через пробку из основной окиси алюминия с элюирова-нием этилацетатом, получив указанное соединение (Е37), которое кристаллизовали в виде белого твердого вещества из этилацетата/эфира с тем-пературой плавления 153-155°C.

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3)

б: 7,95 (d, 1H), 7,00-7,25 (m, 3H), 5,14 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 4,15 (d, 2H), 2,78-2,96 (m, 2H), 1,02-2,18 (m, 14H).

Пример 38

N-[(1- n бутил-4-пиперидил)метил] 2,3,4,5-тетра-гидро [1,3]оксазепин [3,2-а]индол-11-карбоксамид (Е38)

а) Перемешанную суспензию N-[(1- n бутил-4-пиперидил)метил]индол-3-карбоксамид (Д1в, 1,0 г, 0,0032 моль) в хлороформе (25 мл) обработали 4-хлорбутанолом (0,69 мл, 0,0064 моль), затем N-хлорсукцинимидом (470 мг, 0,0035 моль) и в пре-делах 5 минут получили желтый раствор. По исте-чению дополнительных 40 минут было отмечено, что раствор потемнел до оранжевого цвета. Смесь поддерживали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем обработали 10% - раство-ром Na_2CO_3 (30 мл) и экстрагировали хлороформом (2 x 30 мл). Объединенные экстракты высу-шили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме, по-лучив оранжевое масло, которое подвергли хро-матографии на силикагеле с элюированием 5% метанолом/хлороформом, получив N-[(1- n бутил-4-пиперидил)метил]2-(4-хлорбутокси)индол-3-карб-оксамид (0,67 г, 50%) в виде желтого масла.

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3)

б: 10,7 (brs, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,00-7,32 (m, 3H), 6,88 (t, 1H), 4,43 (t, 2H), 3,48 (t, 2H), 3,34 (t, 2H), 2,86-3,02 (m, 2H), 2,25-2,40 (m, 2H), 1,18-2,00 (m, 15H), 0,90 (t, 3H).

в) Раствор N-[(1- n бутил-4-пиперидил)метил] 2-(4-хлорбутокси)индол-3-карбоксамид (0,67 г, 0,0016 моль) в ацетоне (25 мл) обработали без-водным карбонатом калия (0,74 г, 0,0054 моль) и йодистым натрием (1,34 г, 0,0089 моль) и нагр-вали с обратным холодильником в течение 24 ча-сов. Смесь концентрировали в вакууме, а остаток обработали 10% - раствором Na_2CO_3 (25 мл) и экстрагировали хлороформом (2 x 30 мл). Объе-диненные экстракты высушили (Na_2SO_4), концен-трировали в вакууме, а остаток подвергли хро-матографии на силикагеле с элюированием 5% ме-танолом/хлороформом. Полученное бесцветное масло пропустили через пробку из основной окиси алюминия с элюированием этилацетатом, получив указанное соединение (Е38) в виде белого твердо-го вещества (370 мг, 60%). Его превратили в его оксалатовую соль и кристаллизовали из ацетона в виде белого твердого тела с температурой плав-ления 210-211°C.

Свободное основание: - $^1\text{HNMR}$ (CDCl_3).

б: 8,36-8,44 (m, 1H), 7,17-7,25 (m, 3H), 6,94 (t, 1H), 4,30 (t, 2H), 4,11-4,20 (m, 2H), 3,35 (t, 2H), 2,90-3,00 (m, 2H), 2,25-2,35 (m, 2H), 2,18 (квинтет, 2H), 1,55-2,02 (m, 7H), 1,23-1,55 (m, 6H), 0,92 (t, 3H).

Пример 39

(1- n бутил-4-пиперидил)метил пиримид [1,2-а] индол-10-карбоксилат (Е39)

Указанное соединение получили из метил-пиримид [1,2-а]индол-10-карбоксилата (Д19), применяя способ из примера 29. Сырой продукт про-мыли при температуре - 78°C п - пентаном, а ос-таток подвергли хроматографии на силикагеле с элюированием 5% метанолом/хлороформом, по-лучив оранжевое масле.

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3)

б: 8,68-8,78 (m, 2H), 8,45 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,45 (t, 1H), 6,77-6,89 (m, 1H), 4,37 (d, 2H), 2,90-3,12 (m, 2H), 2,25-2,48 (m, 2H), 1,75-2,13 (m, 5H), 1,19-1,70 (m, 6H), 0,92 (t, 3H).

Также приготовили следующие соединения:

eq-хинолизидин-2-илметил 2,3-дигидротиазол [3,2-а]индол-9-карбоксилат (Е40).

Соединение 2,3-дигидротиазол [3,2-а]индол-9-карбоновая кислота превратили в хлорид его ки-слоты и подвергли реакции с eq-2-гидрометил-хинолизидином, применяя способ, аналогичный способу, описанному в примере 10.

Свободное основание: - $^1\text{HNMR}$ (CDCl_3).

б: 8,00 (d, 1H), 7,15-7,30 (m, 3H), 4,34 (t, 2H), 4,10-4,25 (m, 2H), 3,87 (t, 2H), 2,80-3,00 (m, 2H), 1,01-2,20 (m, 14H).

eq-хинолизидин-2-илметил 2,3-дигидротиазол [3,2-а]индол-9-карбоксамида (E41).

Соединение 2,3-дигидротиазол [3,2-а]индол-9-карбоновая кислота превратили в хлорид его кислоты и подвергли реакции с eq-хинолизидин-2-илметиламином (Д13), применяя способ, аналогичный способу, раскрытому в описании 1в.

eq-хинолизидин-2-илметил [тиазол [3,2-а] индол-9-карбоксилат (E42).

Тиазол [3,2-а] индол-9-карбоновая кислота превратили в хлорид его кислоты и подвергли реакции с eq-2-гидрометилхинолизидином, применяя способ, аналогичный способу, описанному в примере 10, получив указанные соединения в виде белого твердого вещества с температурой плавления 129-131°C (простой эфир).

¹HNMR (CDCl₃)

б: 8,16 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,33-7,42 (m, 1H), 7,19-7,30 (m, 1H), 6,87 (d, 1H), 4,15-4,32 (m, 2H), 2,80-3,00 (m, 2H), 1,40-2,18 (m, 11H), 1,08-1,40 (m, 3H).

eq-хинолизидин-2-илметил тиазол [3,2-а] индол-9-карбоксамида (E43).

Соединение тиазол [3,2-а]индол-9-карбоновая кислота превратили в хлорид его кислоты и подвергли реакции с eq-хинолизидин-2-илметиламином, применяя способ, аналогичный способу, раскрытому в описании 1в.

eq-хинолизидин-2-илметил 3,4-дигидро-2H-[1,3] тиазино [3,2-а]индол-10-карбоксилат (E44).

3,4-дигидро-2H-[1,3]тиазин [3,2-а]индол-10-карбоновая кислота получили из тиоксиндола, применяя способ, аналогичный способу, раскрытому в описании 15. Его превратили в хлорид его кислоты и подвергли реакции с eq-2-оксиметилхинолизидином, применяя способ, аналогичный способу, описанному в примере 10. Получили оксалатовую соль с температурой плавления 130-132°C.

Свободное основание: - ¹HNMR (CDCl₃).

б: 7,96-8,04 (m, 1H), 7,13-7,30 (m, 3H), 4,05-4,30 (m, 4H), 2,90-3,20 (m, 4H), 2,35-2,51 (m, 2H), 1,20-2,32 (m, 14H).

(1ⁿ-бутил-4-пиперидил)метил пиримид [1,2-а] индол-10-карбоксамида (E45).

а) Применяя способ, аналогичный способу, раскрытому в описании 19, приготовили бензил-пиримид [1,2-а]индол-10-карбоксилат, который затем гидрогенизировали на 10% РД/С в этаноле, получив пиримид [1,2-а]индол-10-карбоновую кислоту.

в) Соединение пиримид [1,2-а]индол-10-карбоновая кислота превратили в хлорид его кислоты и подвергли реакции с (1ⁿ-бутил-4-пиперидил) метиламином, применяя способ, раскрытый в описании 1в.

(1ⁿ-бутил-4-пиперидил)метил 1,2,3,4-тетрагидропиримид [1,2-а]индол-10-карбоксамида (E46).

а) 2-хлориндол-3-карбоновая кислота (Л. Марчетти и А. Андреани, Appl Chim (Рим), 1973, 63, 681) превратили в хлорид его кислоты и подвергли реакции с N-(1ⁿ-бутил-4-пиперидил)метиламином (Д1), применяя способ из описания 1в, при этом получили N-[(1ⁿ-бутил-4-пиперидил)метил] 2-хлориндол-3-карбоксамида.

в) N-[(1-бутил-4-пиперидил)метил] 2-хлориндол-3-карбоксамида подвергли реакции с 3-хлорпропиламином, применяя способ, аналогичный способу, раскрытому в описании 18.

Описания

Описание 1. - (Промежуточные соединения для примеров 3, 13, 14, 19 и 28)

а) N-(1ⁿ-бутил-4-пиперидил)метиламин

Перемешанный раствор изонипекотамида (70 г, 0,55 моль) и 1-бромбутана (58,8 мл, 0,55 моль) в этаноле (700 мл) обработали безводным карбонатом калия (152 г, 1,10 моль) и нагревали с обратным холодильником в течение 3 часов. Смеси позволили охладиться, затем профильтровали, и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаточное масло растворили в хлороформе (400 мл) и промыли водой (1 x 300 мл), затем высушили (Na₂SO₄) и концентрировали под вакуумом, получив желтое масло (77,5 г). Это масло тщательно смешали с фосфорным ангидридом (75 г), и смесь нагревали при температуре 160-180°C в атмосфере азота в течение 2,5 часов при плавном перемешивании. Реакционной смеси позволили охладиться, затем обработали водой (500 мл). Когда твердую массу растворили, основность раствора повысили путем добавки твердого K₂CO₃ и затем его экстрагировали этилацетатом (2 x 400 мл). Объединенные экстракты высушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме, получив коричневое масло (78 г). Его растворили в сухом эфире (400 мл) и в течение 30 минут добавляли по капле в перемешанную суспензию в алюмогидрид лития (25 г, 0,66 моль) в эфире (200 мл) при температуре 0°C в атмосфере азота. После завершения добавки смеси позволили нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 часов. Ее снова охладили до 0°C и тщательно обработали водой (25 мл), 10% раствором NaOH (25 мл) и снова водой (75 мл). Смесь профильтровали через инфузорию земли, и фильтрат концентрировали в вакууме, получив коричневое масло, которое подвергли перегонке под вакуумом, получив указанное соединение в виде бесцветного масла (66 г, 71%) с температурой кипения 96-99°C под давлением 3 мм. рт. столба.

¹HNMR (CDCl₃)

б: 2,90-3,02 (m, 2H), 2,58 (d, 2H), 2,25-2,38 (m, 2H), 1,65-2,00 (m, 4H), 1,08-1,58 (m, 9H), 0,92 (t, 3H).

в) N-[(1ⁿ-бутил-4-пиперидил)метил]индол-3-карбоксамида

В перемешанный раствор индол-3-карбоновая кислота (1 г) в дихлорметане (20 мл) при 0°C под азотом добавили хлорангидрид щавелевой кислоты (0,681 мл) и сухой диметилформамид (3) капли. Через 3 часа растворители испарили при уменьшенном давлении. Часть остаточного кислого хлорида (420 мг) растворили в дихлорметане (12 мл) и добавляли по капле в раствор N-(1ⁿ-бутил-4-пиперидил)метиламина (400 мг) в дихлорметане (12 мл) с последующей обработкой триэтиламином (0,36 мл). После перемешивания при температуре окружающей среды в течение ночи. Реакционную смесь промыли насыщенным NaHCO₃ и

органическую фазу высушили (Na_2SO_4). Растворитель испарили под уменьшенным давлением, а остаток рекристаллизовали из этилацетата, получив указанно соединение (Д1) (467 мг, 64%).

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3) 250 MHz

б: 9,29 (brs, 1H), 8,05-7,9 (m, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,55-7,4 (m, 1H), 7,39-7,2 (m, 2H), 6,28 (brs, 1H), 3,39 (t, 2H), 3,0 (brd, 2H), 2,45-2,25 (m, 2H), 2,1-1,1 (m, 11H), 0,9 (t, 3H).

Описание 2. - (промежуточное соединение для примера 5)

N-[2-(1-пиперидил)этил] 1H-индол-3-карбокс-амид

1-пиперидин)этиламин подвергли реакции с 1H-индол-3-хлоридом карбоновой кислоты, применяя способ, раскрытый в описании 1, при этом получили указанное соединение (Д2) в виде твердого вещества.

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3)

б: 9,90 (brs, 1H), 7,97-8,07 (m, 1H), 7,97-8,07 (m, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,36-7,50 (m, 1H), 7,15-7,30 (m, 2H), 7,13-13 (br.t, NH), 3,55-3,68 (m, 2H), 2,60 (t, 2H), 2,80-2,55 (m, 4H), 1,40-1,73 (m, 6H).

Описание 3. - (промежуточное соединение для примера 10)

а) Этил 2-аминофенилацетат

Раствор этил 2-нитрофенилацетата (13,6 г, 0,065 моль) в этаноле (150 мл) гидрогенизировали на 10% Pd/c катализаторе (1 г) при комнатной температуре и под давлением в течение 18 часов. Реакционную смесь профильтровали через инфузорию земли и концентрировали в вакууме, получив указанное соединение в виде прозрачного масла, которое затвердело при выдержке (10,8 г, 93%).

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3)

б: 7,05-7,15 (m, 2H), 6,68-6,80 (m, 2H), 4,13 (q, 2H), 4,05 (br.s, 2H), 3,55 (s, 2H), 1,25 (t, 3H).

в) Этил 2-(5-хлорвалериламино) фенилацетат

Раствор этил 2-аминофенилацетата (5,60 г, 0,031 моль) и диизопропилэтиламина (7,08 мл, 0,042 моль) в сухом тетрагидрофуране (THF) (75 мл) обработали 5 хлорангидрид-хлорвалериановой кислоты (4,00 мл, 0,031 моль) и оставили для перемешивания в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, а остаток растворили в этилацетате (200 мл) и промыли кислотой 1M HCl (100 мл), высушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме, получив твердое вещество. Его промыли п-пентаном/эфиром (1:1) и высушили, получив указанное соединение в виде светлого твердого вещества (8,1 г, 91%).

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3)

б: 8,90 (br.s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,05-7,37 (m, 3H), 4,17 (q, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,45-3,65 (m, 2H), 2,35-2,55 (m, 2H), 1,68-1,98 (m, 4H), 1,28 (t, 3H).

с) Этил 6,7,8,9-тетрагидропиридо-[1,2-а]индол-10-карбоксилат

Раствор этил 2-(5-хлорвалериламино)фенилацетата (8,10 г, 0,027 моль) в сухом THF (50 мл) добавили в перемешанную суспензию калий - бутилата (7,62 г, 0,068 моль) в сухом THF (200 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Через 1 час полученный пурпуровый раствор обработали водой (10 мл) и концентрировали в вакууме. Остаток взболтали с этилацетоном (200 мл) и насыщенным раствором хлористого аммония (150 мл), затем отделили органический слой (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме, получив оранжевое масло. Его подвергли хроматографии на силикагеле с элюированием эфира, получив указанное соединение в виде желтого твердого вещества (1,25 г, 20%).

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3)

б: 8,07-8,17 (m, 1H), 7,13-7,30 (m, 3H), 4,38 (q, 2H), 4,00 (t, 2H), 3,30 (t, 2H), 1,82-2,12 (m, 4H), 1,43 (t, 3H).

д) 6,7,8,9-тетрагидропиридо-[1,2-а]индол-10-карбоновая кислота

Раствор этил 6,7,8,9-тетрагидро-1H-пиридо-[1,2-а]индол-10-карбоксилата (1,20 г, 0,0047 моль) в этаноле (50 мл) и 10% раствор NaOH (50 мл) нагревали под флегмой в течение 4 часов. Затем реакцию подкислили кислотой 1M HCl (50 мл). Органический слой отделили и экстрагировали 10% - раствором Na_2CO_3 (120 мл), затем водный раствор снова подкислили кислотой 5M HCl и экстрагировали в этилацетате (2 x 75 мл). Органические экстракты соединили, высушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме, получив указанное соединение (Д3) в виде белого твердого вещества (400 мг, 40%).

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3)

б: 8,23 (d, 1H), 7,20-7,35 (m, 3H), 4,10 (t, 2H), 3,40 (t, 2H), 2,00-2,15 (m, 2H), 1,85-2,00 (m, 2H).

Описание 4. - (промежуточное соединение для примеров 11 и 13)

а) Этил 2-(4-хлорбутириламино) фенилацетат

Указанное соединение получили из этил 2-аминофенилацетата, применяя способ из описания 3в, и его изолировали в виде твердого вещества (100%).

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3)

б: 8,90 (br.s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,05-7,35 (m, 3H), 4,15 (q, 2H), 3,68 (t, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,60 (t, 2H), 2,10-2,30 (m, 2H), 1,26 (t, 3H).

в) Этил 2,5-дигидро-1H-пирроло [1,2-а]индол-9-карбоксилат

Указанное соединение получили из этил 2-(4-хлорбутириламино)фенилацетата согласно способу из описания 3с, и его изолировали в виде оранжевого масла, которое кристаллизовали во время выдержки (15%).

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3)

б: 8,05-8,15 (m, 1H), 7,15-7,30 (m, 3H), 4,35 (q, 2H), 4,06 (t, 2H), 3,28 (t, 2H), 2,55-2,72 (m, 2H), 1,40 (t, 3H).

с) 2,3-дигидро-1H-пирроло [1,2-а]индол-9-карбоновая кислота

Указанное соединение (Д4) получили из этил 2,3-дигидро-1H-пирроло [1,2-а]индол-9-карбоксилата, применяя способ из описания 3д, затем его изолировали в виде небелого твердого вещества (42%).

$^1\text{HNMR}$ ($d^6\text{DMSO}$)

б: 11,85 (br.s, 1H), 7,90-8,02 (m, 1H), 7,32-7,47 (m, 1H), 7,10-7,25 (m, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,20 (t, 2H), 2,50-2,70 (m, 2H).

Описание 5. - (промежуточное соединение для примера 12)

а) Этил 2-(6-хлоргексаноиламино)фенил-ацетат

Указанное соединение получили из этил 2-аминофенилацетата и 6-бромгексаноилхлорида согласно способу из описания 3в, и его изолировали в виде твердого вещества (100%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3)

δ : 8,90 (вр.с, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,05-7,35 (m, 3H), 4,17 (q, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,42 (t, 2H), 2,45 (t, 2H), 1,45-2,00 (m, 6H), 1,28 (t, 3H).

в) Этил 7,8,9,10-тетрагидро-6H-азепин [1,2-а] индол-11-карбоксилат

Указанное соединение получили из этил 2-(6-хлоргексаноил-амино)фенилацетата, применяя способ из описания 3с, затем его очистили по-средством хроматографии на силикагеле с элюи-рованием 60-80 бензином/эфиром (9:1), получив белое твердое вещество (16%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3)

δ : 8,07-8,19 (m, 1H), 7,15-7,35 (m, 3H), 4,40 (q, 2H), 4,15-4,25 (m, 2H), 3,45-3,60 (m, 2H), 1,67-2,00 (m, 6H), 1,45 (t, 3H).

с) 7,8,9,10-тетрагидро-6H-азепин[1,2-а]индол-11-карбоновая кислота

Указанное соединение (Д5) получили из этил 7,8,9,10-тетрагидро-6H-азепин[1,2-а]индол-11-карбоксилата посредством гидролиза с применением едкого натра согласно способу из описания 3д. После 4 часов нагрева с обратным холо-дильником смесь подкислили кислотой 5М НС, по-лученное белое твердое вещество отфильтровали и высушили (82%).

$^1\text{H NMR}$ ($d^6\text{DMSO}$)

δ : 12,05 (s, 1H), 7,94-8,04 (m, 1H), 7,48-7,60 (m, 1H), 7,05-7,20 (m, 2H), 4,24-4,36 (m, 2H), 3,38-3,53 (m, 2H), 1,54-1,90 (m, 6H).

Описание 6. - (промежуточное соединение для примеров 1, 10, 27 и 29)

(1- n бутил-4-пиперидил)метанол

Смесь этилизонипекотата (102 г, 0,65 моль) и 1-бромбутана (72 мл, 0,67 моль) в этаноле (1,2 л) обработали безводным карбонатом калия (180 г, 1,3 моль) и нагревали с обратным холодильником в течение 2 часов. Смеси позволили охладиться и затем ее профильтровали через инфузорную зем-лю. Фильтрат концентрировали в вакууме, полу-чив желтое масло, которое растворили в эфире (300 мл) и добавляли по капле в течение 20 минут в перемешанную суспензию алюмогидрида лития (50 г, 1,3 моль) в эфире при температуре 0°C в атмосфера азота. Смесь перемешивали при ком-натной температуре в течение 18 часов, затем ее охладили до 0°C и обработали водой (50 мл), 10% - раствором NaOH (50 мл) и водой (150 мл). Смесь профильтровали через инфузорную землю, а фильтрат концентрировали под вакуумом, полу-чив бледно-желтое масло, которое подвергли пе-регонке и получили указанное соединение в виде бесцветного масла (88,5 г, 80%) с температурой кипения 102-108°C под давлением 0,1 мм Нг.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3)

δ : 3,48 (d, 2H), 2,88-3,03 (m, 2H), 2,25-2,38 (m, 2H), 2,10 (вр.с, 1H), 1,66-2,00 (m, 4H), 1,17-1,60 (m, 7H), 0,90 (t, 3H).

Описание 7. - (промежуточное соединение для примера 15)

(1-бензил-4-пиперидил)метанол

Этилизонипектоат сначала алкилировали бро-мистым бензилом, и продукт подвергли отгонке алюмогидридом лития в соответствии со спосо-бом из описания 6, получив указанное соединение (Д7) в виде бесцветного масла (100%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3)

δ : 7,20-7,35 (m, 5H), 3,52 (s, 2H), 3,48 (d, 2H), 2,86-3,00 (m, 2H), 1,20-2,05 (m, 8H).

Описание 8. - (промежуточное соединение для ПРИМЕРОВ 13 и 17)

6,7-дигидропиридо[1,2-а]индол-10-карбоксила-та (Т. Тейтей и Л.К. Дальтон, Австралийский жур-нал "Chem", 1969, 22, 997) (1,0 г, 0,0044 моль) в метаноле (40 мл) обработали раствором едкого калия (3,0 г, 0,054 моль) в воде (50 мл) и нагревали с обратным холодильником в течение 3 часов. Раствору дали охладиться, затем его подкислили кислотой HCl и экстрагировали этилацетатом. Экстракт высушили (Na_2SO_4) и концентрировали под вакуумом, получив указанное соединение (Д8) в виде желтого твердого вещества (600 мг, 64%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3)

δ : 8,18-8,22 (m, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,20-7,35 (m, 3H), 6,27-6,38 (m, 1H), 4,15 (t, 2H), 2,62-2,78 (m, 2H).

Описание 9. - (промежуточное соединение для примера 18)

Пиридо [1,2-а]индол-10-карбоновая кислота

Указанное соединение (Д9) получили из ме-тилпиридо [1,2-а]индол-10-карбоксилата (Т. Тей-тей и Л.К. Дальтон, Австралийский журнал "Chem", 1969, 22, 997) в соответствии со спосо-бом из опи-сания 8, получив светло-желтое твердое вещество (76%).

$^1\text{H NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$)

δ : 8,56 (d, 1H), 8,34-8,46 (m, 2H), 7,93 (d, 1H), 7,32-7,57 (m, 3H), 6,87 (t, 1H).

Описание 10. - (промежуточное соединение для примера 20)

(1-бензил-4-пиперидил)метиламин (Д10)

Сначала изонипекотамид алкилировали бро-мистым бензилом, затем амид дегидратировали пятиокисью фосфора, и полученный нитрил под-вергли отгонке алюмогидридом лития в соответствии со способом из описания 1а, получив ука-занное соединение в виде бесцветного масла по-сле перегонки (67%) с температурой кипения 106°C под давлением 0,25 мм Нг.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3)

б: 7,20-7,37 (m, 5H), 3,48 (s, 2H), 2,85-2,95 (m, 2H), 2,55 (d, 2H), 1,87-2,00 (m, 2H), 1,60-1,75 (m, 2H), 1,10-1,40 (m, 5H).

Описание 11. - (промежуточное соединение для примера 29)

а) Метил 2-хлориндол-3-карбоксилат

Перемешанную суспензию метилиндол-3-карбоксилата (6,0 г, 0,034 моль) в хлороформе (200 мл) обработали N-хлорсукцинимидом (5,04 г, 0,038 моль), получив в течение 15 минут прозрачный раствор. После 2 часов при комнатной температуре его обработали 1M HCl/эфиром (34 мл, 0,034 моль) и позволили ему перемешаться в течение дополнительного 1 часа, затем его обработали избыточным количеством 10% - раствора Na₂CO₃, отделили слой хлороформа, высушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме. Остаточное желтое вещество рекристаллизовали из хлороформа/60-80 бензина (петрол), получив указанное соединение (Д11а) в виде твердого вещества (3,4 г, 48%).

¹H NMR (CDCl₃/d⁶DMSO)

б: 11,3 (br.s, 1H), 8,02-8,12 (m, 1H), 7,30-7,40 (m, 1H), 7,18-7,26 (m, 2H), 3,95 (s, 3H).

MS (EI) M⁺ 209 и 211.

в) Метил-1-метил-1,2,3,4-тетрагидропиримид [1,2-а]индол-10-карбоксилат

Раствор метил 2-хлориндол-3-карбоксилата (3,4 г, 0,016 моль) в сухом THF (70 мл) при 5°C в атмосфере азота обработали порциями гидридом натрия (480 мг 80% масляной дисперсии, 0,016 моль) и затем перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Полученный раствор обработали раствором 3,3-диметил-аминопропилхлорида (0,020 моль) в толуоле (30 мл) и нагревали с обратным холодильником в течение 48 часов, затем концентрировали в вакууме, а остаток обработали 10% - раствором Na₂CO₃ (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 70 мл). Объединенные экстракты высушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме, получив желтое масло, которое подвергли хроматографии на силикагеле с элюированием эфиром /60-80 бензином (1:1). Указанное соединение (Д11) было получено в виде твердого вещества (1,95 г, 50%).

¹H NMR (CDCl₃)

б: 7,92 (d, 1H), 6,97-7,19 (m, 3H), 3,92 (t, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,36 (t, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,10-2,22 (m, 2H).

Описание 12. - (промежуточное соединение для примера 26)

eq-хинолизидин-2-илметиламин

Перемешанную суспензию алюмогидрида лития (400 мг, 0,010 моль) в THF (тетрагидрофуран) (20 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота обработали раствором eq-2-цианохинол-изидином (Е. Кошинака и др., Якугаку Дзасси, 1980, 100, 88) в THF (3 мл) и затем смесь нагревали с обратным холодильником в течение 20 минут. Смеси дали охладиться, затем обработали осторожно водой (0,4 мл), 10% - раствором NaOH и водой (1,2 мл). Полученную смесь профильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток дистиллировали в устройстве Kugelrohr, получив указанное соединение (Д13) в виде бесцветного масла (700 мг, 97%).

¹H NMR (CDCl₃)

б: 2,80-2,92 (m, 2H), 2,57 (d, 2H), 1,94-2,12 (m, 2H), 1,20-1,80 (m, 13H), 0,80-1,05 (m, 1H).

Описание 13. - (промежуточное соединение для примера 30)

3-метилтиазол[3,2-а]индол-9-карбоновая кислота

а) Перемешанный раствор 3-метилтиазол [3,2-а]индол (А. Киприянов и В. Хилиа, Zh "Орган. Хим.", 1966, 2, 1474) (270 мг, 0,0014 моль) в диметилформамиде (DMF) (3 мл) охладил до 5°C под азотом и обработали трифторуксусным ангидридом (0,23 мл, 0,0017 моль), затем дали ему нагреться до комнатной температуры в течение 3 часов. Раствор вылили в воду (25 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (2 x 20 мл). Объединенные экстракты высушили (Na₂SO₄) и затем экстрагировали в вакуум, получив 3-метил-9-трифторацетилтиазол [3,2-а]индол (370 мг, 90%) в виде коричневого твердого вещества.

¹H NMR (CDCl₃)

б: 8,10 (br.s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,39-7,47 (m, 1H), 7,25-7,35 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 2,83 (s, 3H).

в) 3-метил-9-трифторацетилтиазоло [3,2-а] индол (370 мг, 0,0013 моль) обработали 20% раствором NaOH (15 мл) и этанолом (15 мл) и нагревали с обратным холодильником в течение 6 часов. Смесь концентрировали в вакууме до половины ее объема, остаток подкислили кислотой 2M HCl и затем экстрагировали этилацетатом (2 x 30 мл). Объединенные экстракты высушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме, получив указанное соединение (Д13) в виде коричневого твердого вещества (300 мг, 100%).

¹H NMR (d⁶DMSO)

б: 12,3 (v.br.s, 1H), 7,93-8,08 (m, 2H), 7,16-7,40 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 2,59 (s, 3H).

Описание 14. - (промежуточное соединение для примера 25)

N-(2-бромэтил)метансульфонамид

Перемешанный раствор 2-бромэтиламин-бромгидрата (5,10 г, 0,025 моль) и триэтиламина (6,9 г, 0,050 моль) в дихлорметане (200 мл) при температуре ледяной ванны обработали по капле метансульфохлоридом (1,96 мл, 0,025 моль). Смеси позволили нагреться до комнатной температуры и ее перемешивали в течение 16 часов, затем промыли водой и кислотой 5M HCl, высушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме, получив указанное соединение (Д14) в виде бесцветного масла, которое затвердело при выдержке, дав белое твердое вещество (3,5 г, 69%).

¹H NMR (CDCl₃)

б: 4,92 (s, 1H), 3,62-3,48 (m, 4H), 3,05 (s, 3H).

Описание 15. - (промежуточное соединение для примера 31)

а) 2,3-дигидротиазол [3,2-а]индол

Раствор тиоксиндола (400 мг, 0,0027 моль) и 1,2-дибромэтана (0,24 мл, 0,0027 моль) в сухом THF (10 мл) добавляли в перемешанный раствор калий-*t*-бутилат (760 мг, 0,0068 моль) в сухом THF (тетрагидрофуран) (40 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Смесь перемешивали в течение 3 часов, затем обрабатывали водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 70 мл). Объединенные экстракты высушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме, получив оранжевое масло, которое подвергли хроматографии на силикагеле с элюированием 10% эфи-ром/60-80 бензином. Указанное соединение получили в виде белого твердого вещества (135 мг, 29%).

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3)

б: 7,42-7,23 (m, 1H), 7,00-7,25 (m, 3H), 6,20 (s, 1H), 4,23 (t, 2H), 3,79 (t, 3H).

в) 2,3-дигидротиазол [3,2-а]индол-9-карбоновая кислота

2,3-дигидротиазол [3,2-а]индол обрабатывали трифторуксусным ангидридом в соответствии со способом из описания 13а, получив 9-трифторацетилтиазол [3,2-а]индол в виде твердого вещества пурпурового цвета (85%).

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3)

б: 7,93 (br.s, 1H), 7,07-7,30 (3H), 4,30 (t, 2H), 3,85 (t, 2H).

Указанное соединение (Д15в) получили из 9-трифторацетил-2,3-дигидротиазол [3,2-а]индола, применяя способ из описания 13в, при этом получив пурпуровое твердое вещество (95%), которое использовали без очистки.

Описание 16

а) Тиазол [3,2-а]индол

Перемешанный раствор тиоксиндола (3,8 г, 0,025 моль) и бромуксусный ангидрид – диэтил-ацетата (3,9 мл, 0,026 моль) в ацетоне (200 мл) обрабатывали безводным карбонатом калия (6,9 г, 0,050 моль), и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 часов и затем в течение 12 часов при комнатной температуре, смесь концентрировали в вакууме, остаток обрабатывали водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 100 мл). Объединенные экстракты высушили (Na_2SO_4), концентрировали в вакууме, а остаток подвергли хроматографии на силикагеле с элюированием 10% этанолом/60-80 бензином, получив 2-(2,2-диэтоксиэтилмеркапто) индол (3,0 г, 44%) в виде желтого масла.

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3)

б: 9,30 (br.s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,04-7,20 (m, 2H), 6,58 (s, 1H), 4,72 (t, 1H), 3,55-3,85 (m, 4H), 3,05 (d, 2H), 1,31 (t, 6H).

Хорошо перемешанную смесь 2-(2,2-диэтокси-этилмеркапто)индола (1,5 г, 0,0057 моль) в полифосфорной кислоте (30 г) нагревали до температуры 130°C в течение 20 минут, затем ее охладили до комнатной температуры, и смесь разбавили водой (300 мл). У полученного водного раствора увеличили основность добавлением твердого карбоната калия и затем его экстрагировали этилацетатом (2 x 120 мл). Объединенные экстракты высушили (Na_2SO_4), концентрировали в вакууме, а остаток подвергли хроматографии на силикагеле с элюированием 10% эфи-ром/60-80 бензином, получив указанное соединение в виде белого вещества (0,56 г, 57%).

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3)

б: 7,60-7,70 (m, 3H), 7,11-7,28 (m, 2H), 6,60 (d, 1H), 6,53 (s, 1H).

в) Тиазол [3,2-а]индол-9-карбоновая кислота

Тиазол [3,2-а]индол обрабатывали трифторуксусным ангидридом, применяя способ из описания 13а, получив 9-трифторацетил-тиазол [3,2-а] индол в виде твердого вещества (95%).

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3)

б: 8,06 (br.s, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,39-7,49 (m, 1H), 7,30-7,37 (m, 1H), 7,18 (d, 1H).

Указанное соединение (Д16в) получали из 9-трифторацетил-тиазол [3,2-а]индола, применяя способ из описания 13в, и его изолировали в виде светло-пурпурового твердого вещества (84%).

$^1\text{HNMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{d}^6\text{DMSO}$)

б: 7,98-8,08 (m, 2H), 7,73 (d, 1H), 7,10-7,31 (m, 2H), 7,00 (d, 1H).

Описание 17

Метил 2,4-диметилпиримидо [1,2-а]индол-10-карбоксилат

Перемешанный раствор метил 2-аминоиндол-3-карбоксилата (И. Форбес и др., Журнал "Chem. Soc.", Перкин 1, 1992, 275) (0,25 г, 0,0013 моль) в ксилоле (5 мл) обрабатывали 2,4-пентандионом (0,13 г, 0,0013 моль) и несколькими кристалликами 4-толуолоульфо-кислоты и нагревали с обратным холодильником в течение 2 часов. Смесь концентрировали в вакууме, а остаток растворили в хлороформе (20 мл), промыли водой (2 x 20 мл), высушили (MgSO_4) и концентрировали в вакууме, получив указанное соединение в виде коричневого твердого вещества (0,25 г, 75%).

б: 8,58 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,52 (dt, 1H), 7,34 (dt, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,68 (s, 3H).

Описание 18

Метил 1,2,3,4-тетрагидропиримидо [1,2-а]индол-10-карбоксилат

Раствор метил 2-хлориндол-3-карбоксилата (Д11а, 1,5 г, 0,007 моль) в THF (30 мл) в атмосфере азота обрабатывали водородистым натрием (215 мг, от 80% масляной дисперсии, 0,0071 моль) и перемешивали в течение 20 минут.

Полученный раствор обрабатывали раствором 3-бромпропиламина (0,0093 моль) в толуоле (15 мл), при этом образовался белый студенистый осадок. Эту смесь разбавили еще тетрагидрофураном (THF) (30 мл) и нагревали с обратным холодильником в течение 18 часов, затем концентрировали в вакууме, а остаток достаточно взболтали с этилацетатом (40 мл) и 10% - раствором Na_2CO_3 (30 мл). Органический слой отделили, высушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме, получив твердое вещество. Его подвергли хроматографии на силикагеле с элюированием эфи-ром/60-80 бензином (1:1), получив непрореагировавший исходный материал (600 мг) и указанное соединение в виде белого твердого вещества (110 мг, 6%).

$^1\text{HNMR}$ (d^6DMSO)

б: 7,58 (d, 1H), 7,26 (br.s, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,88-7,05 (m, 2H), 3,98 (t, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,38-3,46 (m, 2H), 2,08 (квintет, 2H).

Описание 19

Метил пиримидо [1,2-а]индол-10-карбоксилат

Перемешанный раствор метил-2-аминоиндол-3-карбоксилата (И. Форбес и др., Журнал "Chem. Soc.", Перкин 1, 1992, 275) (0,5 г, 0,0026 моль) в ксилоле (10 мл) обработали 1,1,3,3-тетраметокси-пропаном (0,43 г, 0,0026 моль) и несколькими кри-сталликами 4-толуолсульфо-кислоты и нагревали с обратным холодильником в течение 2,5 часов. Смесь концентрировали в вакууме, а остаток рас-творили в хлороформе 25 мл), промыли водой (2 x 10 мл), высушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме, получив темно-оранжевое твердое ве-щество. Его очистили посредством хроматогра-фии на силикагеле с элюированием этилацетатом, получив указанное соединение (Д19) в виде оран-жевого твердого вещества (0,23 г, 35%).

¹HNMR (CDCl₃)

б: 8,68-8,78 (m, 2H), 8,57 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,59 (dt, 1H), 7,45 (dt, 1H), 6,80-6,90 (m, 1H), 4,08 (s, 3H).

Активность антагониста рецептора 5 - HT₄

1). Толстая кишка морской свинки

Применяли морские свинки - самцы весом 250-400 г. Из более отдаленной от центра области толстой кишки брали образцы сплетений кишечной продольной мышцы длиной примерно 3 см. Их суспендировали под нагрузкой 0,5 г в изолированных тканевых ваннах, содержащих раствор Креб-са, которые барботируют посредством 5% CO₂ в O₂ и поддерживают при температуре 37°C. Во всех экспериментах раствор Кребса также содер-жал метиотепин 10⁻⁷М и гранисетрон 10⁻⁶М для блокирования эффектов на рецепторах 5 – HT₁, 5 – HT₂ и 5 – HT₃.

После построения простой кривой концентрация - ответная реакция с 5 - HT и применяя время контакта 30 секунд и цикл дозирования 15 минут, выбирали такую концентрацию 5 - HT, чтобы по-лучить сокращение мышцы примерно на 40-70% максимум (10⁻⁹М приблизительно). Затем в ткань попеременно вводили каждые 15 минут эту кон-центрацию 5 - HT и затем, вводили примерно в равной степени эффективную концентрацию сти-мулятора никотинового рецептора, диметилфе-нилпиперазина (ДМРР). После получения соот-ветствующих ответных реакций на 5 - HT и ДМРР добавляли в раствор ванны повышенные концен-трации предполагаемого рецептора 5 – HT₄. Затем определяли эффекты этого соединения в значе-нии процента сокращения мышцы, вызываемого 5 - HT или ДМРР. По этим данным определяли зна-чения pIC₅₀, выраженные как log концентрация ан-тагониста, который уменьшал на 50% сокращение мышцы. Считают, что соединение, которое умень-шает ответную реакцию на 5 - HT, а не на ДМРР, действует в качестве антагониста рецептора 5 – HT₄.

Соединения были эффективными при концен-трации обычно в пределах порядка pIC₅₀ = 7 или больше, причем E1, E2, E4, E6, E8, E15 и E27 показывают особенно хорошую активность, когда У представляет 0, а E3, E20, E23 и E28 демонстрируют особенно хорошую активность, когда У пред-ставляет NH.

2). Предсердие поросенка

Соединения были испытаны на самопроиз-вольное биение сердца у поросят (Naunyn - Schmiedeberg's Arch. Pharmacol, 342, 619-622). Значение pK_B (-log₁₀K_B) для соединения из приме-ра 3 было равно 10,05.

3). Пищевод у крысы

Слизистую оболочку мышечной рубашки пи-щевода у крысы исследовали в соответствии со способом, описанным в публикации Бакстера и др., в Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol, 343, 439-446 (1991).

Внутреннюю гладкую мышечную трубку сли-зистой мышечной оболочки изолировали для по-лучения записи изомерного растяжения в насы-щенном кислородом (95% O₂/ 5% CO₂) растворе Fyrodex при температуре 37°C. Все эксперименты проводили в препаратах, предварительно обрабо-танных паргилином (pargiline), (100 мкМ в течение 15 минут с последующим вымыванием) и в при-сутствии кокаина (30 мкМ). Реакцию релаксанта на 5 - HT получают после предварительного сжания ткани пищевода карбаколом (carbachol) (3 мкМ).

4). Подвижность сумки желудка у собаки вызванная рецептором 5 – HT

Соединения испытывали на исключение подвижности желудочной сумки, применяя метод испытания in vivo, описанный в статье "Стимулирование подвижности желудка у собаки посредством BRL 24924, новый агент для исключения подвижности желудка", Бермудез и др, Журнал 1990, 2 (4), 281 – 286.

Испытание in vivo на активность, вызывающую беспокойство или тревогу

Испытание на определение взаимоотношений между крысами при их общении

Крыс (мужская особь, Sprague Dawleys, Char-les River, весом 250 - 300 г) помещают граппами из восьми штук в комнату, где их выдерживают в те-чение 5 дней. Затем их помещают отдельно в комнату, расположенную смежно с эксперимен-тальной комнатой, на 4 дня до того дня, когда начнут проведение эксперимента. В день прове-дения эксперимента крысам вводят носитель, ис-пытываемое соединение или бензодиазепиновое возбуждающее средство, хлордiazепоксид, р.о. парами (n = 8 - 16) с интервалами в 15 минут, на-чиная с 10 часов утра. Через 30 минут их поме-щают попарно с самками с одинаковыми весовыми категориями (особи в паре встречаются впер-вые) в ящик, установленный в отдельной комнате, для исследования их реакции при общении. Ящик изготовлен из материала Perspex белого цвета и имеет размер 54 см x 37 см x 26 см, причем он выполнен с прозрачной передней стенкой из Perspex и у него отсутствует крышка. Пол в ящике разделен на 24 квадрата, и ящик ярко освещается (115 люкс). В последующие 15 минут на видеомо-ниторе с дистанционным управлением увидели, что у животных появилось активное поведение (прихорашивание, обнюхивание, ползание сверху или внизу, ходьба друг за другом, покусывание, лазание и драка). Во время испытания также от-мечают и суммируют количество квадратов, пере-сеченных каждой крысой. После завершения каж-дого испытания ящик тщательно протирают.

Соединение E3 увеличивало общее количество отмеченного взаимодействия в пределах ин-тервала дозы 0,01-10 мг/кг р.о.