



(19) **HU**

MAGYAR KÖZTÁRSASÁG
Magyar Szabadalmi Hivatal

(11) Lajstromszám: **226 587**

(13) **B1**

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 01 03096**

(22) A bejelentés napja: **1999. 05. 11.**

(40) A közzététel napja: **2002. 05. 28.**

(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi Közlöny és Védjegyértesítőben: **2009. 04. 28.**

(51) Int. Cl.: **A61K 31/404** (2006.01)

A61K 31/565 (2006.01)

(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:

PCT/US 99/10217

(87) A nemzetközi közzétételi szám: **WO 9959581**

(30) Elsőbbségi adatok:

09/079,561 1998. 05. 15. US

(72) Feltalálók:

**Pickar, James Harrison, Springfield, Pennsylvania (US);
Komm, Barry Samuel, Havertown, Pennsylvania (US)**

(73) Jogosult:

Wyeth, Madison, New Jersey (US)

(74) Képviselő:

Török Ferenc, DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft., Budapest

(54)

2-Fenil-1-[4-(2-amino-etoxi)-benzil]-indol-származékok és ösztrogének kombinációját tartalmazó gyógyszerkészítmények

(57) Kivonat

A jelen találmány új készítményre vonatkozik, amely tartalmaz egy vagy több ösztrogént és ösztrogén szerként alkalmazható, (I) vagy (II) általános képletű 2-fenil-1-[4-(2-amino-etoxi)-benzil]-indol-származékot – ahol a képletekben

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ és R₆ jelentése például hidrogénatom, hidroxilcsoport vagy ennek észter- vagy alkiléter-származéka, halogénatom vagy halogénezett éter; azzal a megszorítással, hogy ha R₁ hidrogénatom, akkor R₂ jelentése hidroxilcsoporttól eltérő;

X jelentése alkil-, ciano-, nitro-, trifluor-metil-csoport vagy halogénatom;

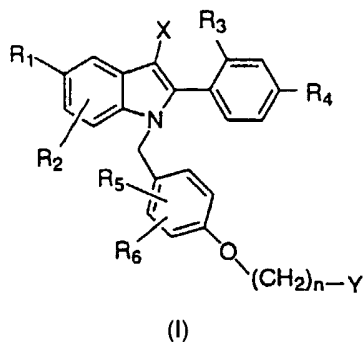
n jelentése 2 vagy 3;

Y jelentése a következők közül választott:

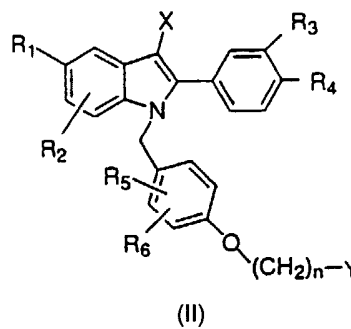
a) egy (III) általános képletű csoport, ahol R₇ és R₈ jelentése például hidrogénatom, alkilcsoport, vagy adott esetben helyettesített fenilcsoport; vagy R₇ és R₈ egy –(CH₂)_p– képletű csoporttal kapcsolódik össze;

b) 5, 6 vagy 7 tagú heterogyűrűs csoport;

c) 6–12 szénatomos, áthidalással kapcsolódó vagy kondenzált kétgyűrűs heterociklusos csoport – vagy annak gyógyászatilag elfogadható sóját és valamely gyógyászatilag elfogadható vivőanyagot vagy segédanyagot.



(I)



(II)

Az aktában kiegészítő műszaki információ található.

A leírás terjedelme 62 oldal (ezen belül 16 lap ábra)

HU 226 587 B1

A jelen találmány ösztrogénhatású 2-fenil-1-[4-amino-(2-amino-etoxi)-benzil]-indol-származékoknak ösztrogénekkal együtt történő alkalmazására, valamint ezeket a vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítményekre.

A menopauzát követő periódusban lévő nőknél csontritkulás megelőzésére a hormonpótlással járó gyógymód alkalmazása jól ismert. A szokásos gyógymódnál az ösztrogéntöbbletet ösztron, ösztratriol, etinil-ösztadiol, 17 β -ösztadiol, észterezett ösztrogének, természetes forrásból származó konjugált ösztrogének (nevezetesen Premarin^R néven kapható konjugált ösztrogének; gyártó Wyeth-Ayerst) vagy szintetikus ösztrogének formájában biztosítják. Néhány betegnél azonban ez a gyógymód ellenjavallt, mert az ellensúlyozatlan ösztrogének (vagyis az ösztrogének, melyeket nem progeszteronnal kombinációban adnak) a méh szöveteiben proliferációt idéznek elő. Ez a proliferáció fokozza az endometriosis és/vagy a méhnyálkahártyára kialakulásának kockázatát. Az ellensúlyozatlan ösztrogén emlőszövetekre gyakorolt hatása kevésbé egyértelmű, de ez is némiképp aggályos. Magától értetődő tehát, hogy olyan ösztrogénekre volna szükség, amelyek amellett, hogy a csontmennyiség csökkenését gátolják, minimalizálják a méhre és emlőre gyakorolt proliferációs hatást is. Bizonyos nemszteroid típusú antiösztrogének egy olyan patkánymodellben, amelynek petefészkét műtétilag eltávolították, alkalmasnak bizonyultak a csont tömegének megtartására, és ez humán klinikai kísérletekben is így volt. A tamoxifen (melyet Novalex^R védjegyzett néven a Zeneca Pharmaceuticals, Wilmington, Delaware hoz forgalomba és tamoxifen-citrátot tartalmaz) pl. emlőrák tüneteinek kezelésére alkalmas és a csontokra ösztrogénagonistaszerű hatást gyakorol emberen. Ugyanez azonban a méhre részleges agonista hatással van, s emiatt alkalmazása némiképp aggályos. A raloxifen, mely egy benzotiofén típusú antiösztrogén, kevésbé stimulálja a méh növekedést petefészkek eltávolításán túlesett patkányokon, mint a tamoxifen, és képes a csont tömegének megtartására. A szövetszelektív ösztrogénekről a következő cikk ad áttekintést: „Tissue-selective Actions of Estrogen Analogs”, Bone, 17(4), 181S–190S (1995. október 4.).

Indolszármazékok ösztrogénagonistaként történő alkalmazásáról a következő szakirodalmi utalások vannak: von Angerer: C. A. 99(7), 53886 u (1983); J. Med. Chem., 33, 2635–2640 (1990); J. Med. Chem. 30, 131–136 (1987) és a DE 3 821 148 számon publikált német, valamint a WO 96/03375 számon publikált nemzetközi szabadalmi bejelentés. Az ezekben ismertetett vegyületek szerkezetileg részben hasonlóak a jelen vegyületekhez, funkcionalitásban azonban különböznek. Nevezetesen a bázikus amint tartalmazó vegyületekben nincs az oldallánc merevítésére alkalmas fenilcsoport.

A WO 95/17383 számon publikált nemzetközi szabadalmi bejelentés (Karo Bio AB) olyan antiösztrogén hatású indolszármazékokat ismertet, melyek hosszú egyenes oldallánccal rendelkeznek. Egy másik rokon-

témájú nemzetközi bejelentés, a WO 93/23374 (Otsuka Pharmaceuticals, Japán), olyan 5-hidroxindolokat ismertet, melyekben az oldallánc széleskörűen definiált. A WO 93/23374 számon publikált nemzetközi szabadalmi bejelentésben (Otsuka Pharmaceuticals, Japán) leírt vegyületek szerkezetileg részben hasonlóak a jelen bejelentésben ismertetettekhez; a különbségek a következők: a jelen bejelentésben az alábbiakban megadott (I) és (II) általános képlet R₃ helyén ott toalkilcsoport szubsztituens van; és a hivatkozott bejelentés nem ismertet olyan vegyületeket, amelyek az indol-nitrogénezen azonos szerkezetű láncsal helyettesítettek, mint a jelen bejelentés szerinti vegyületek.

Kaupilla és munkatársai a „Postmenopausal Hormone Replacement Therapy with Estrogen periodically supplemented with Antiestrogen” c. cikkükben [Am. J. Obstet. Gynecol. 140(7), 787–792 (1981)] olyan vizsgálatot írnak le, melynek során héthetes ösztrogén kezelés után 10 napon át antiösztrogén hatású clomiphene-citráttal kezelték a betegeket.

Ugyanők a „Comparison of Megestrol Acetate and Clomiphene Citrate as Supplemental Medication in Postmenopausal Estrogen Replacement Therapy” [Arch. Gynecol. 234, 49–58 (1983)] c. cikkben posztmenopauzálás nők ösztrogén kezelését random rendszer szerint megestrol-acetáttal vagy clomiphene-citráttal kombinálták.

A 4 894 373 (Young) számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás antiösztrogén (pl. clomiphene és izomerjei, citrátjaik és származékaik) ösztrogén nélküli alkalmazását ismertet menopauzálás tüneteinek kezelésére, valamint csontritkulás megelőzésére és kezelésére. Az 5 552 401 (Cullinan és munkatársai) számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás benzotiofén-származékokat ismertet, melyek a posztmenopauzálás időszakban jelentkező különböző indikációk esetén, a méh fibroid elváltozásai, endometriosis, valamint az aorta simaizmok proliferációja esetén gyógyszerkészítmény formájában alkalmazhatók és adott esetben a készítmény ösztrogént vagy progeszteront is tartalmazhat. Az 5 646 137, valamint az 5 591 753 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírások gyógyászati eljárást ismertetnek csontritkulás kezelésére, melyben raloxifen típusú aril-benzotiofén-származékokat alkalmaznak valamely progeszteronszármazékkal (medroxyprogeszterone, norethindrone vagy norethynodrel) vagy gyógyászatiilag elfogadható sójával kombinációban. Az 5 550 107 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás emlő- vagy endometriális rák kezelésére vonatkozó találmányt véd, mely a következő hatóanyag-kombináció alkalmazásán alapul: egy antiösztrogén és egy másik komponens a következők közül választva: androgénvegyület progeszteronszármazék, a nemi hormon termelődését gátló legalább egy vegyület (főként 17 β -hidroxiszteroid dehidrogenáz és aromatáz aktivitás), a prolaktin-eltávolítás legalább egy inhibitora, a növekedési hormon-eltávolítás egy inhibitora és az ACTH-eltávolítás egy inhibitora. Az 5 672 609 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás posztmenopau-

zás betegségek kezelésére alkalmas piridinszármazékokat, ezeket és ösztrogént vagy progeszteronszármazékot tartalmazó készítményeket ismertet. Az 5 534 527 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás aroil-benzotiofén-származékok és ösztrogének alkalmazását ismerteti csonttrikulás gátlására.

A jelen találmány (I) és (II) általános képletű vegyületeket ösztrogénnel együtt tartalmazó gyógyszerkészítményekre és alkalmazásukra vonatkozik, melyek előnyösen egy vagy több gyógyászatilag elfogadható vivőanyagot vagy excipienst is tartalmaznak; vonatkozik továbbá a készítményeket alkalmazó eljárásokra is. A jelen készítmények és alkalmazások a nők posztmenopauzás megbetegedésével járó tünetek csillapítására alkalmazhatók, beleértve a menopauza körüli és utáni tüneteket is. A jelen készítmények és gyógyászati eljárások alkalmazhatók az ösztrogén kezelés vagy terápia nem kívánt mellékhatásainak minimalizálására és alkalmazhatók egy adott adagolási rend esetén a szükséges ösztrogénmennyiség minimalizálására.

Az (I) és (II) általános képletű vegyületek ösztrogénagonisták/antagonisták, melyek ösztrogénhiánnyal összefüggő betegségek kezelésére használhatók, és amelyeket az 1997. október 22-én publikált EP-A-0802183 számú európai szabadalmi bejelentés ismertet. Ennek a bejelentésnek a tartalmát a jelen leírás részének tekintjük. A vegyületek antagonizálják a 17β -ösztadiol hatását, ugyanakkor önmagukban adagolva a méhre gyakorolt stimuláló hatásuk kicsi.

A találmány tárgya (I) vagy (II) általános képletű vegyületek egy vagy több ösztrogénnel történő együtt alkalmazása – ezekben a képletekben

R_1 jelentése a következők valamelyike: hidrogénatom, hidroxilcsoport vagy ennek 1–12 szénatomos (egyenes vagy elágazó láncú) észtere vagy 1–12 szénatomos (egyenes, elágazó láncú vagy gyűrűs) alkil-étere, halogénatom; vagy 1–4 szénatomos halogénezett éter, mint amilyen a trifluor-metil-éter;

R_2 , R_3 , R_4 , R_5 és R_6 jelentése egymástól függetlenül a következők valamelyike: hidrogénatom, hidroxilcsoport vagy ennek 1–12 szénatomos (egyenes vagy elágazó láncú) észtere, vagy 1–12 szénatomos (egyenes, elágazó láncú vagy gyűrűs) alkil-étere, halogénatom, vagy 1–4 szénatomos halogénezett éter, mint amilyen a trifluor-metil-éter és triklór-metil-éter; cianocsoport, 1–6 szénatomos (egyenes vagy elágazó láncú) alkilcsoport vagy trifluor-metil-csoport, azzal a megszorítással, hogy ha R_1 hidrogénatom, akkor R_2 jelentése hidroxilcsoporttól eltérő;

X jelentése a következők valamelyike: hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkil-, ciano-, nitro-, trifluor-metil-csoport vagy halogénatom;

n jelentése 2 vagy 3;

Y jelentése a következők valamelyike:

a) egy (III) általános képletű csoport, ahol R_7 és R_8 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkilcsoport, vagy adott esetben cianocsoporttal, 1–6 szénatomos egyenes vagy elágazó

lancú alkilcsoporttal, 1–6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkoxicssoporttal, halogénatommal, hidroxilcsoporttal, trifluor-metil-csoporttal vagy trifluor-metoxi-csoporttal helyettesített fenilcsoport, vagy R_7 és R_8 egy $-(CH_2)_p-$ képletű csoporttal kapcsolódik össze, ahol p értéke 2–6, előnyösen 4–6 egész szám, és az így kialakult gyűrű adott esetben 1–3 szubsztituenssel helyettesített a következők közül választva: 1–3 szénatomos alkilcsoport, trifluor-metil-csoport, halogénatom, hidrogénatom, fenilcsoport, nitro- és cianocsoport;

b) 5 tagú telített, telítetlen vagy részben telítetlen heterogyűrűs csoport, mely legfeljebb két heteroatomot tartalmaz a következők közül választva: $-O-$, $-NH-$, $-N-(C_1-C_4-alkil)-$, $-N=$ és $S(O)_m$, ahol m értéke 0–2 egész szám, s mely heterogyűrű adott esetben 1–3 szubsztituenssel helyettesített, egymástól függetlenül a következők közül választva: hidroxilcsoport, halogénatom, 1–4 szénatomos alkil-, trihalogén-metil-, 1–4 szénatomos alkoxi-, trihalogén-metoxi-, 1–4 szénatomos acil-oxi-, 1–4 szénatomos alkil-tio-, 1–4 szénatomos alkil-szulfonil-, 1–4 szénatomos alkil-szulfonil-, hidroxil-(1–4 szénatomos alkil)-, karboxil-, ciano-, $-CONHR_1-$, amino-, 1–4 szénatomos alkil-amino-, di(1–4 szénatomos alkil)-amino-, $-NHSO_2R_1-$, $NHCOR_1-$, nitro- és adott esetben 1–3 (1–4 szénatomos alkil)-csoporttal helyettesített fenilcsoport; R_1 jelentése a fentiekben már megadott vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport;

c) 6 tagú telített, telítetlen vagy részben telítetlen heterogyűrűs csoport, mely legfeljebb két heteroatomot tartalmaz a következők közül választva: $-O-$, $-NH-$, $-N-(C_1-C_4-alkil)-$, $-N=$ és $S(O)_m$, ahol m értéke 0–2 egész szám, s mely heterogyűrű adott esetben 1–3 szubsztituenssel helyettesített, egymástól függetlenül a következők közül választva: hidrogénatom, hidroxilcsoport, halogénatom, 1–4 szénatomos alkil-, trihalogén-metil-, 1–4 szénatomos alkoxi-, trihalogén-metoxi-, 1–4 szénatomos acil-oxi-, 1–4 szénatomos alkil-tio-, 1–4 szénatomos alkil-szulfonil-, 1–4 szénatomos alkil-szulfonil-, hidroxil-(1–4 szénatomos alkil)-, karboxil-, ciano-, $-CONHR_1-$, amino-, 1–4 szénatomos alkil-amino-, di(1–4 szénatomos alkil)-amino-, $-NHSO_2R_1-$, $NHCOR_1-$, nitro- és adott esetben 1–3 (1–4 szénatomos alkil)-csoporttal helyettesített fenilcsoport;

d) 7 tagú telített, telítetlen vagy részben telítetlen heterogyűrűs csoport, mely legfeljebb két heteroatomot tartalmaz a következők közül választva: $-O-$, $-NH-$, $-N-(C_1-C_4-alkil)-$, $-N=$ és $S(O)_m$, ahol m értéke 0–2 egész szám, s mely heterogyűrű adott esetben 1–3 szubsztituenssel helyettesített, egymástól függetlenül a következők közül választva: hidrogénatom; vagy hidroxilcsoport, halogénatom, 1–4 szénatomos alkil-, trihalogén-metil-, 1–4 szénatomos alkoxi-, trihalogén-metoxi-, 1–4 szénatomos acil-oxi-, 1–4 szénatomos alkil-tio-, 1–4 szénatomos alkil-szulfonil-, 1–4 szénatomos alkil-szulfonil-, hidroxil-(1–4 szénatomos alkil)-, karboxil-, ciano-, $-CONHR_1-$, amino-, 1–4 szénatomos alkil-amino-, di(1–4 szénatomos alkil)-amino-, $-NHSO_2R_1-$, $NHCOR_1-$, nitro- és adott esetben 1–3

(1–4 szénatomos alkil)-csoporttal helyettesített fenilcsoport;

e) 6–12 szénatomos áthidalással kapcsolódó vagy kondenzált kétgyűrűs heterociklusos csoport, mely legfeljebb két heteroatomot tartalmaz a következők közül választva: $-O-$, $-NH-$, $-N(C_1-C_4 \text{ alkil})-$ és $S(O)_m$, ahol m értéke 0–2 egész szám, s mely kétgyűrűs rendszer adott esetben 1–3 szubsztituenssel helyettesített, egymástól függetlenül a következők közül választva: hidrogénatom, hidroxilcsoport, halogénatom, 1–4 szénatomos alkil-, trihalogén-metil-, 1–4 szénatomos alkoxi-, trihalogén-metoxi-, 1–4 szénatomos acil-oxi-, 1–4 szénatomos alkil-tio-, 1–4 szénatomos alkil-szulfonil-, 1–4 szénatomos alkil-szulfonil-, hidroxil-(1–4 szénatomos alkil)-, karboxil-, ciano-, $-CONHR_1-$, $-NH_2$, 1–4 szénatomos alkil-amino-, di(1–4 szénatomos alkil)-amino-, $-NHSO_2R_1-$, $-NHCOR_1-$, nitro- és adott esetben 1–3 (1–4 szénatomos alkil)-csoporttal szubsztituált fenilcsoport –;

és ezek gyógyászatilag elfogadható sói.

A találmány szerinti készítmények közül azok az előnyösebbek, amelyek egy vagy több, a gyógyszer készítésénél használatos vivőanyag vagy excipiens mellett tartalmaznak

a) egy vagy több ösztrogént, és

b) egy vagy több olyan (I) vagy (II) általános képletű vegyületet, amelyben

R_1 jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport vagy ennek 1–12 szénatomos észtere vagy alkil-étere, vagy halogénatom;

R_2 , R_3 , R_4 , R_5 és R_6 egymástól függetlenül hidrogénatom, hidroxilcsoport vagy ennek 1–12 szénatomos észtere vagy alkil-étere, halogénatom, cianocsoport, 1–6 szénatomos alkilcsoport vagy trihalogén-metil-, előnyösen trifluor-metil-csoport, azzal a megszorítással, hogy ha R_1 hidrogénatom, akkor R_2 jelentése hidroxilcsoporttól eltérő;

X hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkil-, ciano-, nitro- vagy trifluor-metil-csoport, vagy halogénatom;

Y egy olyan (III) általános képletű csoport, ahol R_7 és R_8 egymástól függetlenül hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkilcsoport vagy egy $-(CH_2)_p-$ képletű csoporton át – ahol p jelentése 2–6 egész szám – gyűrűvé kapcsolódnak össze, mely gyűrű adott esetben legfeljebb három szubsztituenssel helyettesített a következők közül választva: hidrogénatom, hidroxilcsoport, halogénatom, 1–4 szénatomos alkil-, trihalogén-metil-, 1–4 szénatomos alkoxi-, trihalogén-metoxi-, 1–4 szénatomos alkil-tio-, 1–4 szénatomos alkil-szulfonil-, 1–4 szénatomos alkil-szulfonil-, hidroxil-(1–4 szénatomos alkil)-, karboxil-, ciano-, $-CONH-(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$, $-NH_2-$, 1–4 szénatomos alkil-amino-, di(1–4 szénatomos alkil)-amino-, $-NHSO_2-(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$ és nitrocsoport;

és ezek gyógyászatilag elfogadható sói.

A fenti módon összekapcsolódó R_7 és R_8 által létrehozott gyűrű példái az aziridin, azetidín, pirrolidin, piperidin, hexametilén-amin és heptametilén-amin gyűrűk, de a lehetőségek nem korlátozódnak ezekre.

A jelen készítményben lévő vegyületek közül azok a legelőnyösebb (I) vagy (II) általános képletű vegyületek, amelyekben R_1 jelentése hidroxilcsoport; R_2-R_6 jelentése a fent megadott; X jelentése klóratom, nitro-, ciano-, trifluor-metil- vagy metilcsoport; és Y egy olyan (III) általános képletű csoport, amelyben R_7 és R_8 együtt egy $-(CH_2)_r-$ képletű csoportot alkotva – ahol r értéke 4–6 egész szám – gyűrűvé kapcsolódnak össze, mely gyűrű adott esetben legfeljebb három szubsztituenssel helyettesített a következők közül választva: hidrogénatom, hidroxilcsoport, halogénatom, 1–4 szénatomos alkil-, trihalogén-metil-, 1–4 szénatomos alkoxi-, trihalogén-metoxi-, 1–4 szénatomos alkil-tio-, 1–4 szénatomos alkil-szulfonil-, 1–4 szénatomos alkil-szulfonil-, hidroxil-(1–4 szénatomos alkil)-, karboxil-, ciano-, $-CONH-(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$, $-NH_2-$, 1–4 szénatomos alkil-amino-, di(1–4 szénatomos alkil)-amino-, $-NHSO_2-(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$ és nitrocsoport;

és ezek gyógyászatilag elfogadható sói.

A találmány egy másik foganatosítási módja szerint R_7 és R_8 $-(CH_2)_p-$ csoporttá kapcsolódnak össze – ahol p értéke 2–6, előnyösen 4–6 egész szám, és az így kialakult gyűrű adott esetben 1–3 szubsztituenssel helyettesített a következők közül választva: 1–3 szénatomos alkilcsoport, trifluor-metil-csoport, halogénatom, fenil-, nitro- és cianocsoport.

A találmány kiterjed a fenolos csoporton kialakított szulfátokra, szulfamátokra és szulfát-észterekre.

A szulfátokat egyszerűen előállíthatjuk a szabad fenolos részt tartalmazó vegyületek és egy aminnal (pl. pirdinnel, trimetil-aminnal, trietil-aminnal stb.) komplexbe vitt kén-trioxid reakciója útján. A szulfamátokat úgy állíthatjuk elő, hogy a szabad fenolos részt tartalmazó vegyületet megfelelő bázis (pl. piridin) jelenlétében a kívánt amin-, vagy alkil-amino- vagy dialkil-amino-szulfamil-kloriddal reagáltatjuk. A találmány kiterjed továbbá a fenolrészen foszfátot, valamint dialkil-foszfátot tartalmazó vegyületekre is. A foszfátok úgy állíthatók elő, hogy a fenolt a megfelelő klór-foszfáttal reagáltatjuk. A dialkil-foszfátok a megfelelő szabad foszfátá hidrolizálhatók. A foszfinátokat is igényeljük; a fenolt a kívánt dialkil-foszinsav-kloriddal reagáltatva kapjuk a fenol dialkil-foszfinátját.

A találmány az akár szerves, akár szervetlen savval addíciós reakció útján előállított elfogadható sókra is kiterjed. Alkalmas szervetlen savak pl. a sósav, hidrogén-bromid, hidrogén-jodid, kénsav, foszforsav és salétromsav; a szerves savak közül alkalmasak pl. az ecetsav, propionsav, citromsav, maleinsav, almasav, borkősav, ftálsav, borostyánkősav, metánszulfonsav, toluolszulfonsav, naftalinszulfonsav, kámforszulfonsav és a benzolszulfonsav. Ismeretes, hogy a bázikus nitrogént tartalmazó vegyületek számos különböző savval (akár protikus, akár nem protikus) komplexbe vihető, és az, hogy a találmány szerinti vegyületeket előnyös savaddíciós só formájában beadni. A találmány a fenti vegyületek kvaterner ammóniumsóira is kiterjed. Ezeket úgy állítjuk elő, hogy az oldalláncban lévő nukleofil amint megfelelően reakcióképes alkilezőszerrel,

pl. alkil-halogeniddel vagy benzil-halogeniddel reagáltatjuk.

A találmányban alkalmazott vegyületeket a következő eljárások valamelyikével állíthatjuk elő:

a) egy (IV) általános képletű vegyületet – ahol n , R_1 – R_6 és X a fent megadott jelentésű és Hal klór- vagy brómatomot jelent – egy (V) általános képletű vegyülettel – ahol R_7 és R_8 a fenti jelentésű – reagáltatunk és kapjuk a megfelelő (I) vagy (II) általános képletű vegyületet; vagy

b) egy (VI) általános képletű vegyületet – ahol R_1 – R_4 és X a fenti jelentésű – valamely bázis, pl. nátrium-hidrid jelenlétében egy (VII) általános képletű vegyülettel – ahol n , R_5 , R_6 és Y a fenti jelentésű és hal halogénatomot, pl. klór- vagy brómatomot jelent – reagáltatunk, és kapjuk a megfelelő (I) általános képletű vegyületet;

szükséges esetben a reakcióképes szubsztituensek bármelyikét az egyes eljárások során megvédjük, majd a védőcsoportot eltávolítjuk; és kívánt esetben a jelen lévő fenolos csoportot szulfáttá, foszfáttá, szulfamáttá vagy szulfát-észterre alakítjuk; és kívánt esetben az (I) vagy (II) általános képletű vegyületet gyógyszerilag elfogadható sóvá alakítjuk.

Módszerek

A találmány szerinti vegyületeket általános értelemben az 1. reakcióvázlat szerint szintetizálhatjuk a következőképpen.

A kiindulási indolvegyületet úgy állítjuk elő, hogy egy megfelelően szubsztituált α -bróm-ketont (b) a kívánt anilinszármazékkal (a) dimetil-formamidban hevítjük. A kapott indolvegyületet (c) egy benzil-klorid-származékkal (e) alkilezve nyerjük a szubsztituált indolvegyületet (f). A benzil-klorid-származékot a reakcióvázlaton jelzett két lépésben könnyen előállíthatjuk a megfelelő aldehidből (d). A terméket (g) úgy állíthatjuk elő (f)-ből, hogy az észtert redukáljuk, az alkoholt bromidá alakítjuk és a brómot a kívánt aminra cseréljük megfelelő oldószer, pl. tetrahidforufán vagy dimetil-formamid jelenlétében, és végül, szükséges esetben a védőcsoportot eltávolítjuk. Védőcsoport-eltávolításra akkor van szükség, ha akár R_1 , akár R_2 , vagy mindkettő védett fenol. Az előnyös védőcsoport a benzilcsoport, melyet számos szokványos módszerrel, főképpen hidrogénezéssel lehet lehasítani.

Az X helyén hidrogénatomot, halogénatomot, trifluor-metil-, ciano- vagy nitrocsoportot tartalmazó vegyületek előállítására előnyös lehet a 2. reakcióvázlaton bemutatott alternatív szintézisút. A 3. helyzetbe N-klór-szukcinimiddel, N-bróm-szukcinimiddel vagy N-jód-szukcinimiddel könnyen lehet halogént bevinni. A 3-jód-indol-vegyület a 3-trifluor-metil-származék prekursoraként használható egy olyan kapcsolási reakcióban, melyben palládiumkatalizátort és bisz(trifluor-metil)-higany(II)-t alkalmazunk. A 3. helyzetbe cianocsoportot elektrofil nitrilezéssel vihetünk be vagy alternatív megoldásként a 3. helyzetet formilezzük (pl. formil-iminium-sóval), majd a formilcsoportot oximmá alakítjuk és ezután ezt nitrillé dehidratáljuk. Alternatív megoldás

a 3-cianocsoport kialakítására, ha a 3-szubsztituálatlan indolvegyületet először klór-szulfonil-izocianáttal, majd trietil-aminnal reagáltatjuk. A 3. helyzetű nitrocsoportot úgy alakíthatjuk ki, hogy az indolvegyületet nátrium-nitrítel és ecetsavval kezeljük. A szakember számára nyilvánvaló, hogy ezek reakcióutak nem korlátozzák a találmányt és további szintézisutak is lehetségesek.

A következő 3. reakcióvázlaton a vegyületek néhány reprezentálásának szintézisét mutatjuk be példászerűen.

Olyan analógokat, melyekben háromtagú szénlánc van az oxigén és a bázikus amin között (166. példa), a 4. reakcióvázlat szerint állíthatunk elő.

A 4. reakcióvázlat alapján olyan vegyületeket is előállíthatunk, melyek kéttagú szénláncot tartalmaznak (hasonlóan a 3. reakcióvázlaton látható 97. példa vegyületéhez). Ezt a 4a. reakcióvázlaton a 127. példa vegyületének szintézisén mutatjuk be.

A 3. helyzetben alternatív szubsztituenst (cianocsoport, klór) tartalmazó indolszármazékokat a megfelelő, 3-helyzetben helyettesítetlen indolvegyületből (141. példa vegyülete) állítjuk elő. Ezt Fischer módszerével, 4-benzil-oxi-acetofenon (CAS No. [54696–05–8] és 4-benzil-oxi-fenil-hidrazin (Cas No [51145–58–5]) kondenzációja útján nyerjük. Ezután a kapott hidrazont (140. példa vegyülete) ecetsavban cink-kloriddal a kívánt, 3-helyzetben helyettesítetlen indolszármazékká ciklizáljuk (141. példa vegyülete). A szintézist az 5. reakcióvázlat mutatja.

A 3-klór-indol-származékok szintézisét a 6. reakcióvázlat a 134. példa vegyületén mutatja be. Az 5. reakcióvázlat szerint előállított vegyületeket (141. példa vegyülete) N-klór-szukcinimiddel klórozzuk. A 142. példa vegyületét kapjuk, melyet a 3. reakcióvázlaton bemutatottal analóg módon alakítunk a végtermékké.

A 3-ciano analogonokat a 141. példa vegyületéből („prekursor indol”) a 7. reakcióvázlat szerint szintetizáljuk. A „prekursor indol”-t (141. példa vegyülete) először klór-szulfonil-izocianáttal, majd trietil-aminnal reagáltatva kapjuk a 155. példa vegyületet (3-ciano-indolszármazék). Egy benzil-alkohol-származékot (Cas No. [111728–87–1]) tetrahidrofuránban tionil-bromiddal reagáltatunk, s így kapjuk meg azt a benzil-bromid-származékot (156. példa vegyülete), amelyből az oldallánc kialakul.

A 3-ciano-indolt ezzel az oldallánccal dimetil-formamid és nátrium-hidrid jelenlétében reagáltatjuk és kapjuk a 157. példa szerinti vegyületet (intermedier vegyület), melyet a 4. reakcióvázlaton bemutatottal analóg módon alakítunk a végtermékké (138. példa vegyülete).

Az (I) és (II) általános képletű vegyületek részben ösztrogénagonisták és nagyfokú affinitással kapcsolódnak az ösztrogénreceptorhoz. Számos más ösztrogéntől eltérően azonban a méh nedves súlyát nem növelik. Ezek a vegyületek a méhben antiösztrogénként viselkednek, és az ösztrogénagonisták trofikus hatását teljes mértékben antagonizálják. Ezek a vegyületek alkalmasak az emlő azon kóros állapotainak vagy szindrómáinak kezelésére vagy megelőzésére, melyeket ösztrogénhiány okoz vagy ezzel függ össze. Ez a szö-

vetszelektívitas teszi lehetővé, hogy kihasználjuk bizonyos szövetek, pl. a csontok irányában érvényesülő kedvező ösztrogénhatásukat, mely más szövetekkel, pl. méh szöveteivel szemben korlátozott.

A találmány szerinti készítményekben használható ösztrogének példái az ösztron, ösztratriol, equilin, öszt-radién, equilenin, etinil-ösztradiol, 17 β -ösztradiol, 17 α -dihidroequilenin, 17 β -dihidroequilenin (2 834 712 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás), 17 α -dihidroequilin, 17 β -dihidroequilin, mestranol és konjugált ösztrogén hormonok, mint amilyenek a Wyeth-Ayerst Laboratories Premarin^R termékei. A jelen készítményekben és eljárásokban fito-ösztrogéneket, pl. equolit vagy enterolaktont is alkalmazhatnak. A találmány egy előnyös foganatosítása szerint a gyógyászati készítményekben és kezelési eljárásokban konjugált ösztrogén hormonokat (pl. olyanokat, amelyek a Wyeth Ayerst Laboratories Premarin^R termékeiben vannak). Alkalmazunk egy vagy több a fentiekben definiált (I) vagy (II) általános képletű vegyülettel együtt. A jelen készítményben észterezett ösztrogéneket, pl. a Solvay Pharmaceuticals által Estratab^R védjegyzett néven forgalmazott vegyületeket is alkalmazhatjuk. A jelen találmány értelmében előnyösen az alkalmazható ösztrogének sóit használjuk; legelőnyösebb nátriumsók használata. Az előnyös sók példái a nátrium-ösztron-szulfát, nátrium-equilin-szulfát, nátrium-17 α -dihidroequilin-szulfát, nátrium-17 α -ösztradiol-szulfát, nátrium- Δ 8,9-dehidroösztron-szulfát, nátrium-equilenin-szulfát, nátrium-17 β -dihidroequilin-szulfát, nátrium-17 α -dihidroequilenin-szulfát, nátrium-17 β -ösztradiol-szulfát, nátrium-17 β -dihidroequilenin-szulfát, ösztron-3-nátrium-szulfát, equilin-3-nátrium-szulfát, 17 α -dihidroequilin-3-nátrium-szulfát, 3 β -hidroxi-ösztra-5(10),7-dién-17-on-3-nátrium-szulfát, 5 α -pregnán-3 β ,20R-diol-20-nátrium-szulfát, 5 α -pregnán-3 β ,16 α -diol-20-on-3-nátrium-szulfát, Δ 8,9-dehidroösztron-3-nátrium-szulfát, ösztra-3 β ,17 α -diol-3-nátrium-szulfát, 3 β -hidroxi-ösztra-5(10)én-17-on-3-nátrium-szulfát vagy 5 α -pregnán-3 β ,16 α ,20R-triol-3-nátrium-szulfát. Az ösztron előnyös sóinak a példái a nátriumsók és piperátsók.

Az (I) és (II) általános képletű találmány szerinti vegyületek szövetszelektívek, melyek képesek (pl. a koleszterinszint csökkentésével vagy a csonttömeg-csökkenés megelőzésével) ösztrogénagonistaként vagy ösztrogénantagonistaként viselkedni. Így a jelen készítményekben ezek a vegyületek számos betegség, pl. osteoporosis, prosztatahipertrófia, terméketlenség, emlőrák, endometriális hiperplázia, endometriális rák, endometriosis, cisztikus glanduláris hiperplázia, méh- és méhnyaki hiperplázia, benignus prosztatahiperplázia, kardiovaszkuláris megbetegedés, fogamzásgátlás, Alzheimer-kór és melanoma esetében alkalmazhatók. A találmány szerinti készítmények a csonttritkulás szekunder osteoporosisra visszavezethető formái esetében is használhatók; ilyenek az endokrin típusú, a glukokortikoidfőlöslégre, mellékpajzsmirigy-túlműködésre, pajzsmirigy-túlműködésre, hipogonitalizmusra, hyperprolactinemiára és diabetes mellitusra visszavezethető kórformák. A csonttritkulás gyógyszerezés (pl. heparin-

kezelés), alkoholfogyasztás, dohányzás, barbiturátok vagy kortikoszteroidok szedése következtében is kialakulhat. A csont tömegének csökkenését előidézheti gonadotropint termelő hormonnal (GnRH vagy LHRH) vagy szintetikus GnRH antagonistával vagy agonistával, pl. injekcióban beadható lekuprolid-acetáttal (a TAP Pharmaceuticals Inc. LUPRON^R készítményével) történő kezelés vagy a goserelin implantátum (Zeneca Pharmaceuticals Zoladex^R készítménye). A csonttömeg csökkenését okozhatja továbbá a beteg mozdulatlansága, a krónikus veseelégtelenség, felszívódási zavar, májbetegség, a tüdőben lévő krónikus elzáródás, reumatoid arthritis vagy sarcoidosis.

Ezeket a készítményeket felhasználhatjuk posztmenopauzális nők hormonpótlására vagy más ösztrogénhiányos állapotokban, ha az ösztrogénpótlás javulást hozhat. A jelen kezelési eljárásban a vegyületek és az ösztrogén(ek) szimbiotikus hatása különösen alkalmas az ösztrogénes gyógymód nem kívánt következményeinek (pl. erős bevérzés és/vagy az endometrium túlstimuláltsága) felszámolására, mely következményekből endometriális hiperplázia vagy endometriosis alakulhat ki. Vagyis ezeket a készítményeket olyan kezelési eljárásokban alkalmazhatjuk emlősökön, melyek a méh ösztrogénnel történő túlstimuláltságának kezelésére vagy megelőzésére szolgálnak.

A találmány szerinti készítmények csonttritkulás kezelésére szolgáló gyógyászati eljárásokban is alkalmazhatók, mely csonttritkulás abból adódik, hogy egyénben megbomlik az új csontszövetek képzésének és a régi szövetek lebontásának egyensúlya, s ebből nettó csonttömegcsökkenés alakul ki. A csonttritkulás betegsége meglehetősen nagy, különösen a posztmenopauzális nők, a méh vagy a petefészek műtéti eltávolításán átesett nők, valamint azoknak a körében, akik hosszú időn át kaptak kortikoszteroidkezelést, akiknél ivarmirigy-fejlődési zavar vagy Cushing-szindróma áll fenn. Ezeknek a készítményeknek az alkalmazása a csontpótlás speciális eseteire is kiterjed; alkalmazhatók pl. csonttörés, hibás csontfelépítés, csontot érintő műtétek és/vagy protézis beépítése esetén. Ezenkívül a készítmények osteoarthritis, Paget-kór, osteomalacia, osteohalisteresis, endometriális rák, myeloma multiplex és a csontszöveteken előforduló rák más formái esetén is felhasználhatók a gyógyászati eljárásban. A fentiekben felsorolt betegségek kezelésére szolgáló eljárásban az ilyen kezelésre szoruló betegnek az (I) és (II) általános képletű vegyületekből vagy ezek gyógyászatilag elfogadható sóiból egyet vagy többet adunk be gyógyászatilag hatásos mennyiségben valamely ösztrogén gyógyászatilag hatásos mennyiségével együtt. A találmány kiterjed a jelen vegyületekből és/vagy ezek gyógyászatilag elfogadható sóiból egyet vagy többet tartalmazó gyógyászati készítményekre is, melyek a hatóanyag(ka)t egy vagy több gyógyászatilag elfogadható vivőanyaggal, excipiensekkel stb. együtt tartalmazzák.

Az ösztrogének számos élettani folyamatot szabályoznak. Az ösztrogének elsődleges célszövetei a reprodukciós szervek (petefészek, méh, hüvely), az emlő-

szövet, a csontváz, a kardiovaszkuláris rendszer és a központi idegrendszer (CNS). A cirkulációban részt vevő ösztrogének mennyiségének csökkenése számos változást eredményez. Megszűnik a reprodukciós funkció, s ezzel összefüggésben elmarad a menstruáció és bekövetkezhet a méh atrofija és hüvelyi szárazság jelentkezik (keratinizáció hiánya). Az emlőszövet viszonylag nyugalomban marad. Felgyorsul a csonttömeg csökkenésének üteme (2–7%) a normális, minden 35 év feletti egyénnél tapasztalható 0,5–1,0%/évhez képest. A lipidprofil is megváltozik: nő a mért kis sűrűségű lipoprotein (LDL) és csökken a nagy sűrűségű lipoprotein (HDL) mennyisége, s ezzel fokozódik valamely kardiovaszkuláris esemény (szívroham, agyvérzés) kockázata. A központi idegrendszeri változásokra a vazomotoros tünetek fokozódása (hőhullám) és a felismerésben és emlékezőtehetségben jelentkező potenciális változások utalnak.

Ezen változások némelyikét az ösztrogénpótlásra irányuló kezelés (estrogen replacement therapy; ERT) normalizálja, főként azokat, amelyek a kardiovaszkuláris rendszerrel (csökkenti az LDL- és növeli a HDL-szintet; csökken a szívroham veszélye), a csontvázal (a csonttömeg megtartása, csökken a törés kockázata) és a központi idegrendszerrel (csökken a hőhullám súlyossága és előfordulási gyakorisága) függnek össze. A reproduktív szervek reakciója azonban nem minden vonatkozásban pozitív. Ami pozitív: a hüvelyszárazság enyhülése. A méh negatív reakciói hipertrófia és hiperplázia formájában jutnak kifejezésre, melyhez menstruációs jellegű vérzés társulhat. Az emlőt is éri hatás, de nincsenek adatok az exogén ösztrogénterápia és az emlőrák fokozott kockázata közötti összefüggésre.

Azoknak a nőknek, akiknek a méhe intakt, az ösztrogént általában nem önmagában, hanem progeszteronnal kombinációban írják fel, hogy a méh stimulációja ne fokozódjon. Ily módon az endometriális rák kockázata a hormonnal nem kezelték szintjére csökken, ugyanakkor a progeszteron csökkenti a nők hajlandóságát a hormonpótlás elfogadására.

A találmány szerinti szövetszelektív ösztrogén (tissue selective estrogen; TSE) vegyületek az ösztrogénekhez hasonlóan pozitív hatást gyakorolnak a csontvázra és a kardiovaszkuláris rendszerre, anélkül, hogy negatív értelemben hatnának a méhre és az emlőre. A TSE-vegyületek és ösztrogének kombinációi megtartják az ösztrogének CNS-re, csontokra és a kardiovaszkuláris rendszerre kifejtett pozitív hatását, sőt a kombináció a csontok és a kardiovaszkuláris rendszer vonatkozásában kedvezőbb vagy többéltetést biztosít. A fő változást az jelenti azonban, hogy a TSE-vegyületek képesek a méhre és az emlőre gyakorolt ösztrogénhatást blokkolni; ez az a két fő negatív hatás ugyanis, amelyet az ellensúlyozatlan ösztrogének okozhatnak.

Az (I) és (II) általános képletű vegyületek dózisa, adagolási rendje és beadásmódja a kezelendő betegségtől, a beteg állapotától függően és a kezelést végző orvos megítélése alapján változhat. A fenti egy vagy

több vegyület beadását kis dózissal előnyös kezdeni, és ezt követően a kívánt eredmény eléréséig növelni. Hasonlóképpen, a jelen készítményekben alkalmazott ösztrogén(ek) dózist is a szokásos módszerekkel kell megválasztani. Az a legelőnyösebb, ha a kívánt eredményt a legkisebb szükséges ösztrogénmennyiséggel érjük el.

Az (I) és (II) általános képletű vegyületek hatásos dózisa kb. 0,01 mg/nap–kb. 1000 mg/nap. Előnyösen kb. 1 mg/nap–kb. 600 mg/nap mennyiséget adunk be napi egyszeri dózisban vagy két vagy több részadagban. Legelőnyösebb esetben a beadott napi dózis kb. 1 mg/nap–kb. 150 mg/nap. Ezek a dózisok minden olyan módon beadhatók a betegnek, mely alkalmas az aktív vegyületek recipiensbe juttatására, így pl. beadhatók orálisan, parenterálisan (pl. intravénásan, intraperitoneálisan, szubkután injekcióban stb.), intravaginálisan és transzdermálisan. a jelen leírásban transzdermális beadás alatt minden olyan beadásmódot értünk, mely a testfelszínen át vagy a testnyílások belső burkolatán (pl. az epitheliumon vagy a nyálkahártyaszöveteken) át történik. Az ilyen beadások esetén a jelen vegyületeket vagy ezek gyógyszerészetileg elfogadható sóit testápolókba, krémekbe, habokba, tapaszokba, szuszpenziókba, oldatokba vagy kúpokba (rektális vagy vaginális kúp) inkorporáltan alkalmazzuk.

Az (I) és (II) általános képletű aktív vegyületeket tartalmazó orális készítmények bármilyen szokásosan használt orális készítmények lehetnek, mint amilyen pl. a tableta, kapszula, bukkális forma, pirula, lozeng orális folyadék, szuszpenzió vagy oldat. A kapszulák az aktív vegyületeket inert töltőanyagokkal és/vagy hígítószerekkel, pl. gyógyszerészetileg elfogadható keményítővel (pl. kukorica-, burgonya- vagy tápiókakeményítő), cukrokkal, mesterséges édesítőszerekkel, porított cellulózzal (pl. kristályos és mikrokristályos cellulóz), lisztekkel, zselatinokkal, gumikkal stb. összekeverten tartalmazhatják. A tableta készülhet szokványos préseléssel, nedves- vagy szárazgranulálással, és gyógyszerészetileg elfogadható hígítóanyagokat, kötőanyagokat, kenőanyagokat, szétesést elősegítő anyagokat, szuszpendáló- és stabilizálószereket tartalmazhat; ilyenek pl. a magnézium-sztearát, a sztearinsav, talkum, nátrium-lauril-szulfát, mikrokristályos cellulóz, karboxi-metil-cellulóz, poli(vinil-pirrolidon), zselatin, alginsav, arab mézga, xantángumi, nátrium-citrát, komplex szilikátok, kalcium-karbonát, glicin, dextrin, szacharóz, szorbit, dikalcium-foszfát, kalcium-szulfát, laktóz, kaolin, mannit, nátrium-klorid, talkum, száraz keményítők és porított cukor. Az orális készítmények készülhetnek standard készletetett vagy időben elhúzóható hatóanyag-felszabadulású formában, hogy az aktív vegyület(ek) felszívódása megváltozzon. A kúp kiszérelés készülhet hagyományos anyagokkal, pl. kakaóvajjal (viasz hozzáadásával vagy anélkül, így változtatható a kúp olvadáspontja) és glicerinnel. Vízdoldható kúpalapanyagok, így pl. különböző molekulatömegű poietilén-glikolok is használhatók.

A találmány értelmében az ösztrogént a szokásos adagolási rendben és olyan dózisban adjuk be, mely

megfelel a recipiens toleranciájának és a kezelés (szinttartó vagy más típusú) jellegének. A fenti (I) és (II) általános képletű vegyületeket olyan dózisban adagoljuk, mely a készítmény ösztrogén aktivitásának kívánt mértékű antagonizálásához, illetve a megfelelő agonista hatás eléréséhez szükséges. Ha USP-szerinti konjugált ösztrogéneket alkalmazunk, az előnyös napi dózis 0,1–5,0 mg, előnyösebben kb. 0,3–kb. 2,5 mg és legelőnyösebben kb. 0,3–kb. 1,25 mg/nap. Mestranol vagy etinil-ösztadiol esetében a napi dózis kb. 1 µg–kb. 0,15 mg/nap lehet, és etinil-ösztadiolból kb. 1 µg–kb. 0,3 mg/nap, előnyösen kb. 2 µg–kb. 0,15 mg/nap a megfelelő dózis. A találmány szerinti vegyületek formulálása történhet hígítószer alkalmazása nélkül (neat) vagy gyógyszerészeti vivőanyaggal, melynek arányát a vegyület oldhatósága és kémiai tulajdonságai, a beadás módja és a standard gyógyszerkészítési gyakorlat szabja meg. A gyógyszerészeti vivőanyag lehet szilárd vagy folyékony.

A szilárd vivőanyag lehet egy- vagy többkomponensű, s ezek ízesítőszerként, kenőanyagként, szolubilizálószerként, szuszpendálószerként, töltőanyagként, csúsztatóanyagként, préselési segédanyagként, kötőanyagként vagy a tabletták szétválasztását elősegítő anyagként is funkcionálhatnak; ez lehet továbbá kapszulázóanyag is. Porokban a vivőanyag egy finom eloszlású szilárd anyag, az ugyancsak finom eloszlású hatóanyaggal összekevert. Tablettákban a hatóanyag a szükséges kompressziós tulajdonságokkal rendelkező vivőanyaggal megfelelő arányban összekevert és a kívánt alakra és mércére hozva tömörítetten van jelen. A porok és tabletták előnyösen legfeljebb 99% hatóanyagot tartalmaznak. Az alkalmas szilárd vivőanyagok példái a kalcium-foszfát, magnézium-sztearát, talkum, cukrok, laktóz, dextrin, keményítő, zselatin, cellulóz, metil-cellulóz, nátrium-karboxi-metil-cellulóz, poli(vinil-pirrolidon), alacsony olvadáspontú viaszok és ioncserélő gyanták.

A folyékony vivőanyagokat oldatok, szuszpenziók, emulziók, szirupok, elixírek és nyomás alatt lévő kompozíciók készítéséhez használjuk. A hatóanyagot a gyógyászatiilag elfogadható folyékony vivőanyagban, pl. vízben, szerves oldószerben vagy ezek elegyében vagy gyógyászatiilag elfogadható olajokban vagy zsírokban oldjuk vagy szuszpendáljuk. A folyékony vivőanyag más, gyógyászatiilag elfogadható adalék anyagokat, pl. szolubilizáló-, emulgeálószerket, puffereket, tartósítószereket, édesítő- és ízesítőszereket, szuszpendáló- és sűrítőszereket, színezőanyagokat, viszkozitásszabályozókat, stabilizátorokat vagy ozmózisnyomás-szabályozó anyagokat is tartalmazhat.

Az orális vagy parenterális beadásra alkalmas folyékony vivőanyagok példái a víz (mely a fent felsorolt adalék anyagok egy részét, pl. cellulózzsármazékokat, előnyösen karboxi-metil-cellulóz-nátrium-oldatát tartalmazza), az alkoholok (beleértve az egyértékű és többértékű alkoholokat, pl. a glikolokat), és származékaik, a lecitinek és olajok (pl. frakcionált kókuszolaj és földimogyoró-olaj). Parenterális beadás esetén a vivőanyag olajos észter, pl. etil-oleát és izopropil-mirisztát is lehet.

Parenterális beadásra szánt steril folyékony készítményekben célszerűen steril folyékony vivőanyagot használunk. A nyomás alatti készítmények esetében a folyékony vivőanyag halogénezett szénhidrogén vagy más gyógyászatiilag elfogadható propelláns lehet.

A folyékony gyógyászati kompozíciókat – melyek steril oldatok vagy szuszpenziók – pl. intramuszkuláris, intraperitoneális vagy szubkután injekció formájában alkalmazhatjuk. A steril oldatokat intravénásan is beadhatjuk. A találmány szerinti vegyületeket orálisan akár folyékony, akár szilárd kompozíció formájában beadhatjuk.

A találmány szerinti vegyületeket hagyományos kúp, krém, gél stb. formájában rektálisan vagy vaginálisan is alkalmazhatjuk. Intranazális vagy intrabronchiális inhalálás vagy befúvatás céljára a találmány szerinti vegyületeket vizes vagy részben vizes oldatba visszük, melyeket ezután aeroszol formájában alkalmazunk. A találmány szerinti vegyületeket transzdermális tapasz segítségével transzdermálisan is a recipiensbe juttathatjuk; a tapasz az aktív vegyületet és olyan vivőanyagot tartalmaz, amely az aktív vegyülettel szemben inert, a bőrre nem toxikus és lehetővé teszi, hogy a hatóanyag a bőrön át szisztémás felszívódás céljából a véráramba kerüljön. A vivőanyag sokféle formát ölthet, lehet pl. krém és kenőcs, paszta, gél és okklúziós megoldás. A krém és kenőcs lehet viszkózus folyadék vagy akár olaj/víz akár víz/olaj típusú félszilárd emulzió. Az olajban vagy hidrofil olajban diszpergált, a hatóanyagot tartalmazó abszorpciós porokból álló paszták is alkalmasak lehetnek. Számos okklúziós megoldás ismeretes a hatóanyagnak a véráramba bocsátására; ilyen pl. a féligáteresztő membránnal fedett, a hatóanyagot a vivőanyaggal együtt vagy anélkül tartalmazó hordozó vagy a hatóanyagot tartalmazó mátrix. A szakirodalomból más okklúziós megoldások is ismertek.

Egy adott készítmény esetében a szükséges dózis a beadás módjától, az észlelt tünetek súlyosságától és a kezelendő betegről függően változik. A kezelést rendszerint kis dózissal kezdjük, a vegyület optimális dóziséig növeljük, míg az adott helyzetben el nem érjük az optimális hatást; az orális, parenterális, transzdermális, rektális, vaginális, nazális vagy intrabronchiális vagy más beadásmód esetén a pontos dózist a kezelőorvos a kezelt beteggel kapcsolatos tapasztalatai alapján határozza meg. A gyógyszerkészítményt előnyösen dózisegység, pl. tabletták vagy kapszula formájában alkalmazzuk. Ezekben a formákban a készítmény a hatóanyag megfelelő mennyiségeit tartalmazó dózisegységekre van osztva. A dózisegységek lehetnek csomagolt készítmények, pl. csomagolt porok, üvegcsék, ampullák, előre töltött fecskendők és folyadékot tartalmazó tasakok. A dózisegységforma lehet pl. maga a kapszula vagy tabletták, vagy megfelelő számú bármely ilyen készítmény csomagolt formában.

A jelen készítmény (I) és (II) általános képletű vegyületei, valamint az ösztrogén(ek) beadhatók külön-külön dózisegységekben, pl. külön pirulák, tabletták, porok stb. vagy egy készítménybe kombináltan. Ha a

készítmény (I) és (II) általános képletű vegyületeinek és az ösztrogéneknek az optimális dózísát meghatároztuk, előnyös lehet ezeket egyetlen készítménybe inkorporálni, hogy az adagolást megkönnyítsük. Az előzőekben ismertetett készítmények adott esetben más gyógyászatilag hatásos komponens(ek)e)t is tartalmazhatnak.

Az itt leírt reakciókat vízmentes oldószerekben (Aldrich; Sure Seal™), további tisztítás nélkül folytattuk le. A reagensek is jellemzően Aldrich gyártmányúak, s ezeket is további tisztítás nélkül használtuk. Az összes reakciót nitrogénatmoszférában folytattuk le. A kromatográfálásnál 230–400 szita finomságú szilikagél használtunk (Merck 60 minőség, Aldrich Chemical Company). A vékonyréteg-kromatográfálást szilikagél 60 F₂₅₄ lemezekken (EM Science) végeztük. Az ¹H-NMR szinképeket Bruker AM-400 készüléken dimetil-szulfoxidban vettük fel és a kémiai eltolódásokat ppm-ben adtuk meg. Az olvadáspont-meghatározást Thomas-Hoover készüléken végeztük és az adatokat nem korrigáltuk. Az IR szinképeket Perkin-Elmer diffrakciós rács alkalmazásával vagy Perkin-Elmer 784 spektrofotométerrel vettük fel. A tömegspektrumok Kratos MS 50 vagy Finnigan 8230 spektrométerrel vettük fel. Az elemanalízist Perkin-Elmer 2400 elemanalízis berendezéssel végeztük. A vegyületeket CHN elemekre analizáltuk és az eredmények az elméleti értéket 0,4%-on belül közelítik.

α-Bróm-ke-tonok szintézise

a) módszer

Az α-bróm-ke-tonokat a következőképpen állítjuk elő: A kiindulási fenil-ke-tonot etil-éterben (0,05–0,10 M) oldjuk és az oldathoz szobahőmérsékleten 1,1 ekvivalens mennyiségű brómot adunk cseppenként. A reakció lefutását vékonyréteg-kromatográfiásan a kiindulási anyagok fogyása alapján követjük. A reakcióelegyet ezután először vizes nátrium-bikarbonát-oldattal, majd 10%-os vizes nátrium-szulfát-oldattal mossuk. Az éteres fázist telített vizes konyhasóoldattal mossuk, és magnézium-szulfáttal vízmentesítjük, majd bepároljuk. Az α-bróm-ke-tonokat jellemzően jó kitermeléssel és megfelelő tisztaságban kapjuk, és további tisztítás nélkül (úgy, amint van) visszük a következő reakciólépésbe.

1. táblázat

A 8. reakcióvázlat szerint előállított vegyületek

A példa száma	X	Q
1.	H	H
1a.	F	OBn
2.	H	4'-OBn
6.	OBn	4'-OEt
7.	OBn	4'-OBn
8.	OBn	4'-F
9.	OBn	3'-OMe, 4'-OBn
10.	OBn	3',4'-OCH ₂ O-

A példa száma	X	Q
11.	OBn	4'-O-iPr
12.	OBn	4'-O-Cp
13.	OBn	4'-CF ₃
14.	OBn	4'-CH ₃
15.	OBn	4'-Cl
16.	OBn	2'-OMe, 4'-OMe
17.	OBn	3'-OBn
18.	OBn	4'-OBn, 3'-F
19.	OBn	3'-OMe
20.	OBn	4'-OCF ₃

1. módszer

(a 7. példa vegyületén bemutatva)

5-Benzil-oxi-2-(4-benzil-oxi-fenil)-3-metil-1H-indol

45 g (0,23 mol) 4-benzil-oxi-anilin-hidrokloridot (Cas No. [51145–58–5]), 21 g (0,066 mol) 4'-benzil-oxi-2-bróm-prolpiofenont (CAS No. [66414–19–5]) és 50 ml dimetil-formamidot egy lombikban elegyítünk.

25 A reakcióelegyet 30 percig visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk, majd szobahőmérsékletre hűtjük. Az elegyet 250 ml etil-acetáttal és 100 ml 1 n vizes sósavval összerázzuk. Az etil-acetátos fázist vizes nátrium-bikarbonát-oldattal, majd telített vizes konyhasóoldattal mossuk és magnézium-szulfáttal vízmentesítjük. Az oldatot bepároljuk, a maradékot diklór-metánban felvesszük és hexán hozzáadásával a nyerste-mékét (25 g szilárd anyag) kicsapjuk. A szilárd anyagot diklór-metánban oldjuk, bepároljuk és szilikagélen kromatográfáljuk; (eluens: diklór-metán/hexán 1:5). 9,2 g (33%) rozsdabarna szilárd anyagot kapunk.

Op.: 150–152 °C;

¹H-NMR (DMSO): 10,88 (s, 1H), 7,56 (d, 2H, J=8,8 Hz), 7,48 (d, 4 H, J=7,9 Hz), 7,42–7,29 (m, 6H), 7,21 (d, 1H, J=7,0 Hz), 7,13 (d, 2 H, J=8,8 Hz), 7,08 (d, 1H, J=2,2 Hz), 6,94 (dd, 1H, J=8,8, 2,4 Hz), 5,16 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 2,33 (s, 3H);

IR (KBr) 3470, 2880, 2820, 1620 cm⁻¹; MS el m/z: 419.

2. módszer (szintén a 7. példa vegyületén bemutatva), a 8. reakcióvázlat szerint

50 Az 1. módszer-nél használt reagensekkel dolgozunk, s ezenkívül ennél a módszer-nél trietil-amint is alkalmazunk. 50,0 g (0,16 mol) bróm-ke-tonot (CAS No, [66414–19–5]) 200 ml dimetil-formamidban 44 g (0,22 mol) anilin-hidrokloriddal (CAS No, [51145–58–5]) kezelünk és a reakcióelegyet kb. 10 percig nitrogénnel fúvatjuk át. A reakcióelegyhez 54,6 ml trietil-amint adunk és az elegyet 2 órán át 120 °C-on hevítjük. Vékonyréteg-kromatográfiával (etil-acetát/hexán) kimutattuk, hogy a kiindulási anyag eltűnt és egy polárosabb folt jelent meg. A reakcióelegyet hagyjuk lehűlni és újabb 48 g anilin-hidrokloridot adunk hozzá. Az elegyet 2 órán át 150 °C-on hevítjük, majd újabb 5 g anilin-hidroklorid hozzáadását követően további 30 percig

150 °C-on tartjuk. A reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni, kb. 1,5 l vízhez öntjük és 2 l etil-acetáttal extraháljuk. A szilárd anyagot szükség szerint további etil-acetátban oldjuk. Az etil-acetátos fázist 1 liter 1 n vizes nátrium-hidroxid-oldattal, 1 liter vízzel, telített vizes konyhasóoldattal mossuk, majd magnézium-sulfáttal vízmentesítjük és szűrjük. A szerves fázist bepároljuk, a nyers szilárd anyagot 500 ml metanollal elkeverjük és leszűrjük. A szilárd anyagot ezután 500 ml etil-éterrel keverjük és szűrjük. A szilárd anyagot felváltva metanollal és éterrel keverjük, amíg fehéres színű lesz és olvadáspontja hasonló a 7. példa vegyületére leírt 1. módszer szerintihez. A reakció kitermelése 36 g termék.

A 8. reakcióvázlat szerint (2. módszer) előállított 3-metil-indol-származékok a (VIII) általános képletnek felelnek meg, az egyes vegyületeknek (No. 1–No. 20) szerkezeti adatait az 1. táblázat mutatja.

A vegyületek előállítása megfelelően szubsztituált bróm-keetonokból (ezeket a fentiek szerint állíthatjuk elő) és anilinszármazékokból (ezeket az Aldrich forgalmazza) történt. Az előállított 3-metil-indol-vegyületek fizikai állandóit az alábbiakban adjuk meg:

1. példa

2-Fenil-3-metil-1H-indol

Op.: 90–94 °C;

¹H-NMR (DMSO): 11,13 (s, 1H), 7,68–7,64 (m, 2H), 7,54–7,46 (m, 3H), 7,37–7,32 (m, 2H), 7,12–7,06 (m, 1H), 7,03–6,97 (m, 1H), 2,40 (s, 3H);

MS el m/z: 207 (M+)

1a. példa

5-Fluor-2-(4-benzil-oxi-fenil)-3-metil-1H-indol

Op.: 143–145 °C.

2. példa

2-(4-Benzil-oxi-fenil)-3-metil-1H-indol

Op.: 118–120 °C.

¹H-NMR (DMSO): 11,03 (s, 1H), 7,57 (dd, 2H, J=2,0 Hz, 6,6 Hz), 7,48–7,46 (m, 3H), 7,44–7,28 (m, 4H), 7,18–7,11 (m, 2H), 7,08–7,03 (m, 1H), 7,0–6,95 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 2,36 (s, 3H);

MS el m/z: 313 (M+).

3. példa

5-Benzil-oxi-2-fenil-3-metil-1H-indol

Op.: 141–144 °C;

¹H-NMR (DMSO): 10,98 (s, 1H), 7,65–7,61 (m, 2H), 7,51–7,44 (m, 4H), 7,42–7,28 (m, 4H), 7,23 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,10 (d, 1H, J=2,5 Hz), 6,80 (d, 1H, J=6,0 Hz), 5,10 (s, 2H), 2,36 (s, 3H);

MS el m/z: 313 (M+).

4. példa

5-Benzil-oxi-2-(4-metoxi-fenil)-3-metil-1H-indol

Op.: 158 °C.

¹H-NMR 10,85 (széles s, 1H), 7,56 (d, 2H, J=8,8 Hz), 7,48 (d, 2H, J=8,3 Hz), 7,45–7,36 (m, 2H), 7,34–7,28 (m, 1H), 7,21 (d, 1H, J=8,6 Hz),

7,09–7,04 (m, 3H), 6,79 (dd, 1H, J=8,8 Hz), 5,11 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,33 (s, 3H);

IR (KBr) 3400, 2900, 1610 cm⁻¹;

MS el m/z: 343 (M+);

5 CHN-elemzés a C₂₃H₂₁NO₂+0,25 H₂O összegképletre számolva.

5. példa

5-Metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-3-metil-1H-indol

10 Op.: 139–142 °C;

¹H-NMR (DMSO): 10,85 (s, 1H), 7,57 (d, 2H, J=8,8 Hz), 7,19 (d, 1H, J=8,6 Hz), 7,04 (d, 2H, J=6,8 Hz), 6,95 (d, 1H, J=2,2 Hz), 6,71 (dd, 1H, J=8,5 Hz, J=2,4 Hz), 3,80 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 2,33 (s, 3H);

15 MS el m/z: 267 (M+);

CHN-elemzés a C₁₇H₁₇NO₂ összegképletre számolva.

6. példa

5-Benzil-oxi-2-(4-etoxi-fenil)-3-metil-1H-indol

20 Op.: 143–145 °C

¹H-NMR (DMSO): 10,86 (s, 1H), 7,54 (d, 2H, J=8,5 Hz), 7,46 (d, 2H, J=7,3 Hz), 7,41–7,37 (m, 2H), 7,32–7,30 (m, 1H), 7,20 (d, 1H, J=8,6 Hz), 7,05 (d, 1H), 7,03 (d, 2H, J=8,8 Hz), 6,79 (dd, 1H, J=8,6 Hz, J=2,4 Hz), 5,10 (s, 2H), 4,07 (q, 2H, J=6,8 Hz), 2,32 (s, 3H), 1,34 (t, 3H, J=7,0 Hz);

MS el m/z: 357 (M+).

7. példa: (az 1. módszer leírásában látható)

30

8. példa

5-Benzil-oxi-2-(4-fluor-fenil)-3-metil-1H-indol

Op.: 132 °C.

¹H-NMR (DMSO): 11,0 (s, 1H), 7,68–7,64 (m, 2H), 7,49–7,47 (m, 2H), 7,41–7,31 (m, 5H), 7,23 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,10 (d, 1H, J=2,4 Hz), 6,82 (dd, 1H, J=8,8, 2,4 Hz), 5,11 (s, 2H), 2,34 (s, 3H);

MS EI m/z: 331;

CHN-elemzés a C₂₂H₁₈FNO összegképletre számolva.

9. példa

5-Benzil-oxi-2-(4-benzil-oxi-3-metoxi-fenil)-3-metil-1H-indol

Op.: 155–158 °C.

45 ¹H-NMR (DMSO): 10,88 (s, 1H), 7,50–7,45 (m, 4H), 7,41–7,35 (m, 6H), 7,22–7,20 (m, 2H), 7,14 (s, 2H), 7,08 (d, 1H, J=2,2 Hz), 6,78 (dd, 1H, J=8,5 Hz, J=2,4 Hz), 5,13 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,35 (s, 3H);

50 MS el m/z: 449 (M+).

10. példa

2-Benzo[1,3]dioxol-5-il-5-benzil-oxi-3-metil-1H-indol

Op.: 142–145 °C;

55 ¹H-NMR (DMSO): 10,86 (s, 1H), 7,48 (d, 2H, J=7,0 Hz), 7,40–7,30 (m, 3H), 7,20 (m, 2H), 7,10–7,05 (m, 3H), 6,78 (dd, 1H, J=5,5 Hz, J=2,4 Hz), 6,06 (s, 2H), 5,10 (s, 2H), 2,31 (s, 3H);

MS el m/z: 357 (M+);

60 CHN-elemzés a C₂₃H₁₉NO₃ összegképletre számolva.

11. példa

5-Benzil-oxi-2-(4-izopropoxi-fenil)-3-metil-1H-indol

Op.: 136–138 °C:

¹H-NMR (DMSO): 10,86 (s, 1H), 7,55–7,51 (m, 2H), 7,50–7,47 (d, 2H, J=7,3 Hz), 7,40–7,34 (m, 2H), 7,39–7,28 (m, 1H), 7,20 (d, 1H, J=8,7 Hz), 7,06 (d, 1H, J=2,2 Hz), 7,02 (d, 2H, J=8,8 Hz), 6,77 (dd, 1H, J=2,4 Hz, 8,8 Hz), 5,10 (s, 2H), 4,68–4,62 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,28 (d, 6H, J=6,0 Hz);

MS el m/z: 371 (M+).

12. példa

5-Benzil-oxi-2-(4-ciklopentil-oxi-fenil)-3-metil-1H-indol

Op.: 161–167 °C.

¹H-NMR (DMSO): 10,85 (s, 1H), 7,53 (d, 2H, J=8,8 Hz), 7,47 (d, 2H, J=8,4 Hz), 7,40–7,36 (m, 2H), 7,33–7,28 (m, 1H), 7,20 (d, 1H, J=8,6 Hz), 7,07 (d, 1H, J=2,4 Hz), 7,01 (d, 2H, J=8,8 Hz), 6,78 (dd, 1H, J=8,6 Hz, 2,2 Hz), 5,10 (s, 2H), 4,88–4,84 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,99–1,88 (m, 2H), 1,78–1,69 (m, 4H), 1,64–1,52 (m, 2H);

IR (KBr) 3400, 2920, 1600 cm⁻¹;

MS el m/z: 397 (M+);

CHN-elemzés a C₂₇H₂₇NO₂+0,25 H₂O összegképletre számolva.

13. példa

5-Benzil-oxi-2-(4-trifluor-metil-fenil)-3-metil-1H-indol

¹H-NMR (DMSO): 11,0 (széles s, 1H), 7,87–7,82 (m, 4H), 7,48 (d, 2H, J=8,8 Hz), 7,44–7,35 (m, 2H), 7,34–7,26 (m, 2H), 7,15 (d, 1H, J=2,2 Hz), 6,87 (dd, 1H, J=8,6 Hz, 2,4 Hz), 5,12 (s, 2H), 2,41 (s, 3H);

CHN-elemzés a C₂₃H₁₈F₃NO összegképletre számolva.

14. példa

5-Benzil-oxi-2-(4-metil-fenil)-3-metil-1H-indol

Op.: 144–146 °C.

¹H-NMR (DMSO): 10,91 (s, 1H), 7,56–7,20 (m, 10H), 7,08 (d, 1H, J=2,4 Hz), 6,80 (dd, 1H, J=2,4 Hz, 8,6 Hz), 5,11 (s, 2H), 2,34 (s, 3), 2,34 (s, 3H);

MS el m/z: 327 (M+).

15. példa

5-Benzil-oxi-2-(4-klór-fenil)-3-metil-1H-indol

Op.: 134–136 °C;

¹H-NMR (DMSO): 11,04 (s, 1H), 7,65 (d, 2H, J=8,3 Hz), 7,53 (d, 2H, J=8,5 Hz), 7,47 (d, 2H, J=6,8 Hz), 7,41–7,37 (m, 2H), 7,31–7,28 (m, 1H), 7,25 (d, 1H, J=8,5 Hz), 7,11 (d, 1H, J=2,4 Hz), 6,82 (dd, 1H, J=8,8 Hz, J=2,4 Hz), 5,11 (s, 2H), 2,35 (s, 3H);

IR (KBr) 3380, 1210 cm⁻¹;

MS el m/z: 347 (M+);

CHN-elemzés a C₂₂H₁₈ClNO₂ összegképletre számolva.

16. példa

5-Benzil-oxi-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-3-metil-1H-indol

Olaj;

¹H-NMR (DMSO): 10,58 (s, 1H), 7,50–7,18 (m, 7H), 7,04 (d, 1H, J=2,4 Hz), 6,76 (dd, 1H, J=2,3 Hz, 8,6 Hz), 6,69–6,62 (m, 2H), 5,11 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).

17. példa

5-Benzil-oxi-2-(3-benzil-oxi-fenil)-3-metil-1H-indol

Op.: 83–86 °C.

18. példa

5-Benzil-oxi-2-(4-benzil-oxi-3-fluor-fenil)-3-metil-1H-indol

15

Op.: 135–137 °C;

¹H-NMR (DMSO): 10,94 (s, 1H), 7,50–7,31 (m, 13H), 7,22 (d, 1H, J=8,6 Hz), 7,10 (d, 1H, J=2,2 Hz), 6,81 (dd, 1H, J=8,6 Hz, 2,2 Hz), 5,23 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 2,34 (s, 3H);

MS el m/z: 437 (M+);

CHN-elemzés a C₂₉H₂₄FNO₂ összegképletre számolva.

25

19. példa

5-Benzil-oxi-2-(3-metoxi-fenil)-3-metil-1H-indol

Op.: 107–109 °C:

¹H-NMR (DMSO): 11,00 (s, 1H), 7,51–7,48 (m, 2H), 7,43–7,20 (m, 7H), 7,13–7,12 (d, 1H, J=2,1 Hz), 6,93–6,90 (dd, 1H, J=2,3 Hz, J=5,7 Hz), 6,86–6,82 (dd, 1H, J=2,3 Hz, J=6,3 Hz), 5,12 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,38 (s, 3H);

IR (KBr) 3400, 2900, 1600 cm⁻¹;

MS el m/z: 343 (M+);

35

CHN-elemzés a C₂₃H₂₁NO₂ összegképletre számolva.

20. példa

5-Benzil-oxi-3-metil-2-(4-trifluor-metoxi-fenil)-1H-indol

Op.: 127–128 °C;

40

¹H-NMR (DMSO): 11,07 (s, 1H), 7,77–7,74 (dd, 2H, J=1,8 Hz, J=5,0 Hz), 7,50–7,48 (d, 4H, J=8,3 Hz), 7,42–7,25 (m, 4H), 7,14–7,13 (d, 1H, J=2,2 Hz), 6,87–6,83 (dd, 1H, J=2,3 Hz, J=6,3 Hz), 5,13 (s, 2H), 2,37 (s, 3H);

45 IR (KBr) 3360, 1600 cm⁻¹;

MS el m/z: 396 (M+);

CHN-elemzés a C₂₃H₁₈F₃NO₂ összegképletre számolva.

2. táblázat

A 9. reakcióvázlat szerint előállított vegyületek

A példa száma	X	Q
21.	H	H
22.	OBn	H
23.	OBn	4'-OMe
24.	OMe	4'-OMe
25.	OBn	4'-OEt

60

2. táblázat (folytatás)

A példa száma	X	Q
26.	OBn	4'-OBn
27.	OBn	4'-F
28.	OBn	3'-OMe, 4'-OBn
29.	OBn	4'-O-iPr
30.	OBn	3',4'-OCH ₂ O-
31.	OBn	4'-OC _p
32.	OBn	4'-CF ₃
33.	OBn	4'-Cl
34.	OBn	2'-OMe, 4'-OMe

Eljárási folyamat 3-metil-indol-ecetsav-etil-észterek előállítására 3. szintézismódszer (a 26. példa vegyületén bemutatva)

{4-[5-Benzil-oxi-2-(4-benzil-oxi-fenil)-3-metil-indol-1-il-metil]-fenoxi}-ecetsav-etil-észter

32 g (77 mmol) 5-benzil-oxi-2-(4-benzil-oxi-fenil)-3-metil-1H-indol (a 7. példa vegyülete) 0,15 liter dimetil-formamidban oldunk. Az oldatot 0 °C-ra hűtjük és 2,2 g (89 mmol) nátrium-hidriddel kezeljük. A reakcióelegyet 20 percig keverjük, 29 g (127 mmol) benzil-klorid-szár-mazékot (CAS No. [80494-75-3]) adunk hozzá és az elegyet 18 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd vízre öntjük és etil-acetáttal extraháljuk. Az etil-acetátos fázist telített vizes konyhasóoldattal mossuk, magnézium-szulfáttal vízmentesítjük és bepároljuk. A maradékot éterral eldolgozzuk és 21 g fehér szilárd anyagot kapunk. A szűrletet bepároljuk, a maradékot éterral eldolgozzuk, s így további 7 g fehér szilárd anyagot kapunk. Az összkitermelés 28 g.

Op.: 129–131 °C;

¹H-NMR (DMSO): 7,47 (d, 4H, J=7,2 Hz), 7,39 (q, 4H, J=7,9 Hz), 7,36–7,32 (m, 1H), 7,29 (d, 2H, J=8,8 Hz), 7,19 (d, 1H, J=9,0 Hz), 7,13–7,09 (m, 4H), 6,80 (dd, 1H, J=8,8, 2,4 Hz), 6,73 (s, 4H), 5,16 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,11 (q, 2H, J=7,2 Hz), 2,15 (s, 3H), 1,16 (t, 3H, J=7,2 Hz);

MS el m/z: 612.

Az indol-etil-észterek fizikai állandói

A következő alkilezett indolszármazékokat [melyek a (IX) általános képletnek felelnek meg] a 9. reakció-vázlat szerint, a 3. módszer alkalmazásával állítottuk elő megfelelően helyettesített 3-metil-indol-származékokból, mint kiindulási vegyületekből (az 1–16. példák vegyületei közül választott kiindulási anyagok).

21. példa

{4-[2-Fenil-3-metil-indol-1-il-metil]-fenoxi}-ecetsav-etil-észter

Olaj.

¹H-NMR (DMSO): 7,57–7,30 (m, 7H), 7,13–7,02 (m, 2H), 6,77–6,70 (m, 4H), 5,22 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,09 (q, 2H, J=7,2 Hz), 2,20 (s, 3H), 1,15 (t, 3H, J=7,0 Hz);

MS el m/z: 399 (M+).

22. példa

{4-[5-Benzil-oxi-2-fenil-3-metil-indol-1-il-metil]-fenoxi}-ecetsav-etil-észter

Olaj.

5 ¹H-NMR (DMSO): 7,50–7,40 (m, 10H), 7,22 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,14 (d, 1H, J=2,5 Hz), 6,83 (d, 1H, J=2,5 Hz), 6,72 (s, 4H), 5,18 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,10 (q, 2H, J=7,2 Hz), 2,16 (s, 3H), 1,14 (t, 3H, J=7,0 Hz);

10 MS el m/z: 505 (M+).

23. példa

{4-[5-Benzil-oxi-2-(4-metoxi-fenil)-3-metil-indol-1-il-metil]-fenoxi}-ecetsav-etil-észter

15 Op.: 90–96 °C;

¹H-NMR (DMSO): 7,47 (d, 2H, J=6,8 Hz), 7,41–7,37 (m, 2H), 7,33–7,27 (m, 3H), 7,19 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,12 (d, 1H, J=2,4 Hz), 7,03 (d, 2H, J=8,8 Hz), 6,80 (dd, 1H, J=8,8 Hz, 2,4 Hz), 6,74 (s, 4H), 5,16 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,11 (q, 2H, J=7,0 Hz), 3,79 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,16 (t, 3H, J=7,0 Hz);

IR (KBr) 2990, 2900, 1760, 1610 cm⁻¹;

MS FAB m/z: 536 (M+H+).

24. példa

{4-[5-Metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-3-metil-indol-1-il-metil]-fenoxi}-ecetsav-etil-észter

Op.: 109–113 °C;

30 ¹H-NMR (DMSO): 7,27 (d, 2H, J=8,8 Hz), 7,17 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,03 (d, 2H, J=8,6 Hz), 6,99 (d, 1H, J=2,5 Hz), 6,78–6,70 (m, 5H), 5,15 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,11 (q, 2H, J=7,0 Hz), 3,78 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,15 (t, 3H, J=7,1 Hz);

MS el m/z: 459 (M+).

35

25. példa

{4-[5-Benzil-oxi-2-(4-etoxi-fenil)-3-metil-indol-1-il-metil]-fenoxi}-ecetsav-etil-észter

Op.: 113–115 °C;

40 ¹H-NMR (DMSO): 7,45 (d, 2H, J=7,3 Hz), 7,40–7,25 (m, 5H), 7,17 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,11 (d, 1H, J=2,2 Hz), 7,01 (d, 2H, J=6,8 Hz), 6,78 (dd, 1H, J=8,8 Hz, J=2,4 Hz), 6,73 (s, 4H), 5,15 (s, 2H), 5,10 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,15–4,01 (m, 4H), 2,14 (s, 3H), 1,33 (t, 3H, J=5,7 Hz), 1,16 (t, 3H, J=7,1 Hz);

MS el m/z: 549 (M+).

26. példa: (a 3. szintézismódszer leírásában látható)

27. példa

{4-[5-Benzil-oxi-2-(4-fluor-fenil)-3-metil-indol-1-il-metil]-fenoxi}-ecetsav-etil-észter

55 ¹H-NMR (DMSO): 7,50–7,15 (m, 16H), 5,20 (s, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,13 (q, 2H, J=7,1 Hz), 2,18 (s, 3H), 1,20 (t, 3H, J=7,1 Hz).

28. példa

{4-[5-Benzil-oxi-2-(3-metoxi-4-benzil-oxi)-3-metil-indol-1-il-metil]-fenoxi}-ecetsav-etil-észter

60 Hab;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 7,50–7,30 (m, 10H), 7,22 (d, 2H, $J=9,1$ Hz), 7,13 (d, 2H, $J=8,6$ Hz), 6,85–6,70 (m, 6H), 5,17 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,14 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,16 (t, 3H, $J=7,0$ Hz).

29. példa

{4-[5-Benzil-oxi-2-(4-izopropoxi-fenil)-3-metil-indol-1-il-metil]-fenoxi}-ecetsav-etil-észter

Olaj;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 7,46 (d, 2H, $J=7,7$ Hz), 7,42–7,28 (m, 3H), 7,25 (d, 2H, $J=8,7$ Hz), 7,17 (d, 1H, $J=8,7$ Hz), 7,11 (d, 1H, $J=2,4$ Hz), 6,99 (d, 2H, $J=8,6$ Hz), 6,79 (dd, 1H, $J=2,4$ Hz, 8,8 Hz), 6,73 (s, 4H), 5,15 (s, 2H), 5,10 (s, 2H), 4,70–4,60 (m, 3H), 4,10 (q, 2H, $J=7,0$ Hz), 2,15 (s, 3H), 1,27 (d, 6H, $J=5,9$ Hz), 1,16 (t, 3H, $J=7,1$ Hz);

MS el m/z: 563 (M+).

30. példa

{4-[5-Benzil-oxi-2-(3,4-metilén-dioxi-benzil-oxi)-3-metil-indol-1-il-metil]-fenoxi}-ecetasav-etil-észter

Olaj;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 7,45 (d, 2H, $J=7,0$ Hz), 7,37 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,19 (d, 1H, $J=8,8$ Hz), 7,11 (d, 1H, $J=2,2$ Hz), 7,00 (d, 1H, $J=7,9$ Hz), 6,90 (d, 1H, 5,0 Hz), 6,82–6,75 (m, 6H), 6,07 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 5,10 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,10 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,15 (t, 3H, $J=7,0$ Hz);

MS el m/z: 549 (M+).

31. példa

{4-[5-Benzil-oxi-2-(4-ciklopentil-oxi-fenil)-3-metil-indol-1-il-metil]-fenoxi}-ecetsav-etil-észter

Op.: 96–98 °C;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 7,47 (d, 1H, $J=7,2$ Hz), 7,40–7,36 (m, 2H), 7,33–7,30 (m, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,18 (d, 1H, $J=8,8$ Hz), 7,11 (d, 1H, $J=2,4$ Hz), 6,98 (d, 2H, $J=8,8$ Hz), 6,79 (dd, 1H, $J=8,8$ Hz, 2,4 Hz), 6,74 (s, 5H), 5,15 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 4,86–4,80 (m, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,13 (q, 2H, $J=7,2$ Hz), 2,15 (s, 3H), 1,98–1,85 (m, 2H), 1,79–1,65 (m, 4H), 1,62–1,55 (m, 2H), 1,16 (t, 3H, $J=7,0$ Hz);

IR (KBr) 2950, 2910, 2890, 1760, 1610 cm^{-1} ;

MS el m/z: 589 (M+);

CHN,

számított: C% 77,39; H% 6,67; N% 2,38;

talált: 76,76; 6,63; 2,27.

32. példa

{4-[5-Benzil-oxi-3-metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-indol-1-il-metil]-fenoxi}-ecetsav-etil-észter

Op.: 221 °C;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 7,83 (d, 2H, $J=8,1$ Hz), 7,60 (d, 2H, $J=7,9$ Hz), 7,48 (d, 2H, $J=8,4$ Hz), 7,40–7,36 (m, 4H), 7,18 (d, 1H, $J=2,4$ Hz), 6,86 (dd, 1H, $J=8,8$ Hz, 2,4 Hz), 6,72 (s, 4H), 5,21 (s, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,11 (q, 2H, $J=7,2$ Hz), 2,20 (s, 3H), 1,16 (t, 3H, $J=7,0$ Hz);

IR (KBr) 2920, 1730 cm^{-1} ;

MS el m/z: 573 (M+);

CHN a $\text{C}_{34}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{NO}_4+0,25 \text{H}_2\text{O}$ összegképletre számolva.

5 33. példa

{4-[5-Benzil-oxi-2-(4-klór-fenil)-3-metil-indol-1-il-metil]-fenoxi}-ecetsav-etil-észter

Op.: 99–101 °C;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 7,52 (d, 2H, $J=8,6$ Hz), 7,46 (d, 2H, $J=6,8$ Hz), 7,42–7,38 (m, 4H), 7,36 (m, 1H), 7,25 (d, 1H, $J=9,0$ Hz), 7,14 (d, 1H, $J=2,4$ Hz), 6,83 (dd, 1H, $J=8,8$ Hz, $J=2,5$ Hz), 6,72 (s, 4H), 5,18 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,11 (q, 2H, $J=7,2$ Hz), 2,16 (s, 3H), 1,15 (t, 3H, $J=7,2$ Hz);

15 MS el m/z: 539 (M+);

CHN a $\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{ClNO}_4$ összegképletre számolva.

34. példa

{4-[5-Benzil-oxi-2-(2,4-dimetoxi)-3-metil-indol-1-il-metil]-fenoxi}-ecetsav-etil-észter

20

Olaj;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 7,30–6,45 (m, 15H), 4,95 (s, 2H), 4,75–4,65 (m, 2H), 4,50 (s, 2H), 3,97 (q, 2H, $J=7,1$ Hz), 3,65 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 1,87 (3H), 1,01 (t, 3H, $J=7,1$ Hz).

25

3. táblázat

A 10. reakcióvázlat szerint előállított vegyületek

A példa száma	X	Q
30 35.	H	H
36.	OMe	4'-OMe
37.	OBn	4'-OEt
35 38.	OBn	4'-OBn
39.	OBn	4'-F
40.	OBn	3',4'-OCH ₂ -O-
40 41.	OBn	4'-O-iPr
42.	OBn	4'-OC _p
43.	OBn	4'-CF ₃
44.	OBn	4'-CH ₃
45 45.	OBn	4'-Cl
46.	OBn	2'-OMe, 4'-OMe

Eljárás folyamat 3-metil-indol-fenetanolok előállítására 4. módszer (a 38. példa vegyületén bemutatva)

50

2-{4-[5-Benzil-oxi-2-(4-benzil-oxi-fenil)-3-metil-indol-1-il-metil]-fenoxi}-etanol

Az előző lépésben előállított 26. példa szerinti vegyületből 5,5 g-ot (8,8 mmol) 50 ml tetrahydrofuranban oldunk, az oldatot 0 °C-ra hűtjük és cseppenként 10 ml 1 M-os tetrahydrofuranos lítium-alumínium-hidridet adunk hozzá. A reakcióelegyet 30 percig 0 °C-on tartjuk, óvatosan vizet adunk hozzá, majd etil-acetáttal és 1 n vizes sósavoldattal összerázzuk. Az etil-acetátos fázist magnézium-szulfáttal vízmentesítjük, bepároljuk

60

és szilikagélén kromatografáljuk (eluens: etil-acetát/hexán, 2:3). 4,0 g 38. számú vegyületet kapunk fehér hab formájában.

¹H-NMR (DMSO): 7,48–7,46 (m, 4H), 7,42–7,27 (m, 8H), 7,20 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,12–7,10 (m, 3H), 6,80 (dd, 1H, J=8,8, 2,4 Hz), 6,73 (s, 4H), 5,15 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 4,80 (t, 1H, J=5,5 Hz), 3,86 (t, 2H, J=4,8 Hz), 3,63 (q, 2H, J=5,3 Hz), 2,15 (s, 3H).

Az indol-fenetanolok fizikai állandói

A következő vegyületeket [melyek a (X) általános képletnek felelnek meg] a 10. reakcióvázlat szerint, a 4. módszer alkalmazásával állítottuk elő a megfelelően szubsztituált indol-etil-észterekből (a 21–34. példák vegyületei közül választott kiindulási anyagok).

35. példa

2-{4-[2-Fenil-3-metil-indol-1-il-metil]-fenoxi}-etanol

Olaj;

¹H-NMR (DMSO): 7,57–7,32 (m, 7H), 7,13–7,02 (m, 2H), 6,74 (s, 4 H), 5,21 (s, 2H), 4,80 (s, 1H), 3,86–3,83 (m, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,20 (s, 3H);

MS el m/z: 357 (M+).

36. példa

2-{4-[5-Metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-3-metil-indol-1-il-metil]-fenoxi}-etanol

Olaj;

¹H-NMR (DMSO): 7,27 (d, 2H, J=8,8 Hz), 7,17 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,03 (d, 2H, J=8,6 Hz), 6,99 (d, 1H, J=2,5 Hz), 6,78–6,70 (m, 5 H), 5,14 (s, 2H), 4,80 (széles s, 1H), 3,85 (t, 2H, J=5,0 Hz), 3,78 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,63 (t, 2H, J=5,0 Hz), 2,16 (s, 3H);

MS el m/z: 417 (M+).

37. példa

2-{4-[5-Benzil-oxi-2-(4-etoxi-fenil)-3-metil-indol-1-il-metil]-fenoxi}-etanol

Hab;

¹H-NMR (DMSO): 7,45 (d, 2H, J=7,3 Hz), 7,40–7,25 (m, 5H), 7,17 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,11 (d, 1H, J=2,2 Hz), 7,01 (d, 2H, J=6,8 Hz), 6,78 (dd, 1H, J=8,8 Hz, J=2,4 Hz), 6,73 (s, 4H), 5,15 (s, 2H), 5,10 (s, 2H), 4,80 (széles s, 1H), 4,06 (q, 2H, J=6,8 Hz), 3,85 (t, 2H, J=5,0 Hz), 3,63 (t, 2H, J=4,8 Hz), 2,14 (s, 3H), 1,33 (t, 3H, J=6,9 Hz);

MS el m/z: 507 (M+).

39. példa

2-{4-[5-Benzil-oxi-2-(4-fluor-fenil)-3-metil-indol-1-il-metil]-fenoxi}-etanol

¹H-NMR (DMSO): 7,40–6,60 (m, 16H), 5,10 (s, 1H), 5,07 (s, 2H), 5,02 (s, 2H), 3,76 (t, 2H, J=4,9 Hz), 3,53 (t, 2H, J=5,0 Hz), 2,06 (s, 3H).

40. példa

2-{4-[5-Benzil-oxi-2-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-3-metil-indol-1-il-metil]-fenoxi}-etanol

Olaj;

¹H-NMR (DMSO): 7,45 (d, 2H, J=7,0 Hz), 7,37 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,19 (d, 1H, J=8,8 Hz): 7,11 (d, 1H, J=2,2 Hz), 7,00 (d, 1H, J=7,9 Hz), 6,90 (d, 1H, 5,0 Hz), 6,82–6,75 (m, 6H), 6,07 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 5,10 (s, 2H), 3,86 (t, 2H, J=5,0 Hz), 3,63 (t, 2H, J=5,0 Hz), 2,15 (s, 3H);

MS el m/z: 507 (M+).

41. példa

2-{4-[5-Benzil-oxi-2-(4-izopropoxi-fenil)-3-metil-indol-1-il-metil]-fenoxi}-etanol

Hab;

¹H-NMR (DMSO): 7,46 (d, 2H, J=7,7 Hz), 7,42–7,28 (m, 3H), 7,25 (d, 2H, J=8,7 Hz), 7,17 (d, 1H, J=8,7 Hz), 7,11 (d, 1H, J=2,4 Hz), 6,99 (d, 2H, J=8,6 Hz), 6,79 (dd, 1H, J=2,4 Hz, 8,8 Hz), 6,73 (s, 4H), 5,14 (s, 2H), 5,10 (s, 2H), 4,80 (széles s, 1H), 4,70–4,60 (m, 1H), 3,85 (t, 2H, J=4,8 Hz), 3,63 (t, 2H, J=5,1 Hz), 2,13 (s, 3H), 1,30 (d, 6H, J=5,9 Hz);

20 MS el m/z: 521 (M+).

42. példa

2-{4-[5-Benzil-oxi-2-(4-ciklopentil-oxi-fenil)-3-metil-indol-1-il-metil]-fenoxi}-etanol

25 Op.: 129–131 °C;

¹H-NMR (DMSO): 7,47 (d, 2H, J=7,2 Hz), 7,38 (t, 2H, J=7,2 Hz), 7,33–7,28 (m, 1H), 7,25 (d, 2H, J=8,8 Hz), 7,18 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,11 (d, 1H, J=2,4 Hz), 6,98 (d, 2H, J=8,8 Hz), 6,79 (dd, 1H, J=8,8 Hz, 2,4 Hz), 6,74 (s, 4H), 5,15 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 4,84–4,80 (m, 1H), 4,79 (t, 1H, J=5,7 Hz), 3,86 (t, 2H, J=4,8 Hz), 3,63 (q, 2H, J=5,1 Hz), 2,15 (s, 3H), 1,96–1,87 (m, 2H), 1,77–1,65 (m, 4H), 1,62–1,53 (m, 2H);

35 IR (KBr): 3490 széles, 2920, 1620 cm⁻¹;

MS el m/z: 547 (M+).

43. példa

2-{4-[5-Benzil-oxi-2-(4-trifluor-metil-fenil)-3-metil-indol-1-il-metil]-fenoxi}-etanol

40 Hab;

¹H-NMR (DMSO): 7,83 (d, 2H, J=8,1 Hz), 7,59 (d, 2H, J=7,9 Hz), 7,47 (d, 2H, J=8,3 Hz), 7,42–7,36 (m, 2H), 7,35–7,29 (m, 2H), 7,18 (d, 1H, J=2,4 Hz), 6,87 (dd, 1H, J=8,1 Hz, 2,4 Hz), 6,77–6,68 (m, 4H), 5,21 (s, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,81 (széles s, 1H), 3,85 (t, 2H, J=5,1 Hz), 3,63 (t, 2H, J=5,1 Hz), 2,19 (s, 3H);

MS el m/z: 531.

50

44. példa

2-{4-[5-Benzil-oxi-2-(4-metil-fenil)-3-metil-indol-1-il-metil]-fenoxi}-etanol

55 Olaj;

¹H-NMR (DMSO): 7,46 (d, 2H, J=7,2 Hz), 7,45–7,18 (m, 8H), 7,12 (d, 1H, J=2,4 Hz), 6,81 (dd, 1H, J=2,4 Hz, 8,6 Hz), 6,73 (s, 4H), 5,15 (s, 2H), 5,10 (s, 2H), 4,80 (széles s, 1H), 3,85 (t, 2H, J=4,8 Hz), 3,63 (t, 2H, J=4,9 Hz), 2,34 (s, 3H), 2,15 (s, 3H);

60 MS el m/z: 477 (M+).

45. példa

2-[4-[5-Benzil-oxi-2-(4-klór-fenil)-3-metil-indol-1-il-metil]-fenoxi]-etanol

Op.: 110–113 °C;

¹H-NMR (DMSO): 7,52 (d, 2H, J=8,6 Hz), 7,46 (d, 2H, J=6,8 Hz), 7,38 (m, 4H), 7,42–7,37 (m, 1H), 7,25 (d, 1H, J=9,0 Hz), 7,14 (d, 1H, J=2,4 Hz), 6,83 (dd, 1H, J=8,8 Hz, J=2,5 Hz), 6,76–6,70 (m, 4H), 5,17 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 3,85 (t, 2H, J=5,2 Hz), 3,63 (t, 2H, J=5,0 Hz), 2,16 (s, 3H);

MS el m/z: 497 (M+).

46. példa

2-[4-[5-Benzil-oxi-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-3-metil-indol-1-il-metil]-fenoxi]-etanol

Olaj;

¹H-NMR (DMSO): 7,46 (d, 2H, J=7,5 Hz), 7,39–7,35 (m, 2H), 7,31–7,28 (m, 1H), 7,16–7,06 (m, 3H), 6,82–6,72 (m, 5H), 6,68 (d, 1H, J=2,2 Hz), 6,61 (dd, 1H, J=2,4 Hz, 8,3 Hz), 5,0 (s, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,85 (d, 1H, J=6,3 Hz), 4,69 (d, 1H, J=6,3 Hz), 3,63 (t, 2H, J=6,9 Hz), 3,58 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 3,40 (t, 2H, J=6,9 Hz), 1,80 (s, 3H).

4. táblázat

A 11. reakcióvázlat szerint előállított vegyületek

A példa száma	X	Q
47.	H	H
48.	OMe	4'-OMe
49.	OBn	4'-OEt
50.	OBn	4'-OBn
51.	OBn	4'-F
52.	OBn	3',4'-OCH ₂ O-
52a.	OBn	3'-OMe, 4'-OBn
53.	OBn	4'-O-iPr
54.	OBn	4'-OC _p
55.	OBn	4'-CF ₃
56.	OBn	4'-CH ₃
57.	OBn	4'-Cl

Eljárás folyamat 3-metil-indol-fenetil-bromid előállítására

5. módszer (az 50. példa vegyületén bemutatva)

50. példa

5-Benzil-oxi-2-(4-benzil-oxi-fenil)-1-[4-(2-bróm-etoxi)-benzil]-3-metil-1H-indol

3,3 g (5,8 mmol) a 38. példa szerint előállított vegyületet 50 ml tetrahidrofuránban oldunk, az oldathoz 2,9 g (8,7 mmol) szén-tetrabromidot és 2,3 g (8,7 mmol) trifenil-foszfint adunk. A reakcióelegyet 3 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd bepároljuk és a maradékot szilikagélen grandienelúcióval (etil-acetát/hexán 4:1→etil-acetát) kromatografáljuk. 3,2 g fehér szilárd anyagot kapunk.

Op.: 131–134 °C;

¹H-NMR (DMSO): 7,64–7,30 (m, 10H), 7,29 (d, 2H, J=8,8 Hz), 7,20 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,12–7,09 (m, 3H), 6,80 (dd, 1H, J=8,8, 2,4 Hz), 6,7–6,73 (m, 4H), 5,16 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 4,20 (t, 2H, J=5,3 Hz), 3,73 (t, 2H, J=5,5 Hz), 2,15 (s, 3H);

MS FAB: 631/633 (M+H⁺, a bróm jelen van).

Az indol-fenetil-bromidok fizikai

10 állandói

A következő vegyületeket [melyek a (XI) általános képletnek felelnek meg] a 11. reakcióvázlat szerint, az 5. módszer alkalmazásával állítottuk elő a megfelelően szubsztituált (a 35–45. példák vegyületeiből választott) 15 kiindulási anyagokból.

47. példa

1-[4-(2-Bróm-etoxi)-benzil]-2-fenil-3-metil-1H-indol

20 Olaj;

¹H-NMR (DMSO): 7,57–7,32 (m, 7H), 7,13–7,02 (m, 2H), 6,74 (s, 4H), 5,21 (s, 2H), 4,19 (t, 2H, J=5,2 Hz), 3,71 (t, 2H, J=5,5 Hz), 2,20 (s, 3H);

MS el m/z: 419 (M+).

25

48. példa

5-Metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-1-[4-(2-bróm-etoxi)-benzil]-3-metil-1H-indol

Olaj;

30 ¹H-NMR (DMSO): 7,27 (d, 2H, J=8,8 Hz), 7,17 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,03 (d, 2H, J=8,6 Hz), 6,99 (d, 1H, J=2,5 Hz), 6,80–6,69 (m, 5H), 5,14 (s, 2H), 4,19 (t, 2H, J=5,4 Hz), 3,78 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,72 (t, 2H, J=5,5 Hz), 2,16 (s, 3H);

35 MS el m/z: 479 (M+).

49. példa

5-Benzil-oxi-2-(4-etoxi-fenil)-1-[4-(2-bróm-etoxi)-benzil]-3-metil-1H-indol

40 Op.: 118–120 °C;

¹H-NMR (DMSO): 7,45 (d, 2H, J=7,3 Hz), 7,41–7,26 (m, 5H), 7,17 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,11 (d, 1H, J=2,2 Hz), 7,01 (d, 2H, J=6,8 Hz), 6,78 (dd, 1H, J=8,8 Hz, J=2,4 Hz), 6,78–6,74 (m, 4H), 5,15 (s, 2H), 5,10 (s, 2H), 4,22–4,18 (m, 2H), 4,04 (q, 2H, J=6,8 Hz), 3,72 (t, 2H, J=5,5 Hz), 2,14 (s, 3H), 1,33 (t, 3H, J=7,0 Hz);

MS el m/z: 569 (M+).

50

51. példa

5-Benzil-oxi-1-[4-(2-bróm-etoxi)-benzil]-2-(4-fluor-fenil)-3-metil-1H-indol

Op.: 114–116 °C;

55 ¹H-NMR (DMSO): 7,47 (m, 2H), 7,45–7,20 (m, 8H), 7,14 (d, 1H, J=2,4 Hz), 6,83 (dd, 1H, J=2,7 Hz, 9,0 Hz), 6,80–6,70 (m, 4H), 5,16 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 4,19 (t, 2H, J=5,27 Hz), 3,72 (t, 2H, J=6,4 Hz), 2,15 (s, 3H);

MS el m/z: 543 (M+);

60 CHN a C₃₁H₂₇BrFNO₂ összegképletre számolva.

52. példa

2-Benzo[1,3]dioxil-5-il-5-benzil-oxi-1-[4-(2-bróm-etoxi)-benzil]-3-metil-1H-indol

Op.: 133–136 °C;

¹H-NMR (DMSO): 7,45 (d, 2H, J=7,0 Hz), 7,41–7,38 (m, 2H), 7,35–7,30 (m, 1H), 7,19 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,11 (d, 1H, J=2,2 Hz), 7,00 (d, 1H, J=7,9 Hz), 6,90 (d, 1H, 1,4 Hz), 6,82–6,78 (m, 2H), 6,77 (s, 4H), 6,07 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 5,10 (s, 2H), 4,20 (t, 2H, J=5,5 Hz), 3,73 (t, 2H, J=5,2 Hz), 2,15 (s, 3H);

MS el m/z: 569 (M+).

52a. példa

5-Benzil-oxi-1-[4-(2-bróm-etoxi)-benzil]-2-(3-metoxi-4-benzil-oxi-fenil)-3-metil-1H-indol

Hab;

¹H-NMR (DMSO): 7,47–7,42 (m, 4H), 7,40–7,30 (m, 6H), 7,20 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,12–7,10 (m, 2H), 6,86–6,84 (m, 2H), 6,81 (dd, 1H, J=8,8 Hz, 2,4 Hz), 6,78 (s, 4H), 5,17 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 5,10 (s, 2H), 4,20 (t, 2H, J=5,0 Hz), 3,72 (t, 2H, J=5,4 Hz), 3,63 (s, 3H), 2,17 (s, 3H);

MS FAB m/z: 662 (M+H+).

53. példa

5-Benzil-oxi-1-[4-(2-bróm-etoxi)-benzil]-2-(4-izopropoxi-fenil)-3-metil-1H-indol

Op.: 125–128 °C;

¹H-NMR (DMSO): 7,46 (d, 2H, J=7,7 Hz), 7,42–7,28 (m, 3H), 7,25 (d, 2H, J=8,7 Hz), 7,17 (d, 1H, J=8,7 Hz), 7,11 (d, 1H, J=2,4 Hz), 6,99 (d, 2H, J=8,6 Hz), 6,79 (dd, 1H, J=2,4 Hz, 8,8 Hz), 6,73 (s, 4H), 5,14 (s, 2H), 5,10 (s, 2H), 4,70–4,60 (m, 1H), 4,19 (t, 2H, J=5,3 Hz), 3,72 (t, 2H, J=4,4 Hz), 2,13 (s, 3H), 1,30 (d, 6H, J=5,9 Hz);

MS el m/z: 583 (M+).

54. példa

5-Benzil-oxi-1-[4-(2-bróm-etoxi)-benzil]-2-(4-ciklopentil-oxi-fenil)-3-metil-1H-indol

Op.: 110–112 °C;

¹H-NMR 7,47 (d, 2H, J=7,0 Hz), 7,38 (t, 2H, J=7,0 Hz), 7,35–7,28 (m, 1H), 7,25 (d, 2H, J=8,8 Hz), 7,18 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,11 (d, 1H, J=2,4 Hz), 6,98 (d, 2H, J=8,6 Hz), 6,79 (dd, 1H, J=8,6 Hz, 2,4 Hz), 6,78–6,74 (m, 4H), 5,16 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 4,86–4,83 (m, 1H), 4,20 (t, 2H, J=5,3 Hz), 3,73 (t, 2H, J=5,5 Hz), 2,15 (s, 3H), 2,00–1,87 (m, 2H), 1,79–1,65 (m, 2H), 1,63–1,56 (m, 2H);

IR (KBr): 2950, 2910, 1610 cm⁻¹;

MS el m/z: 609, 611 (M+, a bróm jelen van).

55. példa

5-Benzil-oxi-1-[4-(2-bróm-etoxi)-benzil]-3-metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-1H-indol

Op.: 106–109 °C;

¹H-NMR (DMSO): 7,83 (d, 2H, 1=8,1 Hz), 7,60 (d, 2H, J=7,9 Hz), 7,35–7,29 (m, 2H), 7,48 (d, 2H, J=8,6 Hz), 7,39 (t, 2H, J=7,0 Hz), 7,18 (d, 1H, J=2,2 Hz), 6,87 (dd, 1H, J=9,0 Hz, 2,6 Hz), 6,77–6,71 (m, 4H), 5,22

(s, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,20 (t, 2H, J=5,3 Hz), 3,72 (t, 2H, J=5,3 Hz), 2,20 (s, 3H);

IR (KBr): 2910, 2850, 1620 cm⁻¹;

MS el m/z: 595, 593 (M+).

56. példa

5-Benzil-oxi-1-[4-(2-bróm-etoxi)-benzil]-3-metil-2-(metil-fenil)-1H-indol

Op.: 82–95 °C;

¹H-NMR (DMSO): 7,46 (d, 2H, J=7,2 Hz), 7,45–7,18 (m, 8H), 7,12 (d, 1H, J=2,4 Hz), 6,81 (dd, 1H, J=2,4 Hz, 8,6 Hz), 6,73 (s, 4H), 5,15 (s, 2H), 5,10 (s, 2H), 4,19 (t, 2H, J=5,3 Hz), 3,72 (t, 2H, J=4,4 Hz), 2,34 (s, 3H), 2,15 (s, 3H);

15 MS el m/z: 539 (M+).

57. példa

5-Benzil-oxi-1-[4-(2-bróm-etoxi)-benzil]-3-metil-2-(4-klór-fenil)-1H-indol

¹H-NMR (DMSO): 7,52 (d, 2H, J=8,6 Hz), 7,46 (d, 2H, J=6,8 Hz), 7,38 (m, 4H), 7,36 (m, 1H), 7,25 (d, 1H, J=9,0 Hz), 7,14 (d, 1H, J=2,4 Hz), 6,83 (dd, 1H, J=8,8 Hz, J=2,5 Hz), 6,72 (m, 4H), 5,17 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 4,19 (t, 2H, J=5,5 Hz), 3,72 (t, 2H, J=5,5 Hz), 2,16 (s, 3H);

25 MS el m/z: 559 (M+).

5. táblázat

A 12. reakcióvázlat szerint előállított vegyületek

A példa száma	X	Q
58.	OBn	3'-OBn
59.	OBn	3'-F, 4'-OBn
60.	OBn	4'-OCF ₃

Eljárás folyamat 3-metil-indol-fenil-klorid előállítására

5a. módszer (az 58. példa vegyületén bemutatva)

5-Benzil-oxi-2-(3-benzil-oxi-fenil)-1-[4-(2-klór-etoxi)-benzil]-3-metil-1H-indol

9,7 g (0,0231 mol) 5-benzil-oxi-3-metil-2-(3-benzil-oxi-fenil)-1H-indol (a 17. példa vegyülete) 80 ml vízmentes dimetil-formamidban oldunk és az oldathoz 0,85 g nátrium-hidridet (60%-os, ásványolajban) adunk. A reakcióelegyet 30 percig (a gázfejlődés megszűnéséig) keverjük, majd 4,8 g 1-(klór-metil)-4-(2-klór-etoxi)-benzolt (CAS [99847–87–7]) adunk hozzá. Az elegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten reagálni hagyjuk, majd 200 ml etil-acetátot adunk hozzá és a reakcióelegyet 3×100 ml vízzel mossuk. A szerves fázist telített vizes konyhasóoldattal mossuk, magnézium-szulfáttal vízmentesítjük, szűrjük és forgóbepárló alkalmazásával bepároljuk. A terméket etil-acetátból kristályosítjuk.

Op.: 125–127 °C;

¹H-NMR (DMSO): 7,48–7,46 (d, 2H, J=6,8 Hz), 7,40–7,35 (m, 7H), 7,33–7,28 (m, 2H), 7,23–7,21 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,13–7,12 (d, 1H, J=2,2 Hz), 7,07–7,04 (m, 1H), 6,94–6,92 (d, 2H, J=6,1 Hz),

6,83–6,80 (dd, 1H, $J=2,5$ Hz, $J=6,3$ Hz), 6,78–6,72 (m, 4H), 5,14 (s, 2H), 5,1 (s, 2H), 5,04 (s, 2H), 4,13–4,10 (t, 2H, $J=5,1$ Hz), 3,86–3,84 (t, 2H, $J=5,1$ Hz), 2,14 (s, 3H);

IR: 3420, 2900 cm^{-1} ;

MS el m/z: 587 (M⁺);

CHN-elemzés a $\text{C}_{38}\text{H}_{34}\text{ClNO}_3$ összegképletre számolva.

Az indol-fenetil-kloridok fizikai állandói

A következő vegyületeket [melyek a (XII) általános képletnek felelnek meg] a 12. reakcióvázlat szerint az 5a. módszer alkalmazásával állítottuk elő a 18. és 20. példák szerinti megfelelően szubsztituált indolvegyületekből.

59. példa

5-Benzil-oxi-2-(4-benzil-oxi-3-fluor-fenil)-1-[4-(2-klór-etoxi)-benzil]-3-metil-1H-indol

Op.: 88–91 °C;

¹H-NMR (DMSO): 7,49–7,43 (m, 4H), 7,43–7,28 (m, 7H), 7,26–7,21 (m, 2H), 7,13–7,09 (m, 2H), 6,88–6,72 (m, 5H), 5,21 (s, 2H), 5,18 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 4,13 (t, 2H, $J=5,2$ Hz), 3,87 (t, 2H, $J=5,2$ Hz), 2,16 (s, 3H);

MS el m/z: 605 (M⁺);

CHN-elemzés a $\text{C}_{38}\text{H}_{33}\text{ClFNO}_3$ összegképletre számolva.

60. példa

5-Benzil-oxi-1-[4-(2-klór-etoxi)-benzil]-3-metil-2-(4-trifluor-metoxi-fenil)-1H-indol

Op.: 108–110 °C;

¹H-NMR (DMSO): 7,49–7,48 (m, 6H), 7,40–7,25 (m, 4H), 7,17–7,16 (d, 1H, $J=2,9$ Hz), 6,88–6,84 (m, 1H), 6,77–6,72 (m, 4H), 5,20 (s, 2H), 5,14–5,13 (d, 2H, $J=2,3$ Hz), 4,16–4,11 (m, 2H), 3,89–3,84 (m, 2H), 2,19–2,17 (m, 3H);




IR: 3400, 2900, 1600 cm^{-1} ;


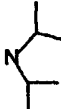




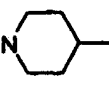
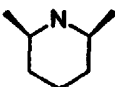






MS el m/z: 566 (M⁺);

CHN-elemzés a $\text{C}_{32}\text{H}_{27}\text{ClF}_3\text{NO}_3+0,25 \text{H}_2\text{O}$ összegképletre számolva.









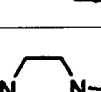
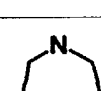

6. táblázat

A 13. reakcióvázlat szerint előállított vegyületek

A példa száma	X	Q	Z
61.	OBn	4'-OEt	
62.	OBn	H	
63.	OBn	4'-OBn	

A példa száma	X	Q	Z	
5	64.	OBn	4'-OBn	
10	65.	OBn	4'-OBn	
15	66.	OBn	4'-OBn	
20	66a.	OBn	4'-OBn	
25	67.	OBn	4'-OBn	
30	68.	OBn	4'-OBn	
35	69.	OBn	4'-OBn	
40	70.	OBn	4'-OBn	
45	71.	OBn	4'-OBn	
50	71a.	OBn	4'-OBn	
55	72.	OBn	4'-F	
60	72a.	OBn	4'-F	
	72b.	OBn	4'-Cl	
	73.	OBn	3',4'-OCH ₂ O-	

6. táblázat (folytatás)

A példa száma	X	Q	Z
74.	OBn	4'-O-iPr	
75.	OBn	4'-CH	
76.	OBn	3'-OBn	
77.	OBn	3'-OBn	
78.	OBn	4'-OBn, 3'-F	
79.	OBn	4'-OBn, 3'-F	
80.	OBn	3'-OMe	
81.	OBn	4'-OCF ₃	
82.	OBn	4'-OBn	
83.	OBn	4'-OBn	
84.	OBn	3'-OMe	

Eljárás folyamat (amino-etoxi)-3-metil-indol-származékok előállítására

6. módszer (a 63. példa vegyületén bemutatva)

A bróm lecserélése

5-Benzil-oxi-2-(4-benzil-oxi-fenil)-3-metil-1-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzil]-1H-indol

Az 50. példa vegyületéből 3,2 g-ot (5,0 mmol) 50 ml tetrahidrofuranban oldunk, az oldathoz 5,0 ml (50 mmol) piperidint adunk és az elegyet 5 órán át visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk. A reakció-

elegyet ezután bepároljuk, a maradékot etil-acetáttal felvesszük, az oldatot telített nátrium-bikarbonát-oldattal mossuk, magnézium-szulfáttal vízmentesítjük, majd szilikagél oszlopon kromatografáljuk (gradienselúció; etil-acetát/hexán→etil-acetát). 2,7 g fehér szilárd terméket kapunk.

Op.: 93–95 °C;

¹H-NMR (DMSO): 7,48–7,46 (m, 4H), 7,42–7,38 (m, 4H), 7,38–7,32 (m, 2H), 7,29 (d, 2H, J=8,8 Hz), 7,19 (d, 1H, J=9,0 Hz), 7,12–7,10 (m, 3H), 6,80 (dd, 1H, J=8,8, 2,4 Hz), 6,73 (s, 4H), 5,15 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 3,93 (t, 2H, J=5,7 Hz), 2,60–2,50 (m, 2H), 2,41–2,30 (m, 4H), 2,15 (s, 3H), 1,47–1,42 (m, 4H), 1,36–1,32 (m, 2H);

MS FAB: 637 (M+H⁺).

Alternatív eljárás

6a. módszer (a 76. példa termékén bemutatva)

A klór lecserélése

20

76. példa

5-Benzil-oxi-2-(3-benzil-oxi-fenil)-3-metil-1-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzil]-1H-indol

1,1 g (0,00953 mol) 5-benzil-oxi-2-(3-benzil-oxi-fenil)-1-[4-(2-klór-etoxi)-benzil]-3-metil-1H-indolt (58. példa vegyülete) 10 ml dimetil-formamidban oldunk, az oldathoz 1,1 ml (0,0112 mol) piperidint és 0,93 g (0,0561 mol) kálium-jodidot adunk. A reakcióelegyet 4 órán át kb. 40–50 °C-on tartjuk, majd szobahőmérsékletre hűtjük, 150 ml etil-acetátot adunk hozzá és az elegyet 3×100 ml vízzel mossuk. A szerves fázist telített vizes konyhasóoldattal mossuk, magnézium-szulfáttal vízmentesítjük, szűrjük és a szűretet bepároljuk. Tisztítás után 1,0 g terméket kapunk.

Op.: 125–126 °C;

¹H-NMR (DMSO): 7,48–7,45 (d, 2H, J=7,2 Hz), 7,41–7,35 (m, 7H), 7,33–7,28 (m, 2H), 7,23–7,21 (d, 1H, J=9,0 Hz), 7,13–7,12 (d, 1H, J=2,4 Hz), 7,06–7,03 (m, 1H), 6,95–6,91 (m, 2H), 6,83–6,80 (dd, 1H, J=2,4 Hz, J=6,3 Hz), 6,75–6,70 (m, 4H), 5,13 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 5,02 (s, 2H), 3,93–3,90 (t, 2H, J=6,0 Hz), 2,56–2,53 (t, 2H, J=5,9 Hz), 2,49–2,48 (m, 4H), 2,14 (s, 3H), 1,46–1,40 (m, 4H), 1,35–1,31 (m, 2H);

IR (KBr): 3400, 2900 cm⁻¹;

MS el m/z: 636 (M⁺);

CHN-elemzés a C₄₃H₄₄N₂O₃+0,25 H₂O összegképletre számolva.

50 *Az aminnal helyettesített vegyületek fizikai állandói*

A következő vegyületeket [melyek a (XIII) általános képletnek felelnek meg] a 13. reakcióvázat szerint állítottuk elő; a 76–84. példák vegyületeit a 6a. módszerrel, a többi a 6. módszerrel szintetizáltuk.

61. példa

5-Benzil-oxi-2-(4-etoxi-fenil)-3-metil-1-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzil]-1H-indol

Op.: 188–191 °C;

¹H-NMR (DMSO): 7,45 (d, 2H, J=7,3 Hz), 7,40–7,25 (m, 5H), 7,17 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,11 (d, 1H, J=2,2 Hz), 7,01 (d, 2H, J=6,8 Hz), 6,78 (dd, 1H, J=8,8 Hz, J=2,4 Hz), 6,73 (s, 4H), 5,15 (s, 2H), 5,10 (s, 2H), 4,05 (q, 2H, J=6,8 Hz), 3,93 (t, 2H, J=6,0 Hz), 2,55 (t, 2H, J=5,7 Hz), 2,41–2,35 (m, 4H), 2,14 (s, 3H), 1,46–1,40 (m, 4H), 1,38–1,30 (m, 5H);

MS el m/z: 574 (M+).

62. példa

5-Benzil-oxi-2-fenil-3-metil-1-[4-(2-azepán-1-il-etoxi)-benzil]-1H-indol

Olaj;

¹H-NMR (DMSO): 7,50–7,43 (m, 4H), 7,42–7,37 (m, 5H), 7,33–7,30 (m, 1H), 7,22 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,14 (d, 1H, J=2,4 Hz), 6,81 (d, 1H, J=6,6 Hz), 6,72 (s, 4H), 5,18 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 3,90 (t, 2H, J=6,1 Hz), 2,81–2,75 (m, 2H), 2,68–2,59 (m, 4H), 2,16 (s, 3H), 1,58–1,43 (m, 8H);

MS el m/z: 544 (M+).

64. példa

5-Benzil-oxi-2-(4-benzil-oxi-fenil)-3-metil-1-[4-(2-azepán-1-il-etoxi)-benzil]-1H-indol

Op.: 106–107 °C;

¹H-NMR (DMSO): 7,47 (d, 4H, J=8,3 Hz), 7,41–7,36 (m, 4H), 7,36–7,30 (m, 2H), 7,29 (d, 2H, J=8,8 Hz), 7,19 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,14–7,10 (m, 3H), 6,80 (dd, 1H, J=8,8 Hz), 6,73 (s, 4H), 5,15 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 3,90 (t, 2H, J=5,9 Hz), 2,76 (t, 2H, J=5,9 Hz), 2,64–2,56 (m, 4H), 2,15 (s, 3H), 1,58–1,44 (m, 8H);

MS FAB m/z: 651 (M+H+).

65. példa

5-Benzil-oxi-2-(4-benzil-oxi-fenil)-3-metil-1-[4-(2-diizopropil-amino-1-il-etoxi)-benzil]-1H-indol

Op.: 148–150 °C;

¹H-NMR (DMSO): 7,47 (d, 4H, J=8,3 Hz), 7,41–7,36 (m, 4H), 7,36–7,32 (m, 2H), 7,28 (d, 2H, J=8,8 Hz), 7,19 (d, 1H, J=9,0 Hz), 7,13–7,08 (m, 3H), 6,80 (dd, 1H, J=8,8 Hz, 2,4 Hz), 6,76–6,68 (m, 4H), 5,14 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 3,75 (t, 2H, J=7,0 Hz), 2,95 (m, 2H), 2,67 (t, 2H, J=7,0 Hz), 2,15 (s, 3H), 0,93 (d, 12H, J=6,4 Hz);

MS FAB m/z: 653 (M+H+).

66. példa

5-Benzil-oxi-2-(4-benzil-oxi-fenil)-3-metil-1-[4-(2-butil-metil-amino-1-il-etoxi)-benzil]-1H-indol

Op.: 101–104 °C;

¹H-NMR (DMSO): 7,45 (d, 4H, J=7,5 Hz), 7,40–7,25 (m, 8H), 7,19 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,12–7,08 (m, 3H), 6,80 (dd, 1H, J=6,5 Hz, J=2,4 Hz), 6,72 (s, 4H), 5,14 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 5,10 (s, 2H), 3,91 (t, 2H, J=5,9 Hz), 2,64–2,59 (m, 2H), 2,35–2,29 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,40–1,31 (m, 2H), 1,25–1,19 (m, 2H), 0,83 (t, 3H, 7,2 Hz);

MS el m/z: 638 (M+).

66a. példa

5-Benzil-oxi-2-(4-benzil-oxi-fenil)-3-metil-1-[4-(2-dimetil-amino)-etoxi-benzil]-1H-indol

Op.: 123–124 °C;

5

67. példa

5-Benzil-oxi-2-(4-benzil-oxi-fenil)-3-metil-1-{4-[2-(2-metil-piperidin-1-il)-etoxi]-benzil}-1H-indol

10 Op.: 121 °C.

68. példa

5-Benzil-oxi-2-(4-benzil-oxi-fenil)-3-metil-1-{4-[2-(3-metil-piperidin-1-il)-etoxi]-benzil}-1H-indol

Op.: 90 °C.

15

69. példa

5-Benzil-oxi-2-(4-benzil-oxi-fenil)-3-metil-1-{4-[2-(4-metil-piperidin-1-il)-etoxi]-benzil}-1H-indol

Op.: 98 °C;

20

¹H-NMR (DMSO): 7,46 (d, 4H, J=7,2 Hz), 7,42–7,36 (m, 4H), 7,36–7,31 (m, 2H), 7,28 (d, 2H, J=8,6 Hz), 7,19 (d, 1H, J=9,0 Hz), 7,12–7,10 (m, 3H), 6,80 (dd, 1H, J=8,8 Hz, 2,4 Hz), 6,73 (s, 4H), 5,15 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 3,93 (t, 2H, J=5,9 Hz), 2,85–2,78 (m, 2H), 2,62–2,56 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,97–1,87 (m, 2H), 1,55–1,47 (m, 2H), 1,30–1,20 (m, 1H), 1,15–1,02 (m, 2H), 0,85 (d, 3H, J=6,6 Hz);

25

MS el m/z: 651 (M+1)+.

30

70. példa

5-Benzil-oxi-2-(4-benzil-oxi-fenil)-3-metil-1-[4-[2-((cisz)-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-etoxi]-benzil]-1H-indol

35

Op.: 106–107 °C;

¹H-NMR (DMSO): 7,46 (d, 4H, J=8,1 Hz), 7,42–7,36 (m, 4H), 7,37–7,31 (m, 2H), 7,29 (d, 2H, J=8,8 Hz), 7,18 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,14–7,09 (m, 3H), 6,80 (dd, 1H, J=8,8 Hz, 2,4 Hz), 6,72 (s, 4H), 5,14 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 3,84 (t, 2H, J=7,0 Hz), 2,84 (t, 2H, J=6,6 Hz), 2,44–2,37 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,60–1,43 (m, 3H), 1,32–1,18 (m, 1H), 1,16–1,06 (m, 2H), 1,01 (d, 6H, J=6,2 Hz).

40

45

71. példa

5-Benzil-oxi-2-(4-benzil-oxi-fenil)-3-metil-1-[4-[2-(1,3,3-trimetil-6-aza-biciklo[3.2.1]okt-6-il)-etoxi]-benzil]-1H-indol

Op.: 107 °C

MS ES1 m/z: 705 (M+1)+.

50

71a. példa

(1S,4R)-5-Benzil-oxi-2-(4-benzil-oxi-fenil)-3-metil-1-[4-[2-(2-aza-biciklo[2.2.1]hept-2-il)-etoxi]-benzil]-1H-indol

55

Az (1S,2R)-2-aza-biciklo[2.2.1]heptán, melyre a brómot lecseréltük a Syn. Comm. 26(3), 577–584 (1996) szerint állítottuk elő.

Op.: 95–100 °C;

60

¹H-NMR (DMSO) 7,32–6,55 (m, 21H), 5,10–4,90 (m, 6H), 3,69 (t, 2H, J=5,9 Hz), 2,65–2,5 (m, 3H), 2,10 (s, 2H), 2,0 (s, 3H), 1,50–1,0 (m, 7H).

72. példa

5-Benzil-oxi-2-(4-fluor-fenil)-3-metil-1-[4-[2-azepán-1-il)-etoxil]-benzil]-1H-indol

Olaj;

¹H-NMR (DMSO): 7,50–7,43 (m, 2H), 7,42–7,33 (m, 4H), 7,32–7,20 (m, 4H), 7,13 (d, 1H, J=2,4 Hz), 6,83 (dd, 1H, J=2,4 Hz, 6,7 Hz), 6,71 (s, 4H), 5,14 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 3,89 (t, 2H, J=5,9 Hz), 3,20 (m, 4H), 2,74 (t, 2H, J=6,0 Hz), 2,15 (s, 3H), 1,60–1,40 (m, 8H);

MS el m/z: 562 (M+).

72a. példa

5-Benzil-oxi-2-(4-fluor-fenil)-3-metil-1-[4-(2-piperidin-1-il)-etoxil]-benzil]-1H-indol

Olaj;

¹H-NMR (DMSO): 7,32–6,53 (m, 16H), 5,00 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 3,77 (t, 2H, J=5,8 Hz), 3,22–3,14 (m, 4H), 2,40 (t, 2H, J=5,8 Hz), 2,0 (s, 3H), 1,29 1,17 (m, 6H).

72b. példa

5-Benzil-oxi-2-(4-klór-fenil)-3-metil-1-[4-(2-piperidin-1-il)-etoxil]-benzil]-1H-indol

Olaj;

¹H-NMR (DMSO): 7,52 (d, 2H, J=8,6 Hz), 7,46 (d, 2H, J=6,8 Hz), 7,41 7,37 (m, 4H), 7,35–7,29 (m, 1H), 7,25 (d, 1H, J=9,0 Hz), 7,14 (d, 1H, J=2,4 Hz), 6,83 (dd, 1H, J=8,8 Hz, 2,5 Hz), 6,72–6,65 (m, 4H), 5,16 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 3,90 (t, 2H, J=5,9 Hz), 2,55 (t, 2H, J=6,0 Hz), 2,41–2,26 (m, 4H), 2,16 (s, 3H), 1,44–1,39 (m, 4H), 1,38–1,29 (m, 2H);

MS el m/z: 564 (M+).

73. példa

5-Benzil-oxi-2-[3,4-metilén-dioxi-fenil]-3-metil-1-[4-(2-piperidin-1-il)-etoxil]-benzil]-1H-indol

Hab;

¹H-NMR (DMSO): 7,45 (d, 2H, J=7,0 Hz), 7,41–7,37 (m, 2H), 7,33–7,29 (m, 1H), 7,19 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,11 (d, 1H, J=2,2 Hz), 7,00 (d, 1H, J=7,9 Hz), 6,90 (d, 1H, 1,4 Hz), 6,82–6,78 (m, 2H), 6,74 (s, 4H), 6,07 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 5,10 (s, 2H), 3,93 (t, 2H, J=6,0 Hz), 2,56 (t, 2H, J=6,0 Hz), 2,41–2,35 (m, 4H), 2,15 (s, 3H), 1,48–1,41 (m, 4H), 1,38–1,28 (m, 2H);

MS el m/z: 574 (M+).

74. példa

5-Benzil-oxi-2-(4-izopropoxi-fenil)-3-metil-1-[4-(2-piperidin-1-il)-etoxil]-benzil]-1H-indol

Hab;

¹H-NMR (DMSO): 7,46 (d, 2H, J=7,7 Hz), 7,42–7,28 (m, 3H), 7,25 (d, 2H, J=8,7 Hz), 7,17 (d, 1H, J=8,7 Hz), 7,11 (d, 1H, J=2,4 Hz), 6,99 (d, 2H, J=8,6 Hz), 6,79 (dd, 1H, J=2,4 Hz, 8,8 Hz), 6,73 (s,

4H), 5,14 (s, 2H), 5,10 (s, 2H), 4,70–4,60 (m, 1H), 3,92 (t, 2H, J=5,7 Hz), 2,55 (t, 2H, 5,7 Hz), 2,40–2,30 (bs, 4H), 2,15 (s, 3H), 1,50–1,40 (m, 4H), 1,40 1,30 (m, 2H), 1,28 (d, 6H, J=6,2 Hz);

5 MS el m/z: 588 (M+).

75. példa

5-Benzil-oxi-2-(4-metil-fenil)-3-metil-1-[4-(2-piperidin-1-il)-etoxil]-benzil]-1H-indol

10 Olaj;

¹H-NMR (DMSO): 7,46 (d, 2H, J=7,2 Hz), 7,45–7,18 (m, 8H), 7,12 (d, 1H, J=2,4 Hz), 6,81 (dd, 1H, J=2,4 Hz, 8,6 Hz), 6,73 (s, 4H), 5,15 (s, 2H), 5,10 (s, 2H), 3,92 (t, 2H, J=5,9 Hz), 2,55 (t, 2H, J=5,9 Hz), 2,45 2,30 (m, 7H), 2,10 (s, 3H), 1,50–1,40 (m, 4H), 1,48–1,35 (m, 2H);

MS el m/z: 544 (M+).

77. példa

20 1-[4-(2-Azepán-1-il)-etoxil]-benzil]-5-benzil-oxi-2-(3-benzil-oxi-fenil)-3-metil-1H-indol

Op.: 103–105 °C;

¹H-NMR (DMSO): 7,47–7,45 (d, 2H, J=8,1 Hz), 7,41–7,35 (m, 7H), 7,32–7,29 (t, 2H, 7,0 Hz), 7,23–7,21 (d, 1H, J=8,7 Hz), 7,13–7,12 (d, 1H, J=2,1 Hz), 7,06–7,03 (m, 1H), 6,95–6,91 (m, 2H); 6,83–6,80 (m, 1H), 6,75–6,73 (m, 4H), 5,13 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 5,02 (s, 2H), 3,90–3,87 (t, 2H, J=6,0 Hz), 2,76–2,73 (t, 2H, J=6,0 Hz), 2,49–2,48 (m, 4H), 2,13 (s, 3H), 1,51 (s, 8H);

30 IR 3400, 2900 cm⁻¹;

MS el m/z: 650 (M+);

CHN-elemzés a C₄₄H₄₆N₂O₃ összegképletre számolva.

35

78. példa

5-Benzil-oxi-2-(4-benzil-oxi-3-fluor-fenil)-3-metil-1-[4-(2-piperidin-1-il)-etoxil]-benzil]-1H-indol

Op.: 125–128 °C;

40 ¹H-NMR (DMSO): 7,50–7,45 (m, 4H), 7,43–7,28 (m, 7H), 7,26–7,20 (m, 2H), 7,14–7,09 (m, 2H), 6,82 (dd, 1H, J=2,4 Hz, 8,8 Hz), 6,72 (s, 4H), 5,21 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 3,94 (t, 2H, J=5,8 Hz), 2,62–2,56 (m, 2H), 2,41–2,36 (m, 4H), 2,15 (s, 3H), 1,45–1,40 (m, 4H), 1,40–1,31 (m, 2H);

MS el m/z: 654 (M+);

CHN-elemzés a C₄₃H₄₃FN₂O₂ összegképletre számolva.

50

79. példa

5-Benzil-oxi-2-(4-benzil-oxi-3-fluor-fenil)-3-metil-1-[4-(2-azepán-1-il)-etoxil]-benzil]-1H-indol

Op.: 122–124 °C;

55 ¹H-NMR (DMSO): 7,50–7,28 (m, 10H), 7,26–7,20 (m, 2H), 7,15–7,10 (m, 2H), 6,88–6,76 (m, 2H), 6,70 (s, 4H), 5,22 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 3,92–3,86 (m, 2H), 2,82–2,65 (m, 2H), 2,65–2,55 (m, 4H), 2,15 (s, 3H), 1,60–1,4 (m, 8H);

60 MS el m/z: 668 (M+);

CHN-elemzés a $C_{44}H_{45}FN_2O_3$ összegképletre számolva.

80. példa

5-Benzil-oxi-2-(3-metoxi-fenil)-1-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzil]-3-metil-1H-indol

Op.: 86–87 °C;

1H -NMR (DMSO): 7,50–7,49 (m, 2H), 7,46–7,31 (m, 4H), 7,24–7,21 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,15–7,14 (d, 1H, J=2,3 Hz), 7,00–6,93 (m, 2H), 6,88–6,81 (m, 2H), 6,75 (s, 4H), 5,18 (s, 2H), 5,12 (s, 2H), 3,96–3,92 (t, 2H, J=5,9 Hz), 3,71 (s, 3H), 2,59–2,55 (t, 2H, J=5,8 Hz), 2,37 (s, 4H), 2,18 (s, 3H), 1,49–1,42 (m, 4H), 1,37–1,34 (m, 2H);

MS el m/z: 561 (M+);

CHN-elemzés a $C_{37}H_{40}N_2O_3+0,25 H_2O$ összegképletre számolva.

81. példa

Benzil-oxi-3-metil-1-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzil]-2-(4-trifluoro-metoxi-fenil)-1H-indol

Op.: 107–108 °C;

1H -NMR (DMSO): 7,52–7,45 (m, 6H), 7,41–7,26 (m, 4H), 7,17–7,16 d, 1H, J=2,3 Hz), 6,87–6,84 (dd, 1H, J=2,3 Hz, J=6,4 Hz), 6,75–6,68 (m, 4H), 5,18 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 3,95–3,91 (t, 2H, J=5,9 Hz), 2,58–2,54 (t, 2H, J=5,9 Hz), 2,38–3,34 (m, 4H), 2,17–2,15 (s, 3H), 1,49–1,42 (m, 4H), 1,35–1,34 (d, 2H, J=4,9 Hz);

IR: 3400, 2900, 1600 cm^{-1} ;

MS el m/z: 615 (M+);

CHN-elemzés a $C_{37}H_{37}F_3N_2O_3$ összegképletre számolva.

82. példa

2-(4-[5-Benzil-oxi-2-(4-benzil-oxi-fenil)-3-metil-indol-1-il-metil]-fenoxi)-etil)-ciklohexil-amin

Op.: 87–90 °C;

1H -NMR (DMSO): 7,46 (dd, 4H, J=6,9 Hz, 0,6 Hz), 7,42–7,27 (m, 9H), 7,19 (d, 1H, J=9 Hz), 7,14–7,08 (m, 3H), 6,80 (dd, 1H, J=6,4 Hz, 2,4 Hz), 6,75–6,70 (m, 4H), 5,15 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 3,89 (t, 2H, J=5,6), 2,84 (m, 2H), 2,48 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,80 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,61 (m, 1H), 0,96–1,19 (m, 5H);

MS el m/z: 650 (M+);

CHN-elemzés a $C_{44}H_{46}N_2O_4$ összegképletre számolva.

83. példa

5-Benzil-oxi-2-(4-benzil-oxi-fenil)-3-metil-1-[4-metil-piperazin-1-il]-etoxi]-benzil]-1H-indol

Op.: 88–91 °C;

1H -NMR (DMSO): 7,47 (m, 4H), 7,26–7,42 (m, 8H), 7,19 (d, 1H, J=8,8), 7,10–1,12 (m, 3H), 6,80 (q, 1H, J=6,3 Hz, 2,4 Hz), 6,73 (m, 4H), 5,15 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 3,94 (t, 2H, J=5,9 Hz), 2,59 (t, 2H), 2,42 (m, 4H), 2,29 (m, 4H), 2,15 (s, 3H), 2,12 (s, 3H);

MS el m/z 652 (M+);

CHN-elemzés a $C_{43}H_{45}N_3O_3$ összegképletre számolva.

84. példa

1-[4-(2-Azepán-1-il-etoxi)-benzil]-5-benzil-oxi-2-(3-metoxi-fenil)-3-metil-1H-indol

Op.: 103–105 °C;

1H -NMR (DMSO): 7,47–7,45 (d, 2H, J=8,1 Hz), 7,41–7,35 (m, 7H), 7,32–7,29 (t, 2H, 7,0 Hz), 7,23–7,21 (d, 1H, J=8,7 Hz), 7,13–7,12 (d, 1H, J=2,1 Hz), 7,06–7,03 (m, 1H), 6,95–6,91 (m, 2H), 6,83–6,80 (m, 1H), 6,75–6,73 (m, 4H), 5,13 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 5,02 (s, 2H), 3,90–3,87 (t, 2H, J=6,0), 2,76–2,73 (t, 2H, J=6,0 Hz), 2,49–2,48 (m, 4H), 2,13 (s, 3H), 1,51 (s, 8H);

IR: 3400, 2900 cm^{-1} ;









MS el m/z 650 (M+);

CHN-elemzés a $C_{44}H_{46}N_2O_3$ összegképletre számolva.














7. táblázat














A 11. táblázatban szereplő ösztrogénreceptor kötődési adatokkal jellemzett vegyületek és előállítási eljárásaik

(XIII) képletű vegyületek















A példa száma	X	Q	Z
85.	H	H	
86.	H	4'-OH	
87.	OH	H	
88.	OMe	4'-OH	
89.	OH	4'-OMe	
90.	OMe	4'-OMe	
91.	OMe	4'-OMe	
92.	OH	4'-OEt	

7. táblázat (folytatás)

A példa száma	X	Q	Z
93.	OH	4'-OEt	
94.	F	4'-OH	
95.	OH	H	
96.	OH	4'-OH	
97.	OH	4'-OH	
98.	OH	4'-OH	
99.	OH	4'-OH	
100.	OH	4'-OH	
101.	OH	4'-OH	
102.	OH	4'-OH	
103.	OH	4'-OH	
104.	OH	4'-OH	
105.	OH	4'-OH	

A példa száma	X	Q	Z	
5	106.	OH	4'-OH	
10	107.	OH ~	4'-OH	
15	108.	OH	4'-OH	
20	109.	OH	4'-OH	
25	110.	OH	4'-OH	
30	111.	OH	4'-OH	
35	112.	OH	4'-OH	
40	113.	OH	4'-OH	
45	114.	OH	4'-OH	
50	115.	OH	4'-OH	
55	116.	OH	4'-F	
	117.	OH	4'-F	
60	118.	OH	3'-OMe, 4'-OH	

7. táblázat (folytatás)

A példa száma	X	Q	Z
119.	OH	3',4'-OCH ₂ O-	
120.	OH	4'-O-iPr	
121.	OH	4'-O-iPr	
122.	OH	4'-O-Cp	
123.	OH	4'-CF ₃	
124.	OH	4-CH ₃	
125.	OH	4'-Cl	
126.	OH	2',4'-dimetoxi	
127.	OH	3'-OH	
128.	OH	3'-OH	
129.	OH	4'-OH, 3'-F	
130.	OH	4'-OH, 3'-F	
131.	OH	3'-OMe	
132.	OH	4'-OCF ₃	

Benzil-éter-csoporto(ka)t tartalmazó indolszármazékok hidrogénezése

7. módszer (a 97. példa vegyületén bemutatva)
2-(4-Hidroxi-fenil)-3-metil-1-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzil]-1H-indol-5-ol

5 10%-os palládium/csontszén (1,1 g) etanolos szuszpenziójához 2,2 g (3,4 mmol) 63. példa szerinti vegyület tetrahidrofuran-etanol eleggyel készült oldatát adjuk. A reakciókeverékhez 6,0 ml (63 mmol) ciklohexadiént adunk és a reakcióelegyet 48 órán át keverjük. A katalizátort celiten kiszűrjük, a szűrletet bepároljuk és szilikagélen gradienselúcióval (metanol/diklór-metán 1/19→1/10) kromatografáljuk. 0,8 g fehér szilárd terméket kapunk.

15 Op.: 109–113 °C;
CHN-elemzés a C₂₉H₃₂N₂O₃+0,5 H₂O összegképletre számolva.

1H-NMR 9,64 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,14 (d, 2H, J=8,6 Hz), 7,05 (d, 1H, J=8,6 Hz), 6,84 (d, 2H, J=8,8 Hz), 6,79 (d, 1H, J=2,2 Hz), 6,74 (s, 4H), 6,56 (dd, 1H, J=8,8, 2,4 Hz), 5,09 (s, 2H), 3,95–3,93 (m, 2H), 2,60–2,51 (m, 2H), 2,39–2,38 (m, 4H), 2,09 (s, 3H), 1,46–1,45 (m, 4H), 1,35–1,34 (m, 2H);

IR (KBr): 3350 (széles), 2920, 1620, 1510 cm⁻¹;

25 MS (EI) m/z: 456,

Alternatív megoldásként a vegyületek tetrahidrofuran/etanol eleggyel (vagy más alkalmas oldószerral) készült oldatát 10%-os palládium/csontszén jelenlétében hidrogénnel is redukálhatjuk (akár ballonos megoldással, akár Parr-hidrogénező alkalmazásával). Mindkét módszer célravezető. Több példában a vegyületeket savaddíciós sóvá alakítjuk. A hidrokloridsó előállításmódját (8. módszer) az alábbiakban megadjuk.

35 8. módszer

A 97. példa szerinti vegyületből (szabad bázis a fenti hidrogénezési művelettel előállítva) 1,0 g-ot egy nagyobb kémcsőben 20 ml metanolban oldunk. Az oldathoz lassan 2,6 ml 1 n sósavat, majd 4,0 ml ionmentes vizet adunk. A kémcsövet részlegesen nyitva tartjuk, hogy a levegővel érintkező elegy lassú párolgását elősegítsük. Kb. 10 perc elteltével kezdenek a kristályok megjelenni és 4 óra elteltével a kristályos oldatot leszűrjük, a kristályokat vízzel mossuk. 0,42 g fehér, lemezis kristályos anyagot kapunk 184–185 °C olvadásponttal. Az anyalúgból további 0,30 g fehér szilárd anyagot kapunk 177–182 °C olvadásponttal.

45 CHN-elemzés a C₂₉H₃₂N₂O₃·HCl·1 H₂O összegképletre számolva.

50 Alternatív lehetőség, hogy a vegyületeket kvaterner ammóniumsóvá alakítjuk. példaképpen az alábbi 107. példát adjuk meg (9. módszer).

9. módszer

107. példa

2-(4-Hidroxi-fenil)-3-metil-1-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzil]-1H-indol-5-ol-metoidid

60 A 97. példa vegyületéből 0,8 g-ot 18 ml tetrahidrofuranban oldunk és az oldatot 2 ml metil-jodiddal kezel-

jük. A reakcióelegyet 1 órán át visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk, majd hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni. Szűrőssel 0,72 g kristályos szilárd anyagot kapunk.

Op.: 214–217 °C;

CHN-elemzés a $C_{29}H_{32}N_2O_3 + CH_3 + 0,5 H_2O$ összegképletre számolva.

106. példa

2-(4-Hidroxi-fenil)-3-metil-1-[4-(2-dimetil-1-il-etoxi)-benzil]-1H-indol-5-ol-metajodid

A fentiekhez hasonlóan állítottuk elő a 100. példa vegyületéből kiindulva.

Op.: 245–250 °C;

1H -NMR (DMSO): 9,66 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,16 (d, 2H, J=8,4 Hz), 7,05 (d, 1H, J=8,8 Hz), 6,84 (d, 1H, J=8,6 Hz), 6,81–6,75 (m, 6H), 6,56 (dd, 1H, J=2,4 Hz, 8,7 Hz), 5,12 (s, 2H), 4,34 (m, 2H), 3,70 (t, 2H, J=4,6 Hz), 3,11 (s, 9H), 2,09 (s, 3H);

IR (KBr): 3250, 1500, 1250;

MS el m/z: 416 (M+);

CHN-elemzés a $C_{26}H_{28}N_2O_3 + 1,09 CH_3I + 0,8H_2O$ összegképletre számolva.

A védőcsoport eltávolításával kapott végtermékek fizikai állandói

A következő vegyületek lehetnek szabad bázisok, hidroklorid- vagy acetátsók. Ezeket a 7. módszer szerint állítottuk elő a megfelelő benzil-éter kiindulási anyagból. Azoknál a 11. táblázatban felsorolt vegyületeknek az esetében, amelyek nem tartalmazznak szabad fenolos funkciós csoportot, debenzilezésre nincs szükség, tehát ezeknél (a 85., valamint a 90–91. példák vegyületei) a 7. módszert nem alkalmazzuk; az alábbiakban azonban ezeknek a vegyületeknek a fizikai állandóit is megadjuk.

85. példa

3-Metil-2-fenil-1-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzil]-1H-indol (HCl)

Op.: 134–137 °C;

1H -NMR (DMSO): 10,33 (s, 1H), 7,56–7,38 (m, 6H), 7,32 (d, 1H, J=8,1 Hz), 7,14–7,0 (m, 2H), 6,80 (s, 4H), 5,24 (s, 2H), 4,28 (t, 2H J=5,0 Hz), 3,50–3,40 (m, 4H), 3,0–2,95 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,80–1,60 (m, 5H), 1,40–1,35 (m, 1H);

IR: 3400, 2900, 1510, 1250 cm^{-1} ;

MS (+) FAB m/z: 425 [M+H]⁺;

CHN-elemzés a $C_{29}H_{32}N_2O + 1,0 HCl + 1,0 H_2O$ összegképletre számolva.

86. példa

4-(3-Metil-1-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzil]-1H-indol-2-il)-fenol-hidroklorid (HCl)

Op.: 192–194 °C;

1H -NMR (DMSO): 10,28 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 7,51–7,49 (m, 1H), 7,27 (dd, 1H, J=7,0 Hz, 0,7 Hz), 7,18 (d, 2H, J=7,6 Hz), 7,09–7,02 (m, 2H), 6,86 (d, 2H, J=8,6 Hz), 6,80 (s, 4H), 5,20 (s, 2H), 4,28 (t, 2H, J=4,9 Hz), 3,50–3,35 (m, 4H), 3,0–2,85 (m,

2H), 2,20 (s, 3H), 1,80–1,60 (m, 5H), 1,40–1,30 (m, 1H);

IR: 3400, 3100, 2600, 1500, 1225 cm^{-1} ;

MS el m/z: 440 (M+);

5 CHN-elemzés a $C_{29}H_{32}N_2O_2 + 1 HCl$ összegképletre számolva.

87. példa

3-Metil-2-fenil-1-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzil]-1H-indol-5-ol (HCl)

Op.: 228–230 °C;

1H -NMR 10,1 (széles s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,55–7,45 (m, 5H), 7,10 (d, 1H, J=8,8 Hz), 6,85–6,80 (m, 5H), 6,61 (d, 1H, J=8,8 Hz), 5,15 (s, 2H), 4,25 (t, 2H, J=4,8 Hz), 3,47–3,35 (m, 4H), 2,96–2,87 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,75–1,65 (m, 5H), 1,31–1,28 (m, 1H);

MS el m/z: 440 (M+);

CHN-elemzés a $C_{29}H_{32}N_2O_2 + 1 HCl + 0,33 H_2O$ összegképletre számolva;

20 IR (KBr): 3200, 2500, 1450, 1200 cm^{-1} .

88. példa

4-(5-Metoxi-3-metil-1-[4-[2-(piperidin-1-il)-etoxi]-benzil]-1H-indol-2-il)-fenol

25 Op.: 87–90 °C;

1H -NMR (DMSO): 9,67 (s, 1H), 7,16 (d, 2H, J=8,6 Hz), 7,16 (1H takart), 6,98 (d, 1H, J=2,4 Hz), 6,85 (d, 2H, J=8,6 Hz), 6,73 (s, 4H), 6,69 (dd, 1H, J=8,8 Hz, 2,4 Hz), 5,13 (s, 2H), 3,94 (t, 2H, J=5,7 Hz), 3,76 (s, 3H), 2,63–2,50 (m, 2H), 2,43–2,31 (m, 4H), 2,15 (s, 3H), 1,49–1,40 (m, 4H), 1,39–1,25 (m, 2H);

IR (KBr): 3400 (széles), 2920, 1610, 1520 cm^{-1} ;

MS el m/z: 470;

30 CHN-elemzés a $C_{30}H_{34}N_2O_3 + 0,1 H_2O$ összegképletre számolva.

35

89. példa

2-(4-Metoxi-fenil)-3-metil-1-[4-[2-(piperidin-1-il)-etoxi]-benzil]-1H-indol-5-ol

40 Op.: 188–189 °C;

1H -NMR (DMSO): 8,70 (s, 1H), 7,27 (d, 2H, J=8,6 Hz), 7,06 (d, 1H, J=8,6 Hz), 7,02 (d, 2H, J=8,8 Hz), 6,81 (d, 1H, J=2,2 Hz), 6,73 (s, 4H), 6,58 (dd, 1H, J=8,8, 2,4 Hz), 5,10 (s, 2H), 3,93 (t, 2H, J=5,9 Hz), 3,79 (s, 3H), 2,56 (t, 2H, J=5,9 Hz), 2,41–2,32 (m, 4H), 2,10 (s, 3H), 1,47–1,41 (m, 4H), 1,34–1,31 (m, 2H);

MS el m/z: 470;

50 CHN-elemzés a $C_{30}H_{34}N_2O_3 + 0,1 H_2O$ összegképletre számolva.

90. példa

5-Metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-3-metil-1-[4-[2-(piperidin-1-il)-etoxi]-benzil]-1H-indol (HCl)

55 Op.: 188–191 °C;

1H -NMR (DMSO): 10,35 (széles s, 1H), 7,27 (d, 2H, J=8,8 Hz), 7,17 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,03 (d, 2H, J=8,6 Hz), 6,99 (d, 1H, J=2,5 Hz), 6,82–6,78 (m, 4H), 6,71 (dd, 1H, J=8,8 Hz, J=2,5 Hz), 5,17 (s, 2H), 4,31–4,22 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,76 (s, 3H),

60

3,43–3,36 (m, 4H), 2,97–2,83 (m, 2H), 2,16 (s, 3H),
1,80–1,59 (m, 5H), 1,41–1,26 (m, 1H);
IR (KBr): 2920, 1450, 1250 cm^{-1} ;
MS el m/z: 484 (M⁺);
CHN-elemzés a $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_3+1$ HCl összegképletre
számolva.

91. példa

1-[4-(2-Azepán-1-il-etoxi)-benzil]-5-metoxi-2-
(4-metoxi-fenil)-3-metil-1H-indol (HCl)

Op.: 161–163 °C;

¹H-NMR (DMSO): 10,65 (széles s, 1H), 7,27 (d, 2H,
J=8,8 Hz), 7,17 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,03 (d, 2H,
J=8,6 Hz), 6,99 (d, 1H, J=2,5 Hz), 6,82–6,77 (m,
4H), 6,71 (dd, 1H, J=8,8 Hz, J=2,5 Hz), 5,17 (s,
2H), 4,27 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,76 (s, 3H),
3,44–3,30 (m, 4H), 3,17 (m, 2H), 2,16 (s, 3H),
1,82–1,77 (m, 4H), 1,63–1,48 (m, 4H);

MS el m/z: 499 (M⁺);CHN-elemzés a $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_3+1$ HCl összegképletre
számolva.

92. példa

2-(4-Etoxi-fenil)-3-metil-1-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-
benzil]-1H-indol-5-ol

Op.: 173–175 °C;

¹H-NMR (DMSO): 8,69 (s, 1H), 7,25 (d, 2H, J=8,8 Hz),
7,04 (d, 1H, J=8,8 Hz), 6,99 (dd, 2H, J=6,8 Hz,
J=2,0 Hz), 6,80 (d, 1H, J=2,2 Hz), 6,73 (s, 4H), 6,59
(dd, 1H, J=8,5, J=2,2), 5,09 (s, 2H), 4,05 (q, 2H,
J=7,03 Hz), 3,93 (t, 2H, J=6,0 Hz), 2,62–2,56 (m,
2H), 2,41–2,36 (m, 4H), 2,09 (s, 3H), 1,45–1,41 (m,
4H), 1,38–1,30 (m, 5H);

MS el m/z: 484 (M⁺);CHN-elemzés a $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_3+0,25$ H₂O összegképlet
alapján.

93. példa

1-[4-(2-Azepán-1-il-etoxi)-benzil]-2-(4-etoxi-fenil)-3-
metil-1H-indol-5-ol

Op.: 133–135 °C;

¹H-NMR (DMSO): 8,69 (s, 1H), 7,25 (d, 2H,
J=8,8 Hz), 7,04 (d, 1H, J=8,8 Hz), 6,99 (dd, 2H,
J=6,8 Hz, J=2,0 Hz), 6,80 (d, 1H, J=2,2 Hz), 6,73
(s, 4H), 6,59 (dd, 1H, J=8,5 Hz, J=2,2 Hz), 5,09 (s,
2 H), 4,05 (q, 2H, J=7,03 Hz), 3,90 (t, 2H,
J=6,1 Hz), 2,75 (t, 2H, J=6,0 Hz), 2,62–2,58 (m,
4H), 2,09 (s, 3H), 1,58–1,44 (m, 8H), 1,33 (t, 3H,
J=7,0 Hz);

IR (KBr): 2930, 1470, 1250 cm^{-1} ;MS el m/z: 498 (M⁺);CHN-elemzés a $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_3$ összegképletre szá-
molva.

94. példa

4-[5-Fluor-3-metil-1-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-
benzil]-1H-indol-2-il]-fenol (HCl)

Op.: 223–225 °C;

¹H-NMR (DMSO): 10,30 (széles s, 1H), 7,27–7,23 (m,
2H), 7,17 (d, 2H, J=8,6 Hz), 6,88–6,79 (m, 7H),

5,20 (s, 2H), 4,28 (t, 2H, J=5,0 Hz), 3,42–3,35 (m,
4H), 3,00–2,85 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,78–1,70 (m,
4H), 1,67–1,59 (m, 1H), 1,40–1,26 (m, 1H);
MS el m/z: 458 (M⁺).

95. példa

1-[4-(2-Azepán-1-il-etoxi)-benzil]-3-metil-2-fenil-1H-
indol-5-ol (HCl)

Op.: 203–204 °C;

¹H-NMR (DMSO): 10,50 (széles s, 1H), 8,80 (s, 1H),
7,50–7,38 (m, 5H); 7,10 (d, 1H, J=8,8 Hz),
6,83–6,77 (m, 5H), 6,60 (d, 1H, J=6,6 Hz), 5,15 (s,
2H), 4,26 (t, 2H, J=5,2 Hz), 3,45–3,35 (m, 4H),
3,21–3,10 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,85–1,75 (m, 4H),
1,70–1,51 (m, 4 H);

MS el m/z: 454 (M⁺);CHN-elemzés a $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2+1$ HCl összegképletre
számolva.

96. példa

2-(4-Hidroxi-fenil)-3-metil-1-[4-(2-pirrolidin-1-il-
etoxi)-benzil]-1H-indol-5-ol

Op.: 105–110 °C;

CHN-elemzés a $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3+0,4$ H₂O összegképletre
számolva.

¹H-NMR (DMSO): 9,65 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,15 (d,
2H, J=8,6 Hz), 7,05 (d, 1H, J=8,6 Hz), 6,84 (d, 2H,
J=2H), 6,79 (d, 1H, J=2,4 Hz), 6,56 (dd, 1H, J=8,6,
2,2 Hz), 6,74 (s, 4H), 5,09 (s, 2H), 3,95 (t, 2H,
J=5,7 Hz), 3,39–3,23 (m, 4H), 2,80–2,75 (m, 2H),
2,09 (s, 3H), 1,67–1,64 (m, 4H);

IR (KBr): 3410 (széles), 1620, 1510 cm^{-1} ;

MS (EI) m/z: 442.

97. példa

1-[4-(2-Azepán-1-il-etoxi)-benzil]-2-(4-hidroxi-fenil)-
3-metil-1H-indol-5-ol (HCl)

Op.: 168–171 °C;

¹H-NMR (DMSO): 10,11 (széles s, 1H), 9,70 (s, 1H),
8,71 (s, 1H); 7,15 (d, 2H, J=8,6 Hz), 7,05 (d, 1H,
J=8,8 Hz), 6,85 (d, 2H, J=8,8 Hz), 6,80–6,77 (m,
5H), 6,56 (dd, 1H, J=8,8 Hz, 2,2 Hz), 5,11 (s, 2H),
4,26 (t, 2H, J=4,6 Hz), 3,48–3,30 (m, 4H),
3,22–3,08 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,83–1,76 (m, 4H),
1,67–1,48 (m, 4H);

IR (KBr): 3500 széles, 3250 széles, 2900, 1610;

MS FAB m/z: 471 (M+H⁺);CHN-elemzés a $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3+2,5$ H₂O+HCl összeg-
képletre számolva.

50

98. példa

A 97. példa vegyületének acetátsója

A 97. példa szerinti szabad bázisból acetonban
ecetsavval előállítva.

55 Op.: 174–178 °C.

99. példa

1-[4-(2-Azepán-1-il-etoxi)-benzil]-2-(4-hidroxi-fenil)-
3-metil-1H-indol-5-ol

60 Op.: 98–102 °C;

¹H-NMR (DMSO): 9,63 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,15–7,13 (m, 2H), 7,05 (d, 1H, J=5,5 Hz), 6,83 (dd, 2H, J=2,0 Hz, 6,6 Hz), 6,79 (d, 1H, J=2,2 Hz), 6,73 (s, 4H), 6,55 (dd, 1H, J=2,2 Hz, 8,6 Hz), 5,08 (s, 2H), 3,89 (t, 2H, J=5,7 Hz), 2,74 (t, 2H, J=5,4 Hz), 2,55 (széles, 4H), 2,08 (s, 3H), 1,55 (s, 2H), 1,46 (s, 8H);
IR: 3400, 2900; 1250 cm⁻¹;
MS el m/z: 484 (M+);
CHN-elemzés a C₃₁H₃₆N₂O₃+0,30 H₂O összegképletre számolva.

100. példa

2-(4-Hidroxi-fenil)-3-metil-1-[4-(2-dimetil-amino-1-il-etoxi)-benzil]-1H-indol-5-ol

Op.: 95–105 °C;

IR (KBr): 3400 széles, 2900, 1610 cm⁻¹;

MS el m/z: 416 (M+);

CHN-elemzés a C₂₆H₂₈N₂O₃+0,5 H₂O összegképletre számolva.

101. példa

2-(4-Hidroxi-fenil)-3-metil-1-[4-(2-dietil-amino-1-il-etoxi)-benzil]-1H-indol-5-ol

Op.: 100–107 °C;

CHN-elemzés a C₂₈H₃₂N₂O₃+0,25 H₂O összegképletre számolva;

¹H-NMR (DMSO): 9,64 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,14 (d, 2H, J=8,6 Hz), 7,05 (d, 1H, J=8,8 Hz), 6,84 (d, 2H, J=8,6 Hz), 6,79 (d, 1H, 2,2 Hz), 6,74 (s, 4H), 6,56 (dd, 1H, J=8,8, 2,4 Hz), 5,09 (s, 2H), 3,95–3,85 (m, 2H), 2,80–2,60 (m, 2H), 2,58–2,40 (m, 4H), 2,09 (s, 3H), 0,93 (t, 6H, J=7,0 Hz);

IR (KBr): 3410 (széles), 2950, 1610, 1510 cm⁻¹;

MS FAB: 445 ~ (M+H+).

102. példa

1-[4-(2-Dipropil-amino-etoxi)-benzil]-2-(4-hidroxi-fenil)-3-metil-1H-indol-5-ol

Op.: 83–86 °C;

¹H-NMR (DMSO): 9,64 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,14 (d, 2H, J=8,6), 7,04 (d, 1H, J=8,6 Hz), 6,83 (d, 2H, J=8,6 Hz), 6,78 (d, 1H, J=2,2 Hz), 6,72 (m, 4H), 6,55 (dd, 1H, J=2,4 Hz, 8,2 Hz), 5,08 (s, 2H), 3,88 (t, 2H, J=6,0 Hz), 2,80–2,63 (m, 2H), 2,59–2,45 (m, 4H), 2,10 (s, 3H), 1,41–1,30 (m, 4H), 0,79 (t, 6H, J=7,3 Hz);

IR: 3400, 2900, 1250;

MS FAB m/z: 473 [M+H+];

CHN a C₃₀H₃₆N₂O₃+0,20 H₂O összegképletre számolva.

103. példa

1-[4-(2-Dibutil-amino-etoxi)-benzil]-2-(4-hidroxi-fenil)-3-metil-1H-indol-5-ol

Hab;

¹H-NMR (DMSO): 9,63 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,15 (d, 2H, J=8,6 Hz), 7,05 (d, 1H, J=8,8 Hz), 6,83 (d, 2H, J=8,6 Hz), 6,79 (d, 1H, J=4,2 Hz), 6,78–6,71 (m, 4H), 6,55 (dd, 1H, J=8,6 Hz J=2,4 Hz), 5,10 (s, 2H), 3,88 (t, 2H, J=5,5 Hz), 2,68–2,62 (m, 2H),

2,42–2,34 (m, 4H), 2,08 (s, 3H), 1,38–1,19 (m, 8H), 0,82 (t, 6H, J=7,2 Hz);

IR (KBr): 3400, 1450 cm⁻¹;

MS el m/z: 501 (M+).

104. példa

1-[4-(2-Diizopropil-amino-etoxi)-benzil]-2-(4-hidroxi-fenil)-3-metil-1H-indol-5-ol

Op.: 96–102 °C;

¹H-NMR (DMSO): 9,64 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,14 (d, 2H, J=8,6 Hz), 7,04 (d, 1H, J=8,6 Hz), 6,83 (d, 2H, J=8,6 Hz), 6,79 (d, 1H, J=2,4 Hz), 6,77–6,69 (m, 4H), 6,56 (dd, 1H, J=8,6 Hz, 2,2 Hz), 5,08 (s, 2H), 3,75 (t, 2H, J=7,0 Hz), 3,01–2,92 (m, 2H), 2,67 (t, 2H, J=7,0 Hz), 2,09 (s, 3H), 0,93 (d, 12H, 6,6 Hz);

IR (KBr): 3400 (széles), 2940, 1620 cm⁻¹;

MS FAB m/z: 473 (M+H+);

CHN C₃₀H₃₆N₂O₃+0,5 H₂O összegképletre számolva.

105. példa

1-[4-[2-Butil-metil-amino]-etoxi]-benzil]-2-(4-hidroxi-fenil)-3-metil-1H-indol-5-ol

Op.: 102–107 °C;

¹H-NMR (DMSO): 9,60 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,14 (d, 2H, J=8,4 Hz), 7,04 (d, 1H, J=8,6 Hz), 6,82 (d, 2H, J=8,8 Hz), 6,78 (d, 1H, J=2,3 Hz), 6,73 (s, 4H), 6,55 (dd, 1H, J=8,8 Hz, J=2,4 Hz), 5,08 (s, 2H), 3,92 (t, 2H, J=6,0 Hz), 2,64–2,59 (m, 2H), 2,38–2,29 (m, 2H), 2,20 (széles s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,40–1,31 (m, 2H), 1,25–1,19 (m, 2H), 0,83 (t, 3H, 7,2 Hz);

IR (KBr): 3420, 1460, 1230 cm⁻¹;

MS el m/z: 638 (M+).

108. példa

35 2-(4-Hidroxi-fenil)-3-metil-1-[4-[2-(2-metil-piperidin-1-il)-etoxi]-benzil]-1H-indol-5-ol

Op.: 121–123 °C;

¹H-NMR (DMSO): 9,65 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,14 (d, 2H, J=8,6 Hz), 7,04 (d, 1H, J=8,8 Hz), 6,84 (d, 2H, J=8,6 Hz), 6,79 (d, 1H, J=2,0 Hz), 6,74 (s, 4H), 6,56 (dd, 1H, J=8,8 Hz, 2,4 Hz), 5,09 (s, 2H), 3,97–3,86 (m, 2H), 2,95–2,73 (m, 2H), 2,62–2,53 (m, 1H), 2,36–2,14 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,61–1,30 (m, 4H), 1,28–1,09 (m, 2H), 0,98 (d, 3H, J=5,1 Hz);

IR (KBr): 3400, 2920, 2850, 1610 cm⁻¹;

CHN-elemzés a C₃₀H₃₄N₂O₃+0,25 H₂O összegképletre számolva.

109. példa

50 2-(4-Hidroxi-fenil)-3-metil-1-[4-[2-(3-metil-piperidin-1-il)-etoxi]-benzil]-1H-indol-5-ol

Op.: 121–123 °C;

¹H-NMR (DMSO): 9,64 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,14 (dd, 2H, J=8,3 Hz, 1,4 Hz), 7,04 (dd, 1H, J=8,6 Hz, 1,2 Hz), 6,84 (dd, 2H, J=8,6 Hz, 1,7 Hz), 6,79 (s, 1H), 6,79 (s, 4H), 6,56 (d, 1H, J=8,6 Hz), 5,08 (s, 2H), 3,94 (t, 2H, J=5,0 Hz), 2,86–2,71 (m, 2H), 2,63–2,50 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,92–1,79 (m, 2H), 1,63–1,35 (m, 5H), 0,79 (d, 3H, J=5,2 Hz);

IR (KBr): 3400, 2910, 1625 cm⁻¹;

CHN-elemzés a $C_{30}H_{34}N_2O_3+0,25 H_2O$ összegképletre számolva.

110. példa

2-(4-Hidroxi-fenil)-3-metil-1-[4-[2-(4-metil-piperidin-1-il)-etoxil]-benzil]-1H-indol-5-ol (HCl) 5

Op.: 154–162 °C;

1H -NMR (DMSO): 10,00 (széles s, 1H), 9,71 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,15 (d, 2H, J=8,6 Hz), 7,05 (d, 1H, J=8,6 Hz), 6,85 (d, 2H, J=8,6 Hz), 6,83–6,77 (m, 4H), 6,57 (dd, 1H, J=8,6 Hz, 2,2 Hz), 5,11 (s, 2H), 4,27 (t, 2H, J=4,8 Hz), 3,51–3,35 (m, 4H), 3,01–2,87 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,74 (d, 2H, J=13,4 Hz), 1,61–1,37 (m, 4H), 0,88 (d, 3H, J=6,4 Hz);

IR (KBr): 3410, 2910, 1620 cm^{-1} ;

MS el m/z: 470 (M+H+);

CHN-elemzés a $C_{30}H_{34}N_2O_3+HCl+2 H_2O$ összegképletre számolva.

111. példa

1-[4-[2-(3,3-Dimetil-piperidin-1-il)-etoxil]-benzil]-2-[4-hidroxi-fenil]-3-metil-1H-indol-5-ol

Op.: 100 °C;

1H -NMR (DMSO): 9,65 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,15 (d, 2H, J=8,6 Hz), 7,05 (d, 1H, J=8,8 Hz), 6,84 (d, 2H, J=8,6 Hz), 6,79 (d, 1H, J=2,4 Hz), 6,74 (s, 4H), 6,56 (dd, 1H, J=8,8, 2,4 Hz), 5,09 (s, 2H), 3,93 (t, 2H, J=5,7 Hz), 2,60–2,50 (m, 2H), 2,37–2,25 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 2,10–1,99 (m, 2H), 1,46 (t, 2H, J=5,9 Hz), 1,13 (t, 2H, J=6,4 Hz), 0,86 (s, 6H);

MS el m/z: 484;

112. példa

1-[4-[2-((cisz)-2,6-Dimetil-piperidin-1-il)-etoxil]-benzil]-2-(4-hidroxi-fenil)-3-metil-1H-indol-5-ol

Op.: 114–121 °C;

1H -NMR (DMSO): 9,62 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,11 (d, 2H, J=8,6 Hz), 7,01 (d, 1H, J=8,6 Hz), 6,81 (d, 2H, J=8,8 Hz), 6,76 (d, 1H, J=2,2 Hz), 6,72–6,66 (m, 4H), 6,53 (dd, 1H, J=8,6 Hz, 2,2 Hz), 5,06 (s, 2H), 3,86–3,72 (m, 2H), 2,86–2,76 (m, 2H), 2,43–2,35 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,78–1,59 (m, 3H), 1,29–1,17 (m, 1H), 1,12–0,92 (m, 8H);

IR (KBr): 3400 (széles), 2920, 1630 cm^{-1} ;

MS FAB m/z 485 (M+H+);

CHN-elemzés a $C_{31}H_{36}N_2O_3+0,1$ aceton+0,75 H_2O összegképletre számolva.

113. példa

2-(4-Hidroxi-fenil)-1-[4-[2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-etoxil]-benzil]-3-metil-1H-indol-5-ol

Op.: 80–90 °C;

1H -NMR (DMSO): 9,66 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,15 (d, 2H, J=7,6 Hz), 7,04 (d, 1H, J=8,8 Hz), 6,84 (dd, 2H, J=2,0 Hz, 6,6 Hz), 6,78 (d, 1H, 2,2 Hz), 6,73 (s, 4H), 6,55 (dd, 1H, J=2,2 Hz, 8,6 Hz), 5,09 (s, 2H), 4,50 (d, 1H, J=4,2 Hz), 3,92 (t, 2H, J=5,8 Hz), 3,40 (m, 2H), 2,72 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,15–2,05 (m, 1H), 1,75–1,63 (m, 2H), 1,42–1,28 (m, 2H);

IR (KBr): 3400, 2900, 1250 cm^{-1} ;

MS el m/z: 472 (M+);

CHN-elemzés a $C_{29}H_{32}N_2O_4+0,11 CH_2Cl_2$ összegképletre számolva.

114. példa

(1S,4R)-1-[4-[2-(2-Aza-biciklo[2.2.1]hept-2-il)-etoxil]-benzil]-2-(4-hidroxi-fenil)-3-metil-1H-indol-5-ol

10 Op.: 125–130 °C;

1H -NMR (DMSO): 9,65 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,13 (d, 2H, J=8,6 Hz), 7,04 (d, 1H, J=8,5 Hz), 6,83 (dd, 2H, J=2,0 Hz, 6,6 Hz), 6,78 (d, 1H, J=2,2 Hz), 6,73 (s, 4H), 6,55 (dd, 1H, J=2,2 Hz, 8,6 Hz), 5,08 (s, 2H), 3,95–3,8 (m, 2H), 2,90–2,70 (3H), 2,30–2,20 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,70–1,60 (m, 1H), 1,60–1,30 (m, 4H), 1,25–1,15 (m, 2H);

IR (KBr): 3400, 2950, 1500 cm^{-1} ;

MS (+) FAB m/z: 469 [M+H+];

20 CHN-elemzés a $C_{30}H_{32}N_2O_3+0,34 EtOAc$ összegképletre számolva.

115. példa

2-(4-Hidroxi-fenil)-3-metil-1-[4-[2-(1,3,3-trimetil-6-aza-biciklo[3.2.1]jokt-6-il)-etoxil]-benzil]-1H-indol-5-ol

25 Op.: 98–100 °C.

1H -NMR (DMSO): 9,64 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,14 (d, 2H, J=8,6 Hz), 7,05 (d, 1H, J=8,6 Hz), 6,84 (d, 2H, J=8,6 Hz), 6,79 (d, 1H, J=2,4 Hz), 6,75–6,69 (m, 4H), 6,56 (dd, 1H, J=8,6 Hz, 2,4 Hz), 5,08 (s, 2H), 3,83 (t, 2H, J=5,9 Hz), 3,12–3,07 (m, 1H), 2,94–2,87 (m, 1H), 2,85 (d, 1H, J=9,2 Hz), 2,78–2,70 (m, 1H), 2,17 (d, 1H, J=9,2 Hz), 2,09 (s, 3H), 1,55–1,42 (m, 2H), 1,29 (q, 2H, J=13,6 Hz), 1,14 (s, 3H), 1,11–1,02 (m, 2H), 0,96 (s, 3H), 0,82 (s, 3H);

IR (KBr): 3400 (széles), 2940, 2900, 1630 cm^{-1} ;

MS ESI m/z: 525 (M+H+);

40 CHN-elemzés a $C_{34}H_{40}N_2O_3+0,5 H_2O$ összegképletre számolva.

116. példa

2-(4-Fluor-fenil)-3-metil-1-[4-(2-piperidin-1-il-etoxil)-benzil]-1H-indol-5-ol (HCl)

45 Op.: 201–203 °C;

1H -NMR (DMSO): 10,22 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,45–7,35 (m, 2H), 7,34–7,25 (m, 2H), 7,11 (d, 1H, J=8,6 Hz), 6,90–6,70 (m, 5H), 6,61 (dd, 1H, J=2,4 Hz, 8,8 Hz), 5,15 (s, 2H), 4,27 (t, 2H, 4,8 Hz), 3,50–3,34 (m, 4H), 3,0–2,85 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,80 (m, 5H), 1,40–1,25 (m, 1H);

MS el m/z: 458 (M+);

55 CHN-elemzés a $C_{29}H_{31}FN_2O_2+1 HCl$ összegképletre számolva.

117. példa

1-[4-(2-Azepán-1-il-etoxil)-benzil]-2-(4-fluor-fenil)-3-metil-1H-indol-5-ol

60 Op. 181–184 °C;

¹H-NMR (DMSO): 10,68 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,50–7,36 (m, 2H), 7,34–7,26 (m, 2H), 7,12 (d, 1H, J=8,8 Hz), 6,86–6,73 (m, 5H), 6,63 (dd: 1H, J=2,2 Hz, 8,5 Hz), 5,13 (s, 2H), 4,29 (t, 2H, J=5,2 Hz), 3,50–3,30 (m, 4H), 3,20–3,08 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,90–1,70 (m, 4H), 1,68–1,45 (m, 4H);
IR (KBr): 3500, 3100, 2910, 1450, 1250 cm⁻¹;
MS el m/z: 472 (M+);
CHN a C₃₀H₃₃FN₂O₂+1 HCl összegképletre számolva.

118. példa

2-(3-Metoxi-4-hidroxi-fenil)-3-metil-1-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzil]-1H-indol-5-ol (HCl)

Op.: 161–163 °C;

¹H-NMR (DMSO): 10,12 (széles s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,05 (d, 1H, J=8,5 Hz), 6,85–6,79 (m, 8H), 6,57 (dd, 1H, J=8,5 Hz, J=2,2 Hz), 5,13 (s, 2H), 4,27 (t, 2H, J=5,0 Hz), 3,64 (s, 3H), 3,44–3,37 (m, 4H), 2,93–2,85 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,80–1,60 (m, 5H), 1,40–1,25 (m, 1H);

MS el m/z: 486 (M+);

CHN a C₃₀H₃₄N₂O₄+1 HCl+1 H₂O összegképletre számolva.IR (KBr): 3190, 1470, 1230 cm⁻¹.

119. példa

2-Benzo[1,3]dioxol-5-il-3-metil-1-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzil]-1H-indol-5-ol (HCl)

Op.: 122–125 °C;

¹H-NMR (DMSO): 9,80 (széles s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,07 (d, 1H, J=8,7 Hz), 7,02 (d, 1H, J=8,0 Hz), 6,89 (d, 1H, J=1,7 Hz), 6,80–6,75 (m, 6H), 6,58 (dd, 1H, J=6,4 Hz, J=2,2 Hz), 6,06 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 4,30–4,19 (m, 2H), 3,51–3,30 (m, 4H), 2,99–2,85 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,81–1,59 (m, 5H), 1,41–1,26 (m, 1H);

MS el m/z: 484 (M+);

CHN-elemzés a C₃₀H₃₂N₂O₄+0,26 H₂O összegképletre számolva.

120. példa

2-(4-izopropoxi-fenil)-3-metil-1-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzil]-1H-indol-5-ol (HCl)

Op.: 120–125 °C;

¹H-NMR (DMSO): 10,18 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,25 (d, 2H, J=8,6 Hz), 7,04 (d, 1H, J=8,8 Hz), 6,99 (d, 2H, J=8,8 Hz), 6,82–6,80 (m, 5H), 6,59 (dd, 1H, J=2,2 Hz, 8,6 Hz), 5,12 (s, 2H), 4,67–4,61 (m, 1H), 4,27 (t, 2H, J=4,8 Hz), 3,50–3,35 (m, 4H), 3,0–2,85 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,80–1,60 (m, 5H), 1,40–1,25 (m, 7H);

IR (KBr): 3400, 3000, 1500, 1250 cm⁻¹;

MS el m/z: 498 (M+);

CHN-elemzés a C₃₂H₃₈N₂O₃+1,0 HCl+0,70 H₂O összegképletre számolva.

121. példa

1-[4-(2-Azepán-1-il-etoxi)-benzil]-2-(4-izopropoxi-fenil)-3-metil-1H-indol-5-ol (HCl)

Op.: 120–125 °C;

¹H-NMR (DMSO): 10,36 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,26–7,23 (m, 2H), 7,05 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,01–6,98 (m, 2H), 6,85–6,75 (m, 5H), 6,57 (dd, 1H, J=2,2 Hz, 8,6 Hz), 5,12 (s, 2H), 4,67–4,61 (m, 1H), 4,27 (t, 2H, J=4,8 Hz), 3,50–3,30 (m, 4H), 3,20–3,10 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,85–1,75 (m, 4H), 1,65–1,50 (m, 4H), 1,27 (d, 6H, J=6,1 Hz);

IR (KBr): 3400, 1500, 1250 cm⁻¹;

10 MS el m/z: 512 (M+);

CHN-elemzés a C₃₃H₄₀N₂O₃+1,0 HCl+0,5 H₂O összegképletre számolva.

122. példa

2-(4-Ciklopentil-oxi-fenil)-3-metil-1-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzil]-1H-indol-5-ol

Op.: 121–135 °C;

¹H-NMR (DMSO): 9,80 (széles s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,24 (d, 2H, J=8,8 Hz), 7,05 (d, 1H, J=8,8 Hz), 6,98 (d, 2H, J=8,8 Hz), 6,83 6,78 (m, 5H), 6,57 (dd, 1H, J=8,8 Hz, 2,4 Hz), 5,13 (s, 2H), 4,86–4,82 (m, 1H), 4,25 (t, 2H, J=4,8 Hz), 3,50–3,38 (m, 4H), 2,92 (q, 2H, J=8,8 Hz), 2,11 (s, 3H), 1,98–1,85 (m, 2H), 1,81–1,56 (m, 11H), 1,41–1,29 (m, 1H);

IR (KBr): 3400, 2920, 1620 cm⁻¹;

MS el m/z: 524 (M+);

CHN-elemzés a C₃₄H₄₀N₂O₃+0,5 H₂O összegképletre számolva.

123. példa

3-Metil-1-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzil]-2-(4-trifluor-metil-fenil)-1H-indol-5-ol

Op.: 174 °C;

¹H-NMR (DMSO): 8,8 (s, 1H), 7,82 (d, 2H, J=8,1 Hz), 7,59 (d, 2H, J=7,9 Hz), 7,17 (d, 1H, J=8,6 Hz), 6,86 (d, 1H, J=2,4 Hz), 6,75–6,68 (m, 4H), 6,65 (dd, 1H, J=8,8 Hz, 2,4 Hz), 5,16 (s, 2H), 3,93 (t, 2H, J=5,7 Hz), 2,62–2,56 (m, 2H), 2,42–2,32 (m, 4H), 2,15 (s, 3H), 1,48–1,40 (m, 4H), 1,39–1,29 (m, 2H);

IR (KBr): 3410, 2910, 2850, 1620 cm⁻¹;

MS el m/z: 508 (M+);

CHN-elemzés a C₃₀H₃₁F₃N₂O₂+0,25 H₂O összegképletre számolva.

124. példa

3-Metil-1-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzil]-2-p-tolil-1H-indol-5-ol

50 Op.: 162–164 °C;

¹H-NMR (DMSO): 8,70 (s, 1H), 7,28–7,24 (m, 4H), 7,07 (d, 1H, J=8,4 Hz), 6,81 (d, 1H, J=2,2 Hz), 6,73 (s, 4H), 6,58 (dd, 1H, J=2,4 Hz, 8,8 Hz), 5,11 (s, 2H), 3,92 (t, 2H, J=5,9 Hz), 2,55 (t, 2H, J=5,9 Hz), 2,45–2,30 (m, 7H), 2,10 (s, 3H), 1,50–1,40 (m, 4H), 1,48–1,35 (m, 2H);

IR (KBr): 3400, 2900, 1200;

MS el m/z: 454 (M+);

CHN-elemzés a C₃₀H₃₂N₂O₂ összegképletre számolva.

125. példa
 2-(4-Klór-fenil)-3-metil-1-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzil]-1H-indol-5-ol (HCl)
 Op.: 161–164 °C;
¹H-NMR (DMSO): 10,12 (széles s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,53 (d, 2H, J=8,3 Hz), 7,36 (d, 2H, J=8,8 Hz), 7,12 (d, 1H, J=8,8 Hz), 6,85–6,75 (m, 5H), 6,63 (dd, 1H, J=8,8 Hz, J=2,4 Hz), 5,14 (s, 2H), 4,29–4,22 (m, 2H), 3,45–3,36 (m, 4H), 2,97–2,84 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,83–1,61 (m, 5H), 1,37–1,25 (m, 1H);
 MS el m/z: 475 (M+);
 CHN-elemzés a C₂₉H₃₁ClN₂O₂+HCl+0,25 H₂O összegképletre számolva.

126. példa
 2-(2,4-Dimetoxi-fenil)-3-metil-1-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzil]-1H-indol-5-ol
 Op.: 85–92 °C;
¹H-NMR (DMSO): 8,62 (s, 1H), 7,10 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,01 (d, 1H, J=8,6 Hz), 6,80–6,70 (m, 5H), 6,69 (d, 1H, 2,2 Hz), 6,59 (dd, 1H, J=2,4 Hz, 8,5 Hz), 6,52 (dd, 1H, J=2,4 Hz, 8,8 Hz), 5,02 (d, 1H, J=6,5 Hz), 4,83 (d, 1H, J=6,3 Hz), 4,0–3,90 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 2,65–2,50 (m, 2H), 2,45–2,30 (m, 4H), 2,0 (s, 3H), 1,55–1,40 (m, 4H), 1,39–1,30 (m, 2H);
 IR (KBr): 3400, 2900, 1520, 1250;
 MS el m/z: 500 (M+);
 CHN a C₃₁H₃₆N₂O₄+0,05 CH₂Cl₂ összegképletre számolva.

127. példa
 2-(3-Hidroxi-fenil)-3-metil-1-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzil]-1H-indol-5-ol
 Op.: 115–118 °C;
¹H-NMR (DMSO): 9,57 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,27–7,23 (t, 1H, J=8,1 Hz), 7,06–7,04 (d, 1H, J=8,8 Hz), 6,81–6,74 (m, 8H), 6,59–6,56 (dd, 1H, J=2,3 Hz, J=6,3 Hz), 5,12 (s, 2H), 3,94–3,91 (t, 2H, J=5,9 Hz), 2,57–2,54 (t, 2H, J=5,8 Hz), 2,36 (s, 4H), 2,11 (s, 3H), 1,45–1,41 (m, 4H), 1,34–1,33 (m, 2H);
 IR (KBr): 3400, 2900 cm⁻¹;
 MS el m/z: 456 (M+);
 CHN-elemzés a C₂₉H₃₂N₂O₃+1,0 H₂O összegképletre számolva.

128. példa
 1-[4-(2-Azepán-1-il-etoxi)-benzil]-2-(3-hidroxi-fenil)-3-metil-1H-indol-5-ol
 Op.: 94–97 °C;
¹H-NMR (DMSO): 9,58 (s, t H), 8,71 (s, 1H), 7,27–7,23 (t, 1H, J=7,9 Hz), 7,07–7,04 (d, 1H, J=8,7 Hz), 6,81–6,74 (m, 8H), 6,59–6,56 (dd, 1H, J=2,4 Hz, J=6,3 Hz), 5,12 (s, 2H), 3,9 (m, 2H), 2,80 (s, 2H), 2,65 (s, 4H), 2,11 (s, 3H), 1,54–1,50 (m, 8H);
 IR: 3400, 2900 cm⁻¹;
 MS el m/z: 470 (M+);
 CHN-elemzés a C₃₀H₃₄N₂O₃+0,75 H₂O+0,23 etil-acetát összegképletre számolva.

129. példa
 2-(3-Fluor-4-hidroxi-fenil)-3-metil-1-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzil]-1H-indol-5-ol
 Op.: 117–119 °C;
¹H-NMR (DMSO): 10,1 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,10–6,95 (m, 4H), 6,80 (d, 1H, J=2,2 Hz), 6,74 (s, 4H), 6,59 (dd, 1H, J=2,2 Hz, 8,5 Hz), 5,1 (s, 2H), 3,93 (t, 2H, J=5,9 Hz), 2,56 (t, 2H, J=5,8 Hz), 2,44–2,30 (m, 4H), 2,10 (s, 3H), 1,45–1,40 (m, 4H), 1,36–1,32 (m, 2H);
 MS el m/z: 475 (M+);
 CHN-elemzés a C₂₉H₃₁FN₂O₃ összegképletre számolva.








130. példa
 2-(3-Fluor-4-hidroxi-fenil)-3-metil-1-[4-(azepán-1-il-etoxi)-benzil]-1H-indol-5-ol
 Op.: 88–91 °C;
¹H-NMR (DMSO): 10,10 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,12–6,94 (m, 4H), 6,80 (d, 1H, J=2,2 Hz), 6,74 (s, 4H), 6,58 (dd, 1H, J=2,2 Hz, 8,5 Hz), 5,10 (s, 2H), 3,91 (t, 2H, J=5,9 Hz), 2,76 (t, 2H, J=5,9), 2,62–2,60 (m, 4H), 2,10 (s, 3H), 1,70–1,40 (m, 8H);
 MS el m/z: 488 (M+);
 CHN-elemzés a C₃₀H₃₃FN₂O₃ összegképletre számolva.

131. példa
 2-(3-Metoxi-fenil)-3-metil-1-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzil]-1H-indol-5-ol
 Op.: 120–123 °C;
¹H-NMR (DMSO): 8,76 (s, 1H), 7,42–7,46 (t, 1H, J=7,9 Hz), 7,12–7,09 (d, 1H, J=8,7 Hz), 6,99–6,92 (m, 2H), 6,86–6,83 (m, 2H), 6,76 (s, 4H), 6,63–6,60 (dd, 1H, J=2,1 Hz, J=6,5 Hz), 5,14 (s, 2H), 3,96–3,92 (t, 2H, J=5,9 Hz), 3,70 (s, 3H), 2,59–2,55 (t, 2H, J=5,9 Hz), 2,37 (s, 4H), 2,14 (s, 3H), 1,49–1,44 (m, 4H), 1,35–1,34 (m, 2H);
 IR 3400, 2950, 1600 cm⁻¹;
 MS el m/z: 471 (M+);
 CHN-elemzés a C₃₀H₃₄N₂O₃ összegképletre számolva.

132. példa
 3-Metil-1-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzil]-2-(4-trifluor-metoxi-fenil)-1H-indol-5-ol
 Op.: 122–125 °C;
¹H-NMR (DMSO): 8,80 (s, 1H), 7,51–7,45 (m, 4H), 7,17–7,14 (d, 1H, J=8,7 Hz), 6,85–6,84 (d, 1H, J=2,0 Hz), 6,75–6,69 (m, 4H), 6,66–6,62 (m, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,95–3,92 (t, 2H, J=5,8 Hz), 2,59–2,55 (t, 2H, J=5,6 Hz), 2,49–2,38 (m, 4H), 2,13 (s, 3H), 1,47–1,44 (m, 4H), 1,36–1,34 (d, 2H, J=4,8 Hz);
 IR: 3400, 2900, 1600 cm⁻¹;
 MS el m/z: 525 (M+);
 CHN a C₃₀H₃₁F₃N₂O₃+0,25 H₂O összegképletre számolva.

Az indolrész 3. helyzetében klóratommal, etil- vagy cianocsoporttal szubsztituált vegyületek – melyek a (XIV) általános képletbe foglalhatók – szintézise és fizikai állandói

8. táblázat
(XIV) képletű vegyületek

A példa száma	X	Q	Z
133.	Cl	H	
134.	Cl	H	
135.	Cl	H	
136.	Cl	CH ₃	
137.	Et	H	
138.	CN	H	
139.	CN	H	

A 133–136. példák szerinti 3-klóranalógok szintézise

(A védett 3-klór-indol-származékok szintézisét a 14. reakcióvázlat, a védett 3-ciano-indol-származékok szintézisét a 15. reakcióvázlat mutatja.)

140. példa

Hidrazon előállítása

50 g (233,4 mmol) 4-benzil-oxi-fenil-hidrazint (CAS No. [51145–58–5]) 63 g (280,0 mmol) 4-benzil-oxi-acetofenonnal (CAS [54696–OS–8]) 800 ml tiszta etanolban elkeverünk. Az elegyhez katalitikus mennyiségű (5 csepp) ecetsavat adunk, majd a reakcióelegyet 2,5 órán át visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk. A refluxolás során a kondenzációterméke szilárd anyagként elkülönül a forró oldatból. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, a terméket vákuumszűréssel világossárga szilárd anyag formájában elkülönítjük (85 g, 86%).

Op.: 165–174 °C;

¹H-NMR (DMSO): 8,91 (s, 1H), 7,68 (d, 2H, J=8,8 Hz), 7,48–7,32 (m, 10H), 7,12 (d, 2H, J=9 Hz), 7,00 (d, 2H, J=8,8 Hz), 6,88 (d, 2H, J=9,0 Hz), 5,11 (s, 2H), 5,01 (s, 2H), 2,17 (s, 3H);

5 MS el m/z: 422 (M+).

141. példa

5-Benzil-oxi-2-(4-benzil-oxi-fenil)-1H-indol előállítása hűtjük hidrazonból

10 Egy lombikba bemérünk 10,0 g (23,7 mmol) N-(4-benzil-oxi-fenil)-N'-[1-(4-benzil-oxi-fenil)-hidrazont (140. példa vegyülete), 8,06 g (59,17 mmol) cink-kloridot és 70 ml ecetsavat. A reakcióelegyet legfeljebb 20 percig 105 °C-on tartjuk. A hevítés ideje alatt a reakció lefutását vékonyréteg-kromatográfiával követjük (a kiindulási anyag eltűnéséig). A reakció előrehaladását az is mutatja, hogy hevítés közben a termék szilárd formában elkülönül az oldatból. Ezután a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, miközben további anyagkiválás észlelhető. A reakcióelegyet 100 ml étert és 200 ml vizet tartalmazó választótölcsérbe öntjük és az elegyet alaposan összerázzuk. Az oldhatatlan maradék az éteres fázisban maradt, s ezt vákuumszűréssel elkülönítettük és további tisztítás céljából éterrel eldörzsöltük. 4,4 g (46%) világosszürke szilárd anyagot kaptunk.

Op.: 202–204 °C;

1H-NMR (DMSO): 11,24 (s, 1H), 7,73 (d, 2H, J=8,8 Hz), 7,48–7,41 (m, 4H), 7,45–7,27 (m, 6H), 7,25 (d, 1H, J=8,6 Hz), 7,12–7,04 (m, 3H), 6,77 (dd, 1H, J=2,4 Hz, 8,6 Hz), 6,65 (d, 1H, J=1,5 Hz), 5,14 (s, 2H), 5,08 (s, 2H);

30 IR: 3420, 3000, 1625 cm⁻¹;

MS el m/z: 405 (M+);

35 CHN-elemzés a C₂₈H₂₃NO₂+0,40 H₂O összegképletre számolva.

142. példa

5-Benzil-oxi-3-klór-2-(4-benzil-oxi-fenil)-1H-indol előállítása a megfelelő indol klórozásával

40 Egy lombikba bemérünk 8,0 g (20,0 mmol) 5-benzil-oxi-2-(4-benzil-oxi-fenil)-1H-indolt (141. példa vegyülete) és 50 ml diklór-metánt. Az elegyet 0 °C-ra hűtjük és 2,9 g (22 mmol) N-klór-szukcinimidet adunk hozzá. A reakcióelegyet 20 percig 0 °C-on keverjük, majd 10%-os nátrium-szulfid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáttal vízmentesítjük és bepároljuk.

Op.: 157–160 °C;

50 ¹H-NMR (DMSO): 11,5 (s, 1H), 7,80 (d, 2H, J=7,0 Hz), 7,42–7,28 (m, 11H), 7,17 (d, 2H, J=8,7 Hz), 7,01 (d, t H, J=2,2 Hz), 6,88 (dd, 1H, J=8,8 Hz, J=2,4 Hz), 5,17 (s, 2H), 5,13 (s, 2H);

MS el m/z: 439 (M+).

55

143. példa

5-Benzil-oxi-3-klór-2-(2-metil-4-benzil-oxi-fenil)-1H-indol

60 A vegyületet az előző (142.) példában leírtakkal analóg módon állítjuk elő.

¹H-NMR (DMSO): 11,34 (s, 1H), 7,48–7,44 (m, 4H), 7,42–7,24 (m, 8H), 7,02 (dd, 2H, J=9,3 Hz, J=2,4 Hz), 6,95 (dd, 1H, J=8,4 Hz, J=2,6 Hz), 6,88 (dd, 1H, J=8,8 Hz, J=2,4 Hz), 5,16 (s, 2H), 5,14 (s, 2H), 2,23 (s, 3H);
MS el m/z: 453 (M+).

144. példa

4-[5-Benzil-oxi-2-(4-benzil-oxi-fenil)-3-klór-indol-1-il-metil]-fenoxi]-ecetsav-etil-észter előállítás a megfelelő indol alkilezésével

A vegyületet a 3-metil-indol-ecetsav-etil-észtereknél vázolt 3. módszerrel analóg módon állítottuk elő.

Op.: 90–94 °C;

¹H-NMR (DMSO): 7,45 (d, 4H, J=7,8 Hz), 7,41–7,26 (m, 9H), 7,14 (d, 2H, J=8,7 Hz), 7,04 (d, 1H, J=2,4 Hz), 6,91 (dd, 1H, J=9,0 Hz, J=2,5 Hz), 6,80–6,74 (m, 4H), 5,24 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 5,14 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,12 (q, 2H, J=7,2 Hz), 1,16 (t, 3H, J=7,5 Hz);

MS el m/z: 631 (M+).

145. példa

2-[4-[5-Benzil-oxi-2-[4-benzil-oxi-fenil]-3-klór-indol-1-il-metil]-fenoxi]-etanol előállítás a 144. példa vegyületének redukálásával

A vegyületet a 3-metil-indoloknál vázolt 4. módszerrel analóg módon állítottuk elő, és minden tisztítás vagy jellemzés nélkül, úgy amint volt, felhasználtuk a következő lépéshez.

146. példa

Benzil-oxi-2-(4-benzil-oxi-fenil)-1-[4-(2-bróm-etoxi)-benzil]-3-klór-1H-indol előállítás a 145. példa vegyületének brómozásával

A vegyületet a 3-metil-indoloknál vázolt 5. módszerrel analóg módon állítottuk elő.

Op.: 155–158 °C;

¹H-NMR (DMSO): 7,45 (d, 4H, J=7,8 Hz), 7,41–7,25 (m, 9H), 7,14 (d, 2H, J=8,7 Hz), 7,04 (d, 1H, J=2,4 Hz), 6,91 (dd, 1H, J=9,0 Hz, J=2,5 Hz), 6,74 (s, 4H), 5,24 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 5,14 (s, 2H), 4,20 (t, 2H, J=5,3 Hz), 3,74 (t, 2H, J=5,3 Hz);

MS el m/z: 651 (M+).

147. példa

5-Benzil-oxi-2-(4-benzil-oxi-fenil)-3-klór-1-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzil]-1H-indol előállítás a 146. példa vegyületéből piperidinnel

A vegyületet a 3-metil-indoloknál vázolt 6. módszerrel analóg módon, piperidin alkalmazásával állítottuk elő.

Op. 96–98 °C;

¹H-NMR (DMSO): 7,45 (d, 4H, J=7,8 Hz), 7,40–7,30 (m, 9H), 7,14 (d, 2H, J=8,7 Hz), 7,04 (d, 1H, J=2,4 Hz), 6,91 (dd, 1H, J=9,0 Hz, J=2,5 Hz), 6,74 (s, 4H), 5,24 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 5,14 (s, 2H), 3,93 (t, 2H, J=6,0 Hz), 2,56 (t, 2H, J=6,0 Hz), 2,41–2,32 (m, 4H), 1,48–1,39 (m, 4H), 1,38–1,31 (m, 2H).

148. példa

5-Benzil-oxi-2-(4-benzil-oxi-fenil)-3-klór-1-[4-(2-azepán-1-il-etoxi)-benzil]-1H-indol

A vegyületet a fentiek szerint állítjuk elő, azzal a különbséggel, hogy aminként hexametilén-amint alkalmazunk.

Op.: 94–97 °C;

¹H-NMR (DMSO): 7,45 (d, 4H, J=7,8 Hz), 7,42–7,30 (m, 9H), 7,14 (d, 2H, J=8,7 Hz), 7,04 (d, 1H, J=2,4 Hz), 6,91 (dd, 1H, J=9,0 Hz, J=2,5 Hz), 6,74 (s, 4H), 5,24 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 5,14 (s, 2H), 3,93 (t, 2H, J=6,0 Hz), 2,75 (t, 2H, J=6,0 Hz), 2,63–2,59 (m, 4H), 1,58–1,44 (m, 8H);

MS el m/z: 671 (M+).

149. példa

5-Benzil-oxi-2-(2-metil-4-benzil-oxi-fenil)-3-klór-1-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzil]-1H-indol

A vegyületet a 147. példa vegyületénél alkalmazott reakciókkal analóg módon állítjuk elő.

Olaj;

¹H-NMR (DMSO): 7,50–7,29 (m, 11H), 7,17 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,05 (d, 1H, J=2,4 Hz), 7,02 (d, 1H, J=2,4 Hz), 6,93–6,85 (m, 2H), 6,75–6,65 (m, 4H), 5,14 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 5,07 (m, 2H), 3,92 (t, 2H, J=5,9 Hz), 2,55 (t, 2H, J=5,9 Hz), 2,42–2,29 (m, 4H), 1,94 (s, 3H), 1,44–1,40 (m, 4H), 1,38–1,34 (m, 2H).

133. példa

3-Klór-2-(4-hidroxi-fenil)-1-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-benzil]-1H-indol-5-ol (HCl)

A vegyületet a 134. példában leírt módon állítjuk elő.

Op.: 233–235 °C;

¹H-NMR (DMSO): 10,50 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 7,30–7,20 (m, 3H), 6,90–6,80 (m, 7H), 6,68 (dd, 1H, J=2,4 Hz, 8,8 Hz), 5,20 (s, 2H), 4,22 (t, 2H, J=4,8 Hz), 3,47 (t, 2H, J=4,8 Hz), 3,10 (sz m, 4H), 1,90 (s, 4H);

IR (KBr): 3400, 1625, 1475, 825 cm⁻¹;

MS el m/z: 462 (M+);

CHN-elemzés a C₂₇H₂₇ClN₂O₃+1 HCl+0,75 H₂O összegképletre számolva.

134. példa

3-Klór-2-(4-hidroxi-fenil)-1-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzil]-1H-indol-5-ol (HCl) előállítás a benzil-étercsoport eltávolításával

Az éterjellegű benzilcsoportokat a 3-metil-indol-származékoknál vázolt 7. módszerrel analóg módon távolítottuk el. A kapott vegyületet ezután a 8. módszer szerint hidrokloridsóvá alakítottuk.

Op.: 207–209 °C;

¹H-NMR (DMSO): 10,10 (széles s, 1H), 9,86 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 7,26 (d, 2H, J=8,6 Hz), 7,22 (d, 1H, J=8,8 Hz), 6,87 (d, 2H, J=8,6 Hz), 6,81–6,78 (m, 5H), 6,65 (dd, 1H, J=8,8 Hz, J=2,2 Hz), 5,20 (s, 2H), 4,27 (t, 2H, J=5,0 Hz), 3,44–3,37 (m, 4H),

3,00–2,85 (m, 2H), 1,81–1,60 (m, 5H), 1,41–1,26 (m, 1H);
 IR (KBr): 3350, 1470, 1250 cm^{-1} ;
 MS el m/z: 476 (M+);
 CHN-elemzés a $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}_3 + \text{HCl} + 1,5 \text{H}_2\text{O}$ összegképletre számolva.

135. példa

3-Klór-2-(4-hidroxi-fenil)-1-[4-(2-azepán-1-il-etoxi)-benzil]-1H-indol-5-ol (HCl)

A vegyületet a 134. példa szerint állítjuk elő.

Op.: 196–198 °C;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 10,10 (széles s, 1H), 9,86 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 7,26 (d, 2H, $J=8,8$ Hz), 7,22 (d, 1H, $J=9,0$ Hz), 6,87 (d, 2H, $J=8,6$ Hz), 6,84–6,78 (m, 5H), 6,65 (dd, 1H, $J=8,8$ Hz, $J=2,2$ Hz), 5,20 (s, 2H), 4,27 (t, 2H, $J=5,0$ Hz), 3,45–3,30 (m, 4H), 3,21–3,10 (m, 2H), 1,82–1,76 (m, 4H), 1,65–1,46 (m, 4H);

MS el m/z: 491 (M+);

CHN-elemzés a $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{ClN}_2\text{O}_3 + 1 \text{HCl} + 0,37 \text{H}_2\text{O}$ összegképletre számolva;

IR (KBr): 3400, 3200, 1450, 1125.

136. példa

3-Klór-2-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-1-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzil]-1H-indol-5-ol

A vegyületet a 134. példa szerint állítjuk elő, de nem alakítjuk sóvá.

Hab;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 9,64 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 7,5 (d, 1H, $J=8,8$ Hz), 7,03 (d, 1H, $J=8,1$ Hz), 6,79 (d, 1H, $J=2,4$ Hz), 6,78–6,65 (m, 7H), 5,06–4,92 (m, 2H), 3,94 (t, 2H, $J=5,9$ Hz), 2,62–2,57 (m, 2H), 2,42–2,32 (m, 4H), 1,90 (s, 3H), 1,48–1,40 (m, 4H), 1,40–1,32 (m, 2H);

MS el m/z: 490 (M+);

IR (KBr): 3430, 2900, 1450 cm^{-1} ;

CHN-elemzés a $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{ClN}_2\text{O}_3 + 1,0 \text{H}_2\text{O}$ összegképletre számolva.

137. példa

3-Etil-indol-analóg előállítás

A vegyületet a 3-metil-indol-származékokkal szorosan analóg módon, a 2–8. módszerek alkalmazásával állítottuk elő. Az egyetlen különbség, hogy kiindulási anyagként 4'-(benzil-oxi)-propiofenon helyett 4'-(benzil-oxi)-butirofenont (CAS No. [26945–71–1]) alkalmaztunk. Az intermedierek adatai a következők:

150. példa

5-Benzil-oxi-2-(4-benzil-oxi-fenil)-3-etil-1H-indol

Op.: 101–108 °C;

MS el m/z: 433 (M+).

151. példa

{4-[5-Benzil-oxi-2-(4-benzil-oxi-fenil)-3-etil-indol-1-il-metil]-fenoxi}-ecetsav-etil-észter

Op.: 72–75 °C;

MS el m/z: 625 (M+).

152. példa

2-[4-[5-Benzil-oxi-2-(4-benzil-oxi-fenil)-3-etil-indol-1-il-metil]-fenoxi]-etanol

Op.: 105–113 °C;

5 MS el m/z: 583 (M+).

153. példa

Benzil-oxi-2-(4-benzil-oxi-fenil)-1-[4-(2-bróm-etoxi)-benzil]-3-etil-1H-indol

10 Op.: 140 °C (bomlik);

MS el m/z: 647, 645 (M+, bróm jelen van).

154. példa

5-Benzil-oxi-2-(4-benzil-oxi-fenil)-3-etil-1-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzil]-1H-indol

15 Op.: 92–96 °C;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 7,47 (d, 4H, $J=7,2$ Hz), 7,42–7,39 (m, 4H), 7,36–7,30 (m, 2H), 7,27 (d, 2H, $J=8,6$ Hz), 7,18 (d, 1H, $J=8,8$ Hz), 7,14 (d, 1H, $J=2,4$ Hz), 7,10 (d, 2H, $J=8,8$ Hz), 6,79 (dd, 1H, $J=8,8$ Hz, $J=2,2$ Hz), 6,73 (s, 4H), 5,13 (s, 2H), 5,11 (s, 4H), 3,93 (t, 2H, $J=5,9$ Hz), 2,62–2,53 (m, 4H), 2,40–2,33 (m, 4H), 1,49–1,42 (m, 4H), 1,37–1,30 (m, 2H), 1,10 (t, 3H, $J=7,2$ Hz);

25 MS el m/z: 650 (M+H+).

137. példa

2-(4-Hidroxi-fenil)-3-etil-1-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzil]-1H-indol-5-ol (HCl)

30 Op.: 160–164 °C;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 9,78 (széles s, 1H), 9,69 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,14 (d, 2H, $J=8,6$ Hz), 7,05 (d, 1H, $J=8,6$ Hz), 6,87–6,78 (m, 7H), 6,56 (dd, 1H, $J=8,8$ Hz, $J=2,4$ Hz), 5,08 (s, 2H), 4,25 (t, 2H, $J=4,4$ Hz), 3,45–3,38 (m, 5H), 3,00–2,86 (m, 2H), 2,57–2,50 (m, 2H), 1,83–1,59 (m, 5H), 1,41–1,28 (m, 1H), 1,10 (t, 2H, $J=7,5$ Hz);

IR (KBr): 3400 széles; 3200 széles, 2920, 1610 cm^{-1} ;
 MS el m/z: 470 (M+);

40 CHN-elemzés a $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3 + \text{HCl} + 1,5 \text{H}_2\text{O}$ összegképletre számolva.

155. példa

5-Benzil-oxi-3-ciano-2-(4-benzil-oxi-fenil)-1H-indol

45 Egy lombikban 5,90 g (14,5 mmol) 5-benzil-oxi-2-(4-benzil-oxi-fenil)-1H-indol (141. példa vegyülete) 90 ml diklór-metánnal elkeverünk és a keveréket 0 °C-ra hűtjük (a kiindulási anyag nem oldódik föl teljesen a diklór-metánban). A reakciókeverékhez erőteljes keverés közben 45 perc alatt, cseppenként 25 ml diklór-metánban oldott 2,26 g (16,0 mmol) klór-szulfonil-izocianátot adagolunk. A reakcióelegyet 2 órán át 0 °C-on tartjuk, miközben az oldhatatlan N-klór-szulfonamid intermedier képződését vékonyréteg-kromatográfiásan detektáljuk. Ezután 0 °C-on 45 perc alatt 1,47 g (14,6 ml) trietil-amin 25 ml diklór-metánnal készült oldatát csepegtetjük a reakcióelegyhez. A trietil-amin adagolás vége felé az oldhatatlan maradék feloldódik a reakcióelegyben. A reakciót további 1 órán át 60 0 °C-on, majd 2 órán át szobahőmérsékleten folytatjuk.

A reakció előrehaladtával a képződő termék oldhatatlan szilárd anyagként észlelhető. A reakció lejátszódása után az oldószert lepároljuk, a szilárd maradékot metanollal eldörzsölve tisztítjuk (4,0 g, 63,8%).

Op.: 238–242 °C;

¹H-NMR (DMSO): 12,31 (s, 1H), 7,88 (d, 2H, J 8,8 Hz), 7,48 (d, 4H, J=7,25 Hz), 7,55–7,30 (m, 7H), 7,23 (d, 2H, J=8,8 Hz), 7,14 (d, 1H, J=2,14 Hz), 6,97 (dd, 1H, J=2,12 Hz, 8,8 Hz), 5,20 (s, 2H), 5,17 (s, 2H);

MS el m/z: 430 (M+).

156. példa

4-(2-Klór-etoxi)-benzil-bromid

6,4 g (34,31 mmol) 4-(2-klór-etoxi)-benzil-alkoholt (CAS No. [111728–87–1]) 100 ml dioxánban oldunk, az oldathoz 0 °C hőmérsékleten, lassan 7,13 g (34,31 mmol) tionil-bromidot adunk. 5 perc elteltével a reakciót 0 °C-on lefolytatjuk, a reakcióelegyet 200 ml éterral hígítjuk, és először 1×30 ml vízzel, majd 2×25 ml vizes nátrium-hidrogén-karbonáttal és végül 30 ml telített vizes konyhasóoldattal mossuk. A szerves extraktumot magnézium-szulfáttal vízmentesítjük és bepároljuk. A nyersteget szilikagélén végzett kromatografálással (15% etil-acetát/hexán) tisztítjuk. 5,0 g (58%) terméket kapunk.

Op.: 64–66 °C;

¹H-NMR (DMSO): 7,37 (d, 2H, J=8,8 Hz), 6,93 (d, 2H, J=8,8 Hz), 4,68 (s, 2H), 4,24 (t, 2H, J=5,05 Hz), 3,93 (t, 2H, J=5,27 Hz);

MS el m/z: 248 (M+).

157. példa

Benzil-oxi-2-(4-benzil-oxi-fenil)-1-[4-(2-klór-etoxi)-benzil]-3-ciano-1H-indol

2,86 g (6,64 mmol), a 155. példa szerint előállított 3-ciano-indol kiindulási anyagot 25 ml dimetilformamidban oldunk és az oldathoz 0 °C-on, lassan hozzáadunk 191,2 mg (8 mmol) nátrium-hidridet. A reakcióelegyet 0 °C hőmérsékleten 20 percig keverjük. Egy másik lombikban 1,81 g (7,28 mmol) 4-(2-klór-etoxi)-benzil-bromidot (a 156. példa szerinti vegyület) 15 ml dimetil-formamidban oldunk, az oldatot 0 °C-ra hűtjük és az előzőekben leírt módon előállított indol-amino-oldatot fecskendő segítségével lassan hozzáadjuk. A reakcióelegyet először 20 percig 0 °C hőmérsékleten, majd 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A reakciót néhány csepp víz hozzáadásával leállítjuk, majd az elegyet 2×100 ml etil-acetáttal és 80 ml vízzel összerázzuk. A szerves extraktumot 80 ml telített vizes konyhasóoldattal mossuk, magnézium-szulfáttal vízmentesítjük és bepároljuk. A nyersteget éteres eldörzsöléssel tisztítjuk. 2,80 g (70,4%) fehér szilárd terméket kapunk.

Op.: 160–162 °C;

¹H-NMR (DMSO): 7,53–7,28 (m, 13H), 7,23 (m, 3H), 6,97 (dd, 1H, J=2,4 Hz, 9,0 Hz), 6,86–6,78 (m, 4H), 5,37 (s, 2H), 5,18 (s, 4H), 4,15 (t, 2H, J=4,8 Hz), 3,87 (t, 2H, J=5,3 Hz);

MS el m/z: 598 (M+).

158. és 159. példák

A klórszubsztituens helyére piperidint, illetve hexametilén-amint viszünk be a 6. módszer szerint, kiindulási anyagként a 157. példa vegyületét alkalmazva.

5

158. példa

5-Benzil-oxi-2-(4-benzil-oxi-fenil)-3-ciano-1-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzil]-1H-indol

Op.: 148–150 °C;

10 ¹H-NMR (DMSO): 7,54–7,30 (m, 13H), 7,25–7,18 (m, 3H), 6,98 (dd, 1H, J=2,4 Hz, 9,0 Hz), 6,84–6,74 (m, 4H), 5,35 (s, 2H), 5,17 (s, 4H), 3,94 (t, 2H, 5,9 Hz), 2,55 (t, 2H, 5,7 Hz), 2,35 (széles s, 4H), 1,50–1,40 (m, 4H), 1,38–1,25 (m, 2H);

15 IR: 3400, 2910, 2250, 1250 cm⁻¹;

MS FAB: 648 [M+H]⁺.

159. példa

5-Benzil-oxi-2-(4-benzil-oxi-fenil)-3-ciano-1-[4-(2-azepán-1-il-etoxi)-benzil]-1H-indol

20 ¹H-NMR (DMSO): 8,60 (széles s, 1H), 7,60–7,28 (m, 12H), 7,25–7,16 (m, 3H), 6,97 (dd, 1H, J=2,4 Hz, 9,0 Hz), 6,88–6,75 (m, 4H), 5,35 (s, 2H), 5,17 (s, 4H), 3,92 (t, 2H, J=6,2 Hz), 3,08–3,00 (m, 2H), 2,77 (t, 2H, J=5,9 Hz), 2,63 (t, 4H, J=4,8 Hz), 1,78–1,68 (m, 2H), 1,60–1,40 (m, 4H);

MS el m/z: 661 (M+).

138. és 139. példák

30 Az éterjellegű benzilvédőcsoportokat transzfer hidrogénezéssel, 1,4-ciklohexadién és 10%-os palládium/csontszén alkalmazásával a 7. módszer szerint eltávolítjuk. A kapott vegyületeket a 8. módszerrel alakítjuk a megfelelő hidrokloridsókká.

35

138. példa

5-Hidroxi-2-(4-hidroxi-fenil)-1-[4-(2-azepán-1-il-etoxi)-benzil]-1H-indol-karbonitril (HCl)

Op.: 173–175 °C;

40 ¹H-NMR (DMSO): 10,40 (s, 1H), 10,12 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,30 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,02–6,90 (m, 3H), 6,88 (s, 4H), 6,75 (dd, 1H, J=2,4 Hz, 9 Hz), 5,33 (s, 2H), 4,30 (t, 2H, J=4,8 Hz), 3,51–3,38 (m, 4H), 2,92 (m, 2H), 1,85–1,73 (m, 4H), 1,68–1,59 (m, 1H), 1,26–1,21 (m, 1H);

45 IR: 3400, 2200, 1250 cm⁻¹;

MS el m/z: 467 (M+);

CHN-elemzés a C₂₉H₂₉N₃O₃+1,0 HCl+1,0 H₂O összegképletre számolva.

50

139. példa

1-[4-(2-Azepán-1-il-etoxi)-benzil]-5-hidroxi-2-(4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-karbonitril (HCl)

Op.: 160–163 °C;

55 ¹H-NMR (DMSO): 10,22 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 7,40–7,37 (m, 2H), 7,30 (d, 1H, 8,8 Hz), 7,0–6,90 (m, 3H), 6,87 (s, 4H), 6,74 (dd, 1H, J=2,41 Hz, 9 Hz), 5,33 (s, 2H), 4,27 (t, 2H, J=5,0 Hz), 3,50–3,30 (m, 4H), 3,20 (m, 2H), 1,85–1,70 (m, 4H), 1,65–1,50 (m, 4H);

60




IR: 3300, 2200, 1250 cm^{-1} ;

MS el m/z: 481 (M+);

CHN-elemzés a $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3 + 1 \text{ HCl} + \text{H}_2\text{O}$ összegképletre számolva.

A 97. és 98. példa vegyületeinek észterei [(XV) képletű észterek]

9. táblázat
A (XV) képletű észterek

A példa száma	R	Z
160.	Et	
161.	t-Bu	
162.	t-Bu	

9. módszer

162. példa

A 2-(4-hidroxi-fenil)-3-metil-1-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzil]-1H-indol-5-ol dipivalát észtere

A szintézis kiindulási anyaga a 97. példa vegyülete volt szabad bázis formájában. Ebből 1,0 g-ot (2,5 mmol) 20 ml diklór-metánban oldunk, az oldatot 0,7 g (6,3 mmol) diizopropil-etil-aminnal és katalitikus mennyiségű 4-dimetil-amino-piridinnel kezeljük. A reakcióelegyet 0 °C-ra hűtjük és 0,7 ml (5,6 mmol) pivaloil-kloridot adunk hozzá, az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, és egy éjszakán át keverjük. A reakcióelegyet metilén-kloriddal hígítjuk, vízzel és telített vizes konyhasóoldattal mossuk, majd magnézium-szulfáttal vízmentesítjük és bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk (metanol/diklór-metán 1:19), 1,08 g anyagot kapunk narancssárga hab formájában. Az anyagot etil-acetátban oldjuk (15 ml) és 2,5 ml 1 M-os sósavas étert adunk hozzá. Az elegyhez mindaddig hexánt adunk, míg a csapadék kiválás megkezdődik. A sósavas-só formájában kivált terméket etil-acetát/hexán elegyből átkristályosítjuk. 0,42 g tiszta cím szerinti vegyületet kapunk.

Op.: 182–185 °C;

CHN-elemzés a $\text{C}_{39}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}_5 + \text{HCl} + 0,25 \text{ H}_2\text{O}$ összegképletre számolva.

160. példa

1-[4-(2-Azepán-1-il-etoxi)-benzil]-2-(4-hidroxi-fenil)-3-metil-1H-indol-5-ol dipropionátja (HCl)

A 162. példában leírt módon járunk el, azzal a különbséggel, hogy kiindulási anyagként a 98. példa vegyületét, acilezőszerként pedig propionil-kloridot alkalmazunk.

Op. 170,5–172 °C;

CHN-elemzés a $\text{C}_{36}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_5 + \text{HCl} + 0,75 \text{ H}_2\text{O}$ összegképletre számolva.

MS FAB 605 (M+Na)+.

161. példa

1-[4-(2-Azepán-1-il-etoxi)-benzil]-2-(4-hidroxi-fenil)-3-metil-1H-indol-5-ol dipivalátja (HCl)

A 162. példában leírt módon járunk el, azzal a különbséggel, hogy kiindulási anyagként a 98. példa vegyületét alkalmazzuk.

Op.: 143–151 °C;

CHN-elemzés a $\text{C}_{40}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{O} + \text{HCl} + 0,75 \text{ H}_2\text{O}$ összegképletre számolva.

15 A 166. példa termékére vonatkozó kísérletek

A vegyület (XVI) képletű, és szintézisét a 16. reakcióvázlat mutatja.

166. példa

20 2-(4-Hidroxi-fenil)-3-metil-1-[4-[3-(piperidin-1-il)-propoxi]-benzil]-1H-indol-5-ol

A vegyület előállítását a 16. reakcióvázlat szerint, a következő lépésekben történik:

25 11. módszer

163a. példa

4-(3-klór-propoxi)-benzil-alkohol

10 g (80,5 mmol) 4-hidroxi-benzil-alkoholt (CAS No. [623-OS-2]) 70 ml etanolban oldunk, az oldathoz 16,0 g (100 mmol) 1,3-bróm-klór-propánt és 5,0 g (89 mmol) kálium-hidroxidot adunk és a reakcióelegyet 2 órán át forraljuk, majd lehűtjük, szűrjük és a szűrletet bepároljuk. A maradékot éterben oldjuk, vízzel és telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk és magnézium-szulfáttal vízmentesítjük. Az anyagot szilikagélen kromatografáljuk (etil-acetát/hexán, 3:7), 11,6 g fehér szilárd terméket kapunk.

Op.: 65 °C;

¹H-NMR (DMSO): 7,21 (d, 2H, J=8,8 Hz), 6,88 (d, 2H, J=8,8 Hz), 5,03 (t, 1H, J=5,7 Hz), 4,40 (d, 2H, J=5,5 Hz), 4,05 (t, 2H, J=5,5 Hz), 4,05 (t, 2H, J=6,1 Hz), 3,77 (t, 2H, J=6,4 Hz);

MS el m/z: 200.

45

12. módszer

163b. példa

4-(3-klór-propoxi)-benzil-bromid

10,6 g (52,8 mmol) 4-(3-klór-propoxi)-benzil-alkoholt (a 162. példa vegyülete) 0,125 l dioxánban oldunk, az oldathoz 0 °C-on, cseppenként 12,0 g (58,0 mmol) tionil-bromidot adunk. A reakció 10 perc alatt lejár. A dioxánt etil-éterrel hígítjuk, vízzel, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk és magnézium-szulfáttal vízmentesítjük, majd bepároljuk. 15 g olajat kapunk.

¹H-NMR (DMSO): 7,36 (d, 2H, J=8,8 Hz), 6,92 (d, 2H, J=8,6 Hz), 4,68 (s, 2H), 4,08 (t, 2H, J=5,9 Hz), 3,77 (t, 2H, J=6, Hz);

60 MS (FAB) 266 (M+H+).

13. módszer

164. példa

5-Benzil-oxi-2-(4-benzil-oxi-fenil)-1-[4-(3-klór-propoxi)-benzil]-3-metil-1H-indol

6,5 g (15,5 mmol) 5-benzil-oxi-2-(4-benzil-oxi-fenil)-3-metil-1H-indol (a 7. példa vegyülete) 60 ml dimetil-formamidban oldunk, az oldathoz 0 °C-on 0,68 g (17,0 mmol) nátrium-hidridet adunk és az elegyet 20 percig keverjük, majd lassan hozzáadjuk a 4-(3-klór-propoxi)-benzil-bromid (163b. példa vegyülete) 10 ml dimetil-formamiddal készült oldatát. A reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni és 2 órán át keverjük, majd vízre öntjük és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízzel, majd telített vizes konyhasóoldattal mossuk és magnézium-szulfáttal vízmentesítjük, végül bepároljuk. A maradékhoz metanolt adunk, s ekkor 5 g termék kiválik fehér szilárd anyag formájában. Op.: 130–132 °C.

14. módszer

165. példa

5-Benzil-oxi-2-(4-benzil-oxi-fenil)-1-[4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-benzil]-3-metil-1H-indol

3 g (5,1 mmol) 5-benzil-oxi-2-(4-benzil-oxi-fenil)-1-[4-(3-klór-propoxi)-benzil]-3-metil-1H-indol (164. példa vegyülete), 2,5 g (15,3 mmol) kálium-jodidot és 3,0 ml (30,6 mmol) piperidint 30 ml dimetil-formamidban 18 órán át 100 °C-on hevítünk. A reakcióelegyet vízre öntjük és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízzel, majd telített konyhasóoldattal mossuk, magnézium-szulfáttal vízmentesítjük és bepároljuk. Olajat kapunk, és a terméket metanollal csapjuk ki fehér szilárd anyag formájában.

Op.: 104–106 °C;

¹H-NMR (DMSO): 7,47 (d, 4H, J=7,5 Hz), 7,38 (q, 4H, J=7,9 Hz), 7,36–7,30 (m, 1H), 7,28 (d, 2H, J=8,3 Hz), 7,19 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,12–7,10 (m, 4H), 6,80 (dd, 1H, J=8,8, 2,0 Hz), 6,72 (s, 4H), 5,14 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 3,86 (t, 2H, J=6,4 Hz), 2,35–2,20 (m, 6H), 2,14 (s, 3H), 1,78–1,75 (m, 2H), 1,47–1,42 (m, 4H), 1,40–1,31 (m, 2H);

MS el m/z: 650.

15. módszer

166. példa

2-(4-Hidroxi-fenil)-3-metil-1-[4-[3-(piperidin-1-il)-propoxi]-benzil]-1H-indol-5-ol

2,35 g 5-benzil-oxi-2-(4-benzil-oxi-fenil)-1-[4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-benzil]-1H-indol (a 165. példa vegyülete) 25 ml tetrahydrofurán és 25 ml etanol elegyében oldunk. Az oldatot 2,3 g 10%-os palládium/csontszénhez adjuk. A reakcióelegyhez 10 ml ciklohexadiént adunk és az elegyet 18 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A katalizátort celiten kiszűrjük, a szűrletet bepároljuk és szilikagélen kromatografáljuk (eluens: diklór-metán/metanol, 4:1). 0,8 g terméket kapunk fehér hab formájában.

Op.: 125–130 °C;

¹H-NMR 9,68 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,15 (d, 2H, J=8,6 Hz), 7,05 (d, 1H, J=8,8 Hz), 6,85 (d, 2H, J=8,6 Hz), 6,80 (d, 1H, J=2,4 Hz), 6,74 (d, 4H, J=2,6 Hz), 6,57 (dd, 1H, J=8,6, 2,2 Hz), 5,09 (s, 2H), 3,88 (t, 2H, J=6,4 Hz), 3,60–3,15 (m, 2H), 2,62–2,38 (m, 4H), 2,09 (s, 3H), 1,92–1,78 (m, 2H), 1,55–1,43 (m, 4H), 1,42–1,30 (m, 2H);

IR (KBr) 3400 (széles), 2900, 1620, 1515 cm⁻¹;



10 MS el m/z: 470.

167. és 168. példák termékeinek szintézise

A vegyületek a (XVII) képletbe foglalhatók; előállításukat a 17. reakcióvázlat mutatja.

15

10. táblázat
A (XII) képletű vegyületek

A példa száma	Z
20 167.	
25 168.	

30

167. példa

2-(4-Hidroxi-fenil)-1-[3-metoxi-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzil]-3-metil-1H-indol-5-ol

A szintézis lépései a következők:

35

169. példa

(4-Formil-2-metoxi-fenoxi)-ecetsav-etil-észter

20 g (0,13 mol) vanilint, 28,4 g (0,17 mol) etil-(bróm-acetát)-ot, 32,7 g (0,24 mol) kálium-karbonátot és 200 ml acetont 3 órán át visszafolyató hűtő alkalmazásával forralunk. Az acetont ledesztilláljuk, a maradékot vízzel és etil-acetáttal összekeverjük. Az etil-acetátos fázist telített vizes konyhasóoldattal mossuk, magnézium-szulfáttal vízmentesítjük és bepároljuk. A maradékot hexánnal eldörzsölve 28,4 g cím szerinti vegyületet kapunk.

45

Op.: 56–59 °C;

¹H-NMR (DMSO): 9,83 (s, 1H), 7,50 (dd, 1H, J=2,0 Hz, 8,3 Hz), 7,42 (d, 1H, J=1,7 Hz), 7,07 (d, 1H, J=8,4 Hz), 4,91 (s, 2H), 4,16 (q, 2H, J=7,2 Hz), 3,84 (s, 3H), 1,20 (t, 3H, J=7,1 Hz);

50

MS el m/z: 238 (M⁺);

CHN-elemzés a C₁₂H₁₄O₅ összegképletre számolva.

170. példa

(4-Klór-metil-2-metoxi-fenoxi)-ecetsav-etil-észter

A 169. példa szerint előállított 28,8 g (0,119 mol) vegyületet 600 ml 1:1 arányú etanol/tetrahydrofurán elegyében oldjuk és 0 °C-on 2,25 g (0,06 mol) nátrium-bór-hidriddel reagáltatjuk. A reakcióelegyet 45 percig keverjük, az oldószert ledesztilláljuk, a maradékot etil-

35

acetáttal hígítjuk és 1 n sósavoldattal mossuk. 14,2 g (0,059 mol) terméket kapunk (olaj), melyet 140 ml tetrahidrofuránban oldunk. Az oldathoz 0 °C hőmérsékleten 7,38 g (0,062 mol) tionil-kloridot csepegtetünk. Egy óra elteltével a reakcióelegyet 400 ml vízhez öntjük és éterrel extraháljuk. Az éteres fázist nátrium-bikarbonát-oldattal mossuk, magnézium-szulfáttal vízmentesítjük és bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk (eluens: etil-acetát/hexán, 1:9). 10,5 g fehér szilárd terméket kapunk.

Op.: 64–66 °C;

¹H-NMR (DMSO): 7,06 (d, 1H, J=2,0 Hz), 6,91 (dd, 1H, J=2,0 Hz, 2,2 Hz), 6,83 (d, 1H, J=2,1 Hz), 4,75 (s, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,13 (q, 2H, J=7,2 Hz), 3,77 (s, 3H), 1,19 (t, 3H, J=7,1 Hz);

MS el m/z: 258 (M+);

CHN-elemzés a C₁₂H₁₅ClO összegképletre számolva.

171. példa

{2-Metoxi-4-[5-benzil-oxi-2-(4-benzil-oxi-fenil)-3-metil-indol-1-il-metil]-fenoxi}-ecetsav-etil-észter

A 170. példa termékével a 3. módszer szerint alkilezzük a 7. példa szerinti indolszármazékot.

Op.: 120–123 °C;

¹H-NMR (DMSO): 7,48–7,20 (m, 13H), 7,18–7,10 (m, 3H), 6,80 (dd, 1H, J=2,5 Hz, 8,8 Hz), 6,64 (d, 1H, J=8,4 Hz), 6,52 (d, 1H, J=2,0 Hz), 6,24 (dd, 1H, J=1,9 Hz, 8,1 Hz), 5,13 (s, 4H), 5,10 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,10 (q, 2H, J=7,0 Hz), 3,58 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,15 (t, 3H, J=7,0 Hz);

MS el m/z: 641 (M+).

172. példa

2-{2-Metoxi-4-[5-benzil-oxi-2-(4-benzil-oxi-fenil)-3-metil-indol-1-il-metil]-fenoxi}-etanol

A 171. példa szerinti észtert a 4. módszer szerint redukáljuk.

Op.: 86–90 °C;

¹H-NMR (DMSO): 7,48–7,20 (m, 13H), 7,18–7,10 (m, 3H), 6,80 (dd, 1H, J=2,5 Hz, 8,8 Hz), 6,64 (d, 1H, J=8,4 Hz), 6,52 (d, 1H, J=2,0 Hz), 6,24 (dd, 1H, J=1,9 Hz, 8,1 Hz), 5,13 (s, 4H), 5,10 (s, 2H), 4,76 (t, 1H, J=5,5 Hz), 3,83 (t, 2H, J=5,1 Hz), 3,63 (q, 2H, J=5,3 Hz), 3,56 (s, 3H), 2,15 (s, 3H);

MS el m/z: 599 (M+).

173. példa

5-Benzil-oxi-2-(4-benzil-oxi-fenil)-1-[3-metoxi-4-(2-bróm-etoxi)-benzil]-3-metil-1H-indol

A 172. példa szerinti alkoholt az 5. módszerrel analóg módon alakítjuk a megfelelő bromiddá.

Op.: 150–152 °C;

¹H-NMR (DMSO): 7,48–7,20 (m, 13H), 7,18–7,10 (m, 3H), 6,80 (dd, 1H, J=2,5 Hz, 8,8 Hz), 6,64 (d, 1H, J=8,4 Hz), 6,52 (d, 1H, J=2,0 Hz), 6,24 (dd, 1H, J=1,9 Hz, 8,1 Hz), 5,13 (s, 4H), 5,10 (s, 2H), 4,15 (t, 2H, J=5,3 Hz), 3,70 (t, 2H, J=5,7 Hz), 3,58 (s, 3H), 2,15 (s, 3H);

MS el m/z: 661 (M+).

174. példa

5-Benzil-oxi-2-(4-benzil-oxi-fenil)-3-metil-1-[3-metoxi-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzil]-1H-indol

Az előző példa szerinti bromidot a 6. módszer szerint alakítjuk a megfelelő, piperidinnel helyettesített vegyületté.

¹H-NMR (DMSO): 7,48–7,20 (m, 13H), 7,18–7,10 (m, 3H), 6,80 (dd, 1H, J=2,5 Hz, 8,8 Hz), 6,64 (d, 1H, J=8,4 Hz), 6,52 (d, 1H, J=2,0 Hz), 6,24 (dd, 1H, J=1,9 Hz, 8,1 Hz), 5,13 (s, 4H), 5,10 (s, 2H), 3,90 (t, 2H, J=5,7 Hz), 3,55 (s, 3H), 2,62–2,50 (széles s, 2H), 2,45–2,30 (széles s, 4H), 2,15 (s, 3H), 1,50–1,40 (m, 4H), 1,40–1,35 (m, 2H);

MS FAB m/z: 667 (M+H+).

175. példa

5-Benzil-oxi-2-(4-benzil-oxi-fenil)-3-metil-1-[2-metoxi-4-(2-azepán-1-il-etoxi)-benzil]-1H-indol

A 174. példa szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy a brómot piperidin helyett hexametilén-aminra cseréljük.

Hab;

¹H-NMR (DMSO): 7,48–7,20 (m, 13H), 7,18–7,10 (m, 3H), 6,80 (dd, 1H, J=2,5 Hz, 8,8 Hz), 6,64 (d, 1H, J=8,4 Hz), 6,52 (d, 1H, J=2,0 Hz), 6,24 (dd, 1H, J=1,9 Hz, 8,1 Hz), 5,13 (s, 4H), 5,10 (s, 2H), 3,90 (t, 2H, J=5,7 Hz), 3,55 (s, 3H), 2,85–2,70 (széles s, 2H), 2,70–2,55 (s, 4H), 2,10 (s, 3H), 1,60–1,15 (m, 8H);

MS FAB m/z: 681 (M+H+).

167. példa

2-(Hidroxi-fenil)-1-[3-metoxi-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzil]-3-metil-1H-indol-5-ol

A 173. példa vegyületét a 7. módszer szerint transzfer hidrogénezéssel alakítjuk a cím szerinti vegyületté. A kapott terméket ezután éterben oldjuk és 1,2 ekvivalens mennyiségű 1 n éteres sósavval hidrokloridsóvá alakítjuk (ez a 8. módszer egy variánsa).

Op.: 123–127 °C;

¹H-NMR (DMSO): 10,20 (széles s, 1H), 9,72 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,17 (d, 2H, J=8,6 Hz), 7,11 (d, 1H, J=8,8 Hz), 6,87 (d, 2H, J=8,6 Hz), 6,79 (m, 2H), 6,57 (dd, 1H, J=2,4 Hz, 8,8 Hz), 6,55 (d, 1H, J=1,7 Hz), 6,33 (dd, 1H, J=1,7 Hz, 8,1 Hz), 5,11 (s, 2H), 4,23 (t, 2H, J=4,8 Hz), 3,60 (s, 3H), 3,45 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,70 (m, 5H), 1,35 (m, 1H);

IR: 3500, 1500, 1275 cm⁻¹;

MS (+) FAB m/z: 487 (M+H+);

CHN-elemzés a C₃₀H₃₄N₂O₄+1 HCl+1,0 H₂O összegképletre számolva.

168. példa

2-(Hidroxi-fenil)-1-[3-metoxi-4-(2-azepán-1-il-etoxi)-benzil]-3-metil-1H-indol-5-ol

A vegyületet a 167. példában leírt módon állítjuk elő.

Op.: 142–146 °C;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 10,36 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,18 (d, 2H, $J=8,3$ Hz), 7,11 (d, 1H, $J=8,6$ Hz), 6,87 (d, 2H, $J=8,3$ Hz), 6,82 (d, 1H, $J=8,1$ Hz), 6,79 (d, 1H, $J=2,2$ Hz), 6,57 (dd, 1H, $J=2,2$ Hz, 8,6 Hz), 6,55 (d, 1H, $J=1,8$ Hz), 6,33 (dd, 1H, $J=1,5$ Hz, 8,1 Hz), 5,11 (s, 2H), 4,24 (6, 2H, $J=4,6$ Hz), 3,60 (s, 3H), 3,40 (m, 4H), 3,20 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,75 (m, 4H), 1,55 (m, 4H);
 IR (KBr) 3300, 1500, 1270, 1200 cm^{-1} ;
 MS (+) FAB m/z : 501 (M+H)+;
 CHN-elemzés a $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_4+1,0$ HCl+0,12 CH_3OH összegképletre számolva.

Biológiai adatok

16. módszer

Ösztrogénreceptorhoz való kötődés *in vitro* vizsgálata

Receptorok tenyésztése

Ösztrogénreceptort nagy mennyiségben expresszáló kinaihörcsög-ovárium (CHO) sejteket, DMEM-táptalajt, 10% dextranszal bevont csontszövet és borjúembrió-szérumot tartalmazó 150 mm^2 -es tálkákban tenyésztünk. A tálkákat kétszer foszfáttal pufferolt sóoldattal és egyszer 10 mM trisz-HCl (pH 7,4)-1 mM etilén-diamin-tetraecetsav pufferrel mossuk. A sejtenyészetet a felületről lekaparjuk és a sejtszuszpenziót jégre tesszük. A sejteket kézi, motoros szövetőrővel két 10 másodperces menetben szétroncsoljuk. A nyers preparátumot 20 percig 12000 g-vel, majd 60 percig 100 000 g-vel centrifugálva kapjuk a riboszómamentes citoszolt. A citoszolt ezután lefagyaszthatjuk és -80 °C hőmérsékleten tároljuk. A citoszol fehérjekoncentrációját kötődési kompetíciós vizsgálattal, standard referencia fehérje alkalmazásával határozzuk meg.

A kötődési vizsgálatok körülményei

A kompetitív vizsgálatot olyan 96 lyukú lemezen végeztük (polisztirol), amely az össz bevitt $[^3\text{H}]17\beta$ -ösztrodial kevesebb mint 2,0%-át köti meg. Minden adatot háromszoros parallel alapján határoztunk meg. A receptorpreparátumot 100 $\mu\text{g}/100$ μl aliquot/bemélyedés mennyiségben vittük fel a lemezre. Egy előzetes kompetitív kötődési vizsgálatban, amikor 100 \times -os és 500 \times -os kompetitort értékeltünk, 2,5 nM $[^3\text{H}]17\beta$ -ösztrodial (telítési dózis)+kompetitor (vagy puffer) 50 μl térfogatban való hozzáadásával dolgoztunk, csak 0,8 nM $[^3\text{H}]17\beta$ -ösztrodialt használtunk fel. A lemezt szobahőmérsékleten 2,5 órán át inkubáltuk, ezután a lemez minden egyes mélyedéséhez 150 μl jéghideg dextranszal bevont csontszövet adtunk (5% aktivált csontszén 0,05% 69K dextranszal bevonva) és a lemezt 99 g-vel 5 percig 4 °C hőmérsékleten azonnal centrifugáltuk. A felülúszó 200 μl -es részletét használtuk fel szcintillációs számláláshoz. A mintákat 2%-ig vagy 10 percig (amelyik előbb teljesül) számláltuk. Minthogy a polisztirol kis mennyiségben abszorbeálja a $[^3\text{H}]17\beta$ -ösztrodialt, csontszénnel nem kezelt, de radioaktivitást és citoszol tartalmazó mélyedések izotóptartalmát is meghatároztuk. Továbbá olyan mélyedéseket is kezeltünk csontszénnel, melyek radioaktívak voltak, de nem volt

bennük citoszol, hogy az el nem távolítható $[^3\text{H}]17\beta$ -ösztrodialtól származó dpm-et (disintegration per minute; bomlás/perc) is becsülhessük. A vizsgálatnál Corning 25880-96 számú 96 lyukú lemezeket használtunk, mert ezek kötnek meg legkevesebb ösztrodialt.









Az eredmények értékelése

A radioaktivásra jellemző beütésszámot (cpm) egy Beckman LS 7500 szcintillációs számláló automatikusan dpm-re számolta át megfelelő standard sorozat segítségével, a H-számot pedig ennek alapján minden mintára kiszámolta. 100 vagy 500-szoros kompetitor jelenlétében a %-os ösztrodialkötődést a következő képlettel számoltuk ki: [(minta dpm-csontszénnel el nem távolított dpm)/(ösztrodial dpm-csontszénnel el nem távolított dpm)] \times 100=%-os ösztrodialkötődés.









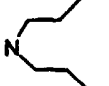



Az IC_{50} görbékét úgy vettük föl, hogy a %-os kötődést a vegyület függvényében ábrázoltuk. IC_{50} görbét azoknak a vegyületeknek az esetében készítettünk, amelyek 500-szoros kompetitor-koncentrációnál 30%-ot meghaladó versengést mutattak. A módszer leírását lásd Hulme, E. C., ed. 1992. Receptor-Ligand Interactions: A Practical Approach. IRL Press, New York (főként a 8. fejezet).

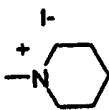


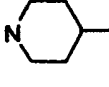


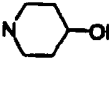

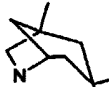




11. táblázat

Kötődés az ösztrogénreceptorhoz a (XIII) képletű vegyületek esetében














A példa száma	X	Q	Z	Receptorhoz kötődés IC_{50} (μM)
85.	H	H		0,45
86.	H	4'-OH		0,12
87.	OH	H		0,030
88.	OMe	4'-OH		0,35
89.	OH	4'-OMe		0,30
90.	OMe	4'-OMe		0,60
91.	OMe	4'-OMe		0,52
92.	OH	4'-OEt		0,062

11. táblázat (folytatás)

A példa száma	X	Q	Z	Receptor-hoz kötődés IC ₅₀ (μM)
93.	OH	4'-OEt		0,090
94.	F	4'-OH		0,20
95.	-	-	-	-
96.	-	-	-	-
97.	OH	4'-OH		0,060
98.	OH	4'-OH		0,050
99.	OH	4'-OH		0,03
100.	OH	4'-OH		0,06
101.	OH	4'-OH		0,04
102.	OH	4'-OH		0,08
103.	OH	4'-OH		0,2
104.	OH	4'-OH		0,1
105.	OH	4'-OH		0,028
106.	OH	4'-OH		0,1








A példa száma	X	Q	Z	Receptor-hoz kötődés IC ₅₀ (μM)
5				
107.	OH	4'-OH		0,06
10				
108.	OH	4'-OH		0,02
15				
109.	OH	4'-OH		0,17
20				
110.	OH	4'-OH		0,037
111.	OH	4'-OH		0,15
25				
112.	OH	4'-OH		0,07
30				
113.	OH	4'-OH		0,047
35				
114.	OH	4'-OH		0,001
40				
115.	OH	4'-OH		0,15
45				
116.	OH	4'-F		0,04
50				
117.	OH	4'-F		0,10
55				
118.	OH	3'-OMe, 4'-OH		N/A
60				
119.	OH	3',4'-OCH ₂ O-		0,070

11. táblázat (folytatás)

A példa száma	X	Q	Z	Receptorhoz kötődés IC ₅₀ (μM)
120.	OH	4'-O-iPr		0,10
121.	OH	4'-O-iPr		0,080
122.	OH	4'-O-Cp		0,080
123.	OH	4'-CF ₃		0,17
124.	OH	4'-CH ₃		0,11
125.	OH	4'-Cl		0,11
126.	OH	2',4'-di-metoxi		N/A
127.	OH	3'-OH		0,019
128.	OH	3'-OH		0,009
129.	OH	4'-OH, 3'-F		0,0055
130.	OH	4'-OH, 3'-F		0,013
131.	OH	3'-OMe		0,12
132.	OH	4'-OCF ₃		0,05




12. táblázat

Kötődés az ösztrogénreceptorokhoz a (XIV) képletű vegyületek esetében

	A példa száma	X	Q	Z	Receptorhoz kötődés IC ₅₀ (μM)
5					
10	133.	Cl	H		0,004
15	134.	Cl	H		0,024
20	135.	Cl	H		0,029
25	136.	Cl	CH ₃		0,013
30	137.	Et	H		0,15
35	138.	CN	H		0,011
	139.	CN	H		0,023


13. táblázat

Ösztrogénreceptorhoz kötődés a (XV) képletű vegyületek esetében

	A példa száma	R	Z	Receptorhoz kötődés IC ₅₀ (μM)
40				
45	160.	Et		N/A
50	161.	t-Bu		N/A
55	162.	t-Bu		nem kötődik
60				



14. táblázat

Ösztrogénreceptorhoz kötődés a (XIII) képletű vegyületek esetén

A példa száma	X	Q	Z	Receptorhoz kötődés IC ₅₀ (μM)
166.	OH	4'-OH		0,099

15. táblázat

Ösztrogénreceptorhoz kötődés a (XVII) képletű vegyületek esetében

A példa száma	Z	Receptorhoz kötődés IC ₅₀ (μM)
167.		0,08
168.		0,057

17. módszer

Alkalikus foszfatázos vizsgálat Ishikawa-sejteken A sejtek fenntartása és kezelése

Az Ishikawa-sejteket DMEM/F12 (50–50%) táptalajon tartjuk fenn, amely fenolvöröst és 10% borjúembrió-szérumot tartalmaz, és a táptalajhoz kiegészítésként 2 mM glutamax, 1% Pen/Strap és 1 mM nátrium-piruvát járul. A kísérletek (a sejtek kezelése) előtt 5 nappal a táptalajt fenolvöröst nem tartalmazó DMEM/F12-re +10% dextranszal bevont csontszénnel kezelt szérumra cseréljük. A kezelés előtti napon a sejteket 0,5% tripszin/etilén-diamin-tetraecetsav segítségével 96 lyukú szövettenyésztő lemezre visszük át 5×10^4 sejt/mélyedés sejtsűrűséggel. A tesztvegyületeket 10^{-6} , 10^{-7} és 10^{-8} M koncentrációban adagoljuk; ezenkívül egy 10^{-6} M (vegyület) + 10^{-9} M 17β -ösztradiol kombinációt is felvisszünk, azt vizsgálándó, hogy a vegyületek képesek-e antiösztrogénként funkcionálni. A sejtek kezelését 48 órán át folytatjuk, s csak ezután végezzük el a vizsgálatot. Minden egyes 96 lyukú lemezen volt 17β -ösztadiol kontroll. Minden egyes dózisban a minták száma $n=8$.

Alkalikus foszfatáz vizsgálat

A 48. óra végén a táptalajt leszívátjuk és a sejteket háromszor foszfáttal pufferolt sóoldattal (PBS) mossuk. Minden mélyedésbe 500 μl lízispuffert (0,1 M Trisz-HCl, pH 9,8, 0,2 Triton X-100) adagolunk. A lemezeket legalább 15 percig -80°C -on tartjuk, majd hagyjuk 37°C -ra melegedni, s ezután minden mélyedésbe 4 mM p-nitro-fenil-foszfatát (pNPP) tartalmazó 0,1 M Trisz-HCl (pH 9,8) pufferből 150 μl-t adunk (a végkoncentráció 3 mM pNPP).

Az abszorpció mértékét és a görbe meredekségét KineticCalc Application program (Bio-Tek Instruments Inc., Winooski, VT) segítségével számoljuk ki. Az eredményeket az enzim reakció sebességének (görbe meredekség) átlaga \pm standard deviáció értékeként fejezzük ki. Az átlagot a reakciókinetikát ábrázoló görbe lineáris szakaszából számoltuk (30 perces abszorpció leolvasás alatt az optikai sűrűséget 5 percnként olvastuk le). Az egyes vegyületek eredményét az 1 nM 17β -ösztadiollal szembeni reakció %-ában adtuk meg.

Az alkalikus foszfatázos módszerrel vizsgáltuk az egyes vegyületek ösztrogénaktivitását és ebből az ED₅₀-értékeket (95%-os megbízhatósági intervallum) kiszámoltuk.

15	A referenciaanyagként a következőket használtuk:	
	17β -ösztadiol	0,03 nM
	17α -ösztadiol	1,42 nM
	ösztatriol	0,13 nM
	öszttron	0,36 nM.

20 Az ezekre a módszerekre vonatkozó szakirodalom a következő: Holinka, C. F., Hata, H., Kuramoto, H. és Gurbide, E. (1986) Effects of steroid hormones and antisteroids on alkaline phosphatase activity in human endometrial cancer cells (Ishikawa Line), *Cancer Research*, 46:2771–2774, valamint Littlefield, B. A., Gurbide, E., Markiewicz, L., McKinley, B. és Hochberg, R. B. (1990): A simple and sensitive microtiter plate estrogen bioassay based on stimulation alkaline phosphatase in Ishikawa cells; Estrogen action of D5 adrenal steroids. *Endocrinology*, 6, 2757–2762.

Az Ishikawa-sejteken végzett alkalikus foszfatázos vizsgálat

Vegyület	Aktiváció (%)
35 17β -ösztadiol	100% aktivitás
tamoxifen	0% aktivitás
raloxifen	5% aktivitás
40 98. példa vegyülete	1% aktivitás
	(1% 1 nM 17β -ösztadiollal)
	(45% 1 nM 17β -ösztadiollal)
	(5% 1 nM 17β -ösztadiollal)

18. módszer

A 2x VIT ERE infektációs vizsgálat

A sejtek fenntartása és kezelése

45 A humán ösztrogénreceptorokkal stabilan transzfektált kinaihörccsög-ovárium sejteket 10% borjúembrió-szérum adalék (fetal bovine serum; FBS) jelenlétében DMEM táptalajon tartjuk fenn. A kezelés előtt 48 órával a táptalajt fenolvöröst nem tartalmazó DMEM +10% dextranszal bevont csontszénnel kezelt FBS keverékére (sejtkezelő táptalaj) cseréltük. A sejteket 5000 sejt/mélyedés sűrűséggel 96 lyukú lemezre vittük fel, mely mélyedésenként 200 μl táptalajt tartalmazott.

Kalcium-foszfatós transzfekció

55 Egy riporter DNS-t (pGL2 Promega plazmid, mely a vitellogenin ERE két tandem kópiáját a luciferáz gént irányító minimális timidin-kináz promoter előtt tartalmazza) a pCH110 β -galaktozidáz expresszálo plaz-

middel (Pharmacia) és egy hordozó DNS-sel (pTZ18U) a következő arányban keverünk össze:

- 10 µg riporter DNS
- 5 µg pCH110 DNS
- 5 µg pTZ18U
- 20 µg DNS/1 ml transzfecció oldat.

A DNS-t (20 µg) 500 µl 250 mM-os steril kalcium-kloridban oldjuk és az oldatot cseppenként 50 µl 2× HeBS-hez (0,28 M nátrium-klorid, 50 mM HEPES, 1,5 mM dinátrium-hidrogén-foszfát; pH 7,05) adjuk, majd az elegyet 20 percig szobahőmérsékleten inkubáljuk. A sejteket tartalmazó minden mélyedésbe 20 µl ilyen elegyet teszünk, és az elegyet 16 órán át a sejteken hagyjuk. Ezt az inkubációt követően a csapadékot eltávolítjuk, a sejteket táptalajjal mossuk, friss sejtközeli táptalajt adunk a sejtekhez, melyeket ezután a következő tesztanyagok valamelyikével kezelünk: vízőanyag, 1 nM 17β-ösztadiol, 1 µM vegyület, vagy 1 µM vegyület+1 nM 17β-ösztadiol (ösztrogén-antagonista teszt). Minden kezeléstípust 8 mélyedésen (n=8) végeztünk, melyeket a luciferáztesztet megelőzően 24 órán át inkubálunk.

Luciferázteszt

A vegyületekkel végzett 24 órás kezelést követően a táptalajt eltávolítjuk, minden mélyedést Mg⁺⁺- és Ca⁺⁺-ionoktól mentes 125 µl PBS és 2× puffer elegyével mosunk. A PBS-t ezután eltávolítjuk, a mélyedésekhez 25-25 µl Promega lizispuffert adunk, és a preparátumot 15 percig szobahőmérsékleten, majd 15 percig -80 °C-on és végül 15 percig 37 °C-on állni hagyjuk. A lizátumból 20 µl-t átlátszatlan 96 lyukú lemezre viszünk át a luciferázaktivitás vizsgálatához, a maradék (5 µl) lizátumot pedig β-galaktoszidáz-aktivításra vizsgáljuk (a transzfecció adatok normalizálásához). Lumiméter segítségével automatikusan minden mélyedésbe 100 µl luciferázszubsztrátot (Promega) adagolunk és 10 másodperccel később a kibocsátott fény adatát (relatív fény egységek) leolvassuk.

Infekciós luciferázteszt (standardok)

Vegyület	Aktiváció (%)
17β-ösztadiol	100% aktivitás
ösztadiol	38% aktivitás
tamoxifen	0% aktivitás
	(10% 1 nM 17β-ösztadiollal)
ralexifen	0% aktivitás
	(0% 1 nM 17β-ösztadiollal)

β-Galaktoszidázteszt

A maradék 5 µl lizátumhoz 45 µl PBS-t, majd 50 µl Promega β-galaktoszidáz 2× tesztelő puffert adunk, a komponenseket jól összekeverjük és 1 órán át 37 °C-on inkubáljuk. Minden kísérletnél egy olyan lemezt is készítenek, mely a görbe felvételéhez szükséges standardokat (0,1–1,5 milli-egység, háromszoros parallelben) tartalmazza. A lemezeket Molecular Devices spektrofotometriás lemezleolvasóval 410 nm-nél értékeljük. Az ismeretlenekre leolvasott optikai sűrűség adatokat a standard görbe és extrapoláció segítségével

vel megfeleltetjük a milli-egységben kifejezett aktivitás értékeknek.

Az eredmények értékelése

- 5 A relatív fény egységben (relative light units; RLU) 10 másodperces kivárást után mért luciferázteszt-adatok automatikusan egy JMP (SAS Inc.) file-ba kerülnek, ahol a háttér RLU levonása megtörténik. A β-galaktoszidáz értékek automatikusan ugyanebbe a file-ba továbbítódnak és ezeket az értékeket a program hozzárendeli a megfelelő RLU adatokhoz és ezzel normalizálja (korrigálja) az adatokat. Az egyes kezelésekek eredményének átlagát (n=8) és a standard deviációt meghatározzuk. A vegyületek aktivitását minden lemez esetében összehasonlítjuk a β-ösztadioléval. A β-ösztadiolhoz viszonyított %-os aktivitást a következő képlettel számoljuk ki: $\% = (\text{ösztadiol-kontroll}) / (\text{vegyület adata}) \times 100$. Ezeket a módszereket Tzukerman, M. T., Esty, A., Santiso-Mere, D., Danielian, P., Parker, M. G., Stein, R. B., Pike, J. W. és McDonnell, D. P. (1994) írták le. A humán ösztrogén transzaktivációs kapacitást mind celluláris, mind promoter összefüggésben vizsgálták; ezeket két, funkcionálisan különböző intramolekuláris régió mediálja (lásd: Molecular Endocrinology, 8, 21–30).

16. táblázat

A példa száma	1 µM	1 µM+17β ösztadiol
85.	-2	43
86.	-5	2
87.	0	0
88.	4	44
89.	16	18
90.	3	58
91.	-3	56
92.	-4	-2
93.	-3	-2
94.	-5	15
95.	-4	-4
96.	12	8
97.	-4	-5
98.	5	5
99.	5	6
100.	9	10
101.	14	9
102.	9	10
103.	13	10
104.	7	7
105.	5	5
106.	10	81
107.	-1	54

16. táblázat (folytatás)

A példa száma	1 μ M	1 μ M+17 β ösztadiol
108.	11	10
109.	6	5
110.	8	10
111.	25	23
112.	10	10
113.	14	16
114.	1	-1
115.	11	10
116.	-1	1
117.	0	1
118.	N/A	N/A
119.	-1	-1
120.	-1	1
121.	0	1
122.	1	5
123.	-1	1
124.	-2	-2
125.	-3	-2
126.	-1	0
127.	-3	-4
132.	-5	-2
133.	7	9
134.	9	5
135.	7	3
136.	16	10
137.	6	8
138.	-2	-1
139.	-12	-13
160.	N/A	N/A
161.	N/A	N/A
162.	-14	-13
166.	25	23
167.	4	10
168.	3	7

19. módszer

Patkány uterotrófiára/antiuterotrófiára vonatkozó biológiai vizsgálat

A vegyületek ösztrogén és antiösztrogén hatását éretlen patkányokon végzett 4 napos uterotrófiás teszttel (L. J. Black és R. L. Goode módszerével) vizsgáltuk [Life Sciences 26, 1453 (1980)]. Éretlen Sprague–Dawley-patkányokból (18 napos nőstények) 6 tagú csoportokat alakítottunk. Az állatok naponta ip. injekcióban 10 μ g vegyületet, 100 μ g vegyületet vagy 100 μ g vegyület+1 μ g 17 β -ösztadiol keverékét kapták az anti-

ösztrogén hatás vizsgálatához, illetve 1 μ g 17 β -ösztadiolt. Az injekciós vivőanyag 50% dimetil-szulfoxidot és 50% fiziológiás sóoldatot tartalmazott. A 4. napon az állatokat szén-dioxiddal megfullasztottuk, méhüket eltávolítottuk, erről a lipidfölszeletet és mindennemű folyadékot leszívattuk és nedves súlyukat meghatároztuk. Az egyik méhszarvból metszetet vettünk, és leadtuk szövettani vizsgálatra és a többiből az összes RNS-t izoláltuk, hogy a komplementer gén 3. komponens expresszióját kiértékelhessük.

17. táblázat

A példa száma	A méh súlya (mg) 100 μ g vegyület	A méh súlya (mg) 100 μ g vegyület+1 μ g 17 β -ösztadiol	A méh súlya (mg) 1 μ g 17 β -ösztadiol	A méh súlya (mg) vivőanyag
Tamoxifen	71,4	N/A	98,2	42,7
85.	41,1	92,4	94,4	26,6
94.	28,1	93,7	88,5	22,3
97.	27,4	24,3	63,2	30,7
98.	29,4	27,9	94,1	35,9
100.	59,9	68,7	91,9	23,4
101.	65,1	71,0	113,7	27,7
122.	46,7	38,7	103,4	30,3
123.	39,2	61,4	94,4	26,1
138.	28,4	37,9	93,9	24,6
139.	30,4	45,0	82,1	20,5
168.	43,2	81,7	98,9	25,5

20. módszer

Petefészek-eltávolításon átesett patkányon végzett 6 hetes kísérlet

Petefészek-eltávolítási műtéten (ovx) vagy álműtéten (sham ovx) átesett nőstény Sprague–Dawley CD patkányokat 1 nappal a műtét után a Taconic Farmról (testsúly: 240–275 g) szereztünk be. Ezeket 3–4 patkány/ketrec elrendezésben, 14/10 világos/sötét körülmények között, szobában tartottuk. Élelmet (Purina 500 patkánytáp) és vizet tetszés szerint kaptak. A vizsgálatok 1 nappal az állatok érkezése után kezdődtek: a 18. táblázatban feltüntetett dózist adtuk a hét öt vagy hét napján, hat héten át. Az egyik csoportot azonos korú, álműtéten átesett patkányok alkották; ezek semmilyen kezelést nem kaptak, s ezek szolgálták intakt, ösztrogénben bővelkedő kontrollcsoportként minden egyes vizsgálatnál. A vegyületek előre meghatározott koncentrációit 1% tween 80-at tartalmazó normál sóoldatban oldjuk, és a kezelést 0,1 ml/100 g testsúly mennyiségű preparátummal végezzük. A 17 β -ösztadiolt kukoricaolajban (20 μ g/ml) szubkután 0,1 ml/patkány mennyiségben adtuk be. A dózisokat 3 hetenként hozzáigazítottuk a csoport átlagos testsúlyához.

A kezelés indulása után öt héttel és a kísérlet befejezése előtt 1 héttel a patkányok csontjaiban az ásványianyag-sűrűséget (bone mineral density; BMD) ellenőrizzük. A BMD mérése a proximális tibián (PT) és a negyedik lumbális csigolyán (L4) anesztetizált patkányokon kettős energiájú röntgen abszorpcióméterrel (DXA) (Eclipse XR-26, Norland Corp. Ft. Atkins, WI) történt. A DXA méréseket a következőképpen végeztük: 15 perccel a DXA mérések előtt a patkányokat 100 mg/kg ketamin (Bristol Laboratories, Syracuse, NY) és 0,75 mg/kg acepromazin (Aveco, Ft. Dodge, IA) intraperitoneálisan beadott dóziséval anesztetizáljuk. A patkányt a DXA pásztázó alatti akril asztalon, a pásztázó sugár útjára merőlegesen helyezük el; a végtagokat kinyújtjuk és papírszalaggal az asztal felületéhez erősítjük. Először egy előzetes pásztázást végzünk 50 mm/másodperc sebességgel 1,5 mm×1,5 mm-es felbontással, hogy a PT és L4 esetében is kiválaszthatassuk az érdeklődésre számot tartó

helyet. Small subject szoftvert használunk. A szoftvert használó operátor 1,5 cm szélességű területtel lefedheti az L4 teljes hosszát. A BMD-értékeket az adott helyen a szoftver a kétsugaras (46,8 KeV és 80 KeV) röntgensugár (melyet a vizsgálati alany alatt elhelyezett gerjesztő generál) gyengülésének függvényében egy olyan detektor közbeiktatásával számolja ki, mely a vizsgálati alany fölött, az adott vizsgálati területen belül mozog. A BMD-értékekhez szükséges adatokat (g/cm²-ben kifejezve) és az egyes pásztázások eredményeit statisztikai elemzéshez tároljuk. A BMD-mérés után egy héttel a patkányokat szén-dioxiddal megfullasztjuk és vért veszünk tőlük koleszterinelemzéshez. Az állatok méhét eltávolítjuk és tömegüket megmérjük. Az állatok méhét eltávolítjuk és koleszterin/HP kit alkalmazásával határozzuk meg. A statisztikai számításokat egyutas variancia analízissel (Dunnet-teszt) hasonlítjuk össze.

18. táblázat

6 hetes vizsgálat petefészek-eltávolításon átesett patkányokon a 98. példa vegyületével

	BMD (mg/cm ²) ^{a, b}		Testsúly (g) ^{a, c}	A méh tömege (mg) ^{a, c}	Koleszterin (mg/dl) ^{a, c}
	Proximális tibia	L4			
A kezelés gyakorisága ^d					
Intakt patkányon	0,211** ±0,003	0,183* ±0,003	43,0* ±6,0	426,4** ±25,0	71,6* ±5,0
Vivőanyag (Ovx)	0,189 ±0,004	0,169 ±0,004	62,7 ±8,2	118,2 ±7,8	87,2 ±3,0
98. példa vegyülete 0,3 mg/kg, po.	0,210** ±0,003	0,173 ±0,003	46,8 ±6,6	149,3 ±4,4	59,0** ±2,2
Raloxifen 3 mg/kg po.	0,207** ±0,006	0,170 ±0,003	25,3** ±65,4	191,6** ±9,3	55,0** ±2,4
17β-ösztadiol 2 μg/patkány, sc.	0,224** ±0,004	0,169 ±0,004	33,1** ±4,9	426,0** ±18,4	95,5 ±3,9

a) átlag ±SEM

b) 5 héttel a kezelés után

c) 6 héttel a kezelés után

d) kezelés naponta, 7 nap/hét, 6 héten át

* p<0,05 a megfelelő vivőanyag érték függvényében

** p>0,05 a megfelelő vivőanyag érték függvényében.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Gyógyászati készítmény, amely tartalmaz egy vagy több ösztrogént és egy (I) vagy (II) általános képletű vegyületet – ahol a képletekben

R₁ jelentése a következők közül választott: hidrogénatom, hidroxilcsoport vagy ennek 1–12 szénatomos (egyenes vagy elágazó láncú) észtere vagy 1–12 szénatomos (egyenes, elágazó láncú vagy gyűrűs) alkil-étere, halogénatomok; és 1–4 szénatomos halogénezett éter, mint amilyen a trifluor-metil-éter és triklór-metil-éter;

R₂, R₃, R₄, R₅ és R₆ jelentése egymástól függetlenül a következők közül választott: hidrogénatom, hidroxil-

csoport vagy ennek 1–12 szénatomos (egyenes vagy elágazó láncú) észtere, vagy 1–12 szénatomos (egyenes, elágazó láncú vagy gyűrűs) alkil-étere, halogénatomok, 1–4 szénatomos halogénezett éter, mint amilyen a trifluor-metil-éter és triklór-metil-éter, cianocsoport 1–6 szénatomos (egyenes vagy elágazó láncú) alkilcsoport és trifluor-metilcsoport, azzal a megszorítással, hogy ha R₁ hidrogénatom, akkor R₂ jelentése hidroxilcsoporttól eltérő;

X jelentése a következők közül választott: hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkil-, ciano-, nitro-, trifluor-metil-csoport és halogénatom;

n jelentése 2 vagy 3; és

Y jelentése a következők közül választott:

a) egy (III) általános képletű csoport, ahol R_7 és R_8 jelentése egymástól függetlenül a következők közül választott: hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkilcsoport, adott esetben cianocsoporttal, 1–6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoporttal, 1–6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkoxicsoporthal, halogénatommal, hidroxilcsoporttal, trifluor-metilcsoporttal vagy trifluor-metoxi-csoporttal helyettesített fenilcsoport; vagy R_7 és R_8 egy $-(CH_2)_p-$ képletű csoporttal kapcsolódik össze, ahol p értéke 2–6, előnyösen 4–6 egész szám, és az így kialakult gyűrű adott esetben 1–3 szubsztituenssel helyettesített a következők közül választva: 1–3 szénatomos alkilcsoport, trifluor-metil-csoport, halogénatom, hidrogénatom, fenilcsoport, nitro- és cianocsoport;

b) 5, 6 vagy 7 tagú telített, telítetlen vagy részben telítetlen heterogyűrűs csoport, mely legfeljebb két heteroatomot tartalmaz a következők közül választva: $-O-$, $-NH-$, $-N-(C_1-C_4\text{-alkil})-$, $-N=$ és $-S(O)_m-$, ahol m értéke 0–2 egész szám, és mely heterogyűrű adott esetben 1–3 szubsztituenssel helyettesített, egymástól függetlenül, a következők közül választva: hidroxilcsoport, halogénatom, 1–4 szénatomos alkil-, trihalogén-metil-, 1–4 szénatomos alkoxi-, trihalogén-metoxi-, 1–4 szénatomos acil-oxi-, 1–4 szénatomos alkil-tio-, 1–4 szénatomos alkil-szulfonil-, 1–4 szénatomos alkil-szulfonil-, hidroxil-(1–4 szénatomos alkil)-, karboxil-, ciano-, $-CONHR_1$, amino-, 1–4 szénatomos alkil-amino-, di(1–4 szénatomos alkil)-amino-, $-NHSO_2R_1$, $-NHCOR_1$, nitro- és adott esetben 1–3 (1–4 szénatomos alkil)-csoporttal helyettesített fenilcsoport, ahol R_1 a fenti jelentésű vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport;

c) 6–12 szénatomos, áthidalással kapcsolódó vagy kondenzált kétgyűrűs heterociklusos csoport, mely legfeljebb két heteroatomot tartalmaz a következők közül választva: $-O-$, $-NH-$, $-N(C_1-C_4\text{ alkil})-$ és $-S(O)_m$, ahol m értéke 0–2 egész szám, és mely kétgyűrűs rendszer adott esetben 1–3 szubsztituenssel helyettesített, egymástól függetlenül, a következők közül választva: hidroxilcsoport, halogénatom, 1–4 szénatomos alkil-, trihalogén-metil-, 1–4 szénatomos alkoxi-, trihalogén-metoxi-, 1–4 szénatomos acil-oxi-, 1–4 szénatomos alkil-tio-, 1–4 szénatomos alkil-szulfonil-, 1–4 szénatomos alkil-szulfonil-, hidroxil-(1–4 szénatomos alkil)-, karboxil-, ciano-, $-CONHR_1$, amino-, 1–4 szénatomos alkil-amino-, di(1–4 szénatomos alkil)-amino-, $-NHSO_2R_1$, $-NHCOR_1$, nitro- és adott esetben 1–3 (1–4 szénatomos alkil)-csoporttal szubsztituált fenilcsoport –

vagy annak gyógyászatilag elfogadható sóját és valamely gyógyászatilag elfogadható vivőanyagot vagy segédanyagot.

2. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, ahol

R_1 jelentése a következők közül választott: hidrogénatom, hidroxilcsoport vagy ennek 1–4 szénatomos észtere vagy alkil-étere, vagy halogénatom;

R_2, R_3, R_4, R_5 és R_6 jelentése egymástól függetlenül a következők közül választott: hidrogénatom, hidroxil-

csoport vagy ennek 1–4 szénatomos észtere vagy alkil-étere, halogénatom, cianocsoport, 1–6 szénatomos alkil- vagy trifluor-metil-csoport, azzal a megszorítással, hogy ha R_1 hidrogénatom, akkor R_2 jelentése hidroxilcsoporttól eltérő;

X jelentése a következők közül választott: hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkil-, ciano-, nitro-, trifluor-metil-csoport, halogénatom;

Y jelentése egy olyan (III) általános képletű csoport, ahol R_7 és R_8 egymástól függetlenül a hidrogénatom és 1–6 szénatomos alkilcsoport közül választott, vagy egy $-(CH_2)_p-$ képletű csoporttal együtt – ahol p értéke 2–6 egész szám – gyűrűvé kapcsolódnak össze, mely gyűrű adott esetben legfeljebb három szubsztituenssel helyettesített a következők közül választva: hidroxilcsoport, halogénatom, 1–4 szénatomos alkil-, trihalogén-metil-, 1–4 szénatomos alkoxi-, trihalogén-metoxi-, 1–4 szénatomos alkil-tio-, 1–4 szénatomos alkil-szulfonil-, 1–4 szénatomos alkil-szulfonil-, hidroxil-(1–4 szénatomos alkil)-, karboxil-, ciano-, $-CONH-$ (1–4 szénatomos alkil)-, amino-, 1–4 szénatomos alkil-amino-, di(1–4 szénatomos alkil)-amino-, $-NHSO_2$ -(1–4 szénatomos alkil)-, $-NHCO$ -(1–4 szénatomos alkil)- és nitrocsoport; vagy annak gyógyászatilag elfogadható sója, és mely készítmény tartalmaz továbbá valamely gyógyászatilag elfogadható vivőanyagot vagy segédanyagot.

3. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmény,

ahol

R_1 jelentése hidroxilcsoport,

R_2, R_3, R_4, R_5 és R_6 jelentése egymástól függetlenül a következők közül választott: hidrogénatom, hidroxilcsoport vagy ennek 1–4 szénatomos észtere vagy alkil-étere, halogénatom, ciano-, 1–6 szénatomos alkil- és trifluor-metil-csoport, azzal a megszorítással, hogy ha R_1 hidrogénatom, akkor R_2 jelentése hidroxilcsoporttól eltérő,

X jelentése a következők közül választott: klóratom, nitrocsoport, ciano-, trifluor-metil- vagy metilcsoport; és

Y jelentése egy olyan (III) általános képletű csoport, ahol R_7 és R_8 együtt egy $-(CH_2)_r-$ képletű csoportot alkotva gyűrűvé kapcsolódnak össze – ahol r értéke 4–6 egész szám –, mely gyűrű adott esetben 1–3 szubsztituenssel helyettesített a következők közül választva: hidroxilcsoport, halogénatom, 1–4 szénatomos alkil-, trihalogén-metil-, 1–4 szénatomos alkoxi-, trihalogén-metoxi-, 1–4 szénatomos alkil-tio-, 1–4 szénatomos alkil-szulfonil-, 1–4 szénatomos alkil-szulfonil-, hidroxil-(1–4 szénatomos alkil)-, karboxil-, ciano-, $-CONH-$ (1–4 szénatomos alkil)-, amino-, 1–4 szénatomos alkil-amino-, di(1–4 szénatomos alkil)-amino-, $-NHSO_2$ -(1–4 szénatomos alkil)-, $-NHCO$ -(1–4 szénatomos alkil)- és nitrocsoport;

vagy annak gyógyászatilag elfogadható sója, és mely készítmény tartalmaz továbbá valamely gyógyászatilag elfogadható vivőanyagot vagy segédanyagot.

4. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, ahol a vegyület a következők egyike:

5-benzil-oxi-2-(4-etoxi-fenil)-3-metil-1-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzil]-1H-indol vagy gyógyászatilag elfogadható sója;

3-metil-2-fenil-1-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzil]-1H-indol vagy gyógyászatilag elfogadható sója;

4-[5-fluor-3-metil-1-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzil]-1H-indol-2-il]-fenol vagy gyógyászatilag elfogadható sója;

1-[4-(2-azepán-1-il-etoxi)-benzil]-2-(4-hidroxi-fenil)-3-metil-1H-indol-5-ol vagy gyógyászatilag elfogadható sója;

2-(4-hidroxi-fenil)-3-metil-1-[4-(2-dimetil-amino-1-il-etoxi)-benzil]-1H-indol-5-ol vagy gyógyászatilag elfogadható sója;

2-(4-hidroxi-fenil)-3-metil-1-[4-(2-dietil-amino-1-il-etoxi)-benzil]-1H-indol-5-ol vagy gyógyászatilag elfogadható sója;

2-(4-ciklopentil-oxi-fenil)-3-metil-1-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzil]-1H-indol-5-ol vagy gyógyászatilag elfogadható sója;

3-metil-1-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzil]-2-(4-trifluor-metil-fenil)-1H-indol-5-ol vagy gyógyászatilag elfogadható sója;

2-(4-hidroxi-fenil)-1-[3-metoxi-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzil]-3-metil-1H-indol-5-ol vagy gyógyászatilag elfogadható sója vagy

2-(4-hidroxi-fenil)-1-[3-metoxi-4-(2-azepán-1-il-etoxi)-benzil]-3-metil-1H-indol-5-ol vagy gyógyászatilag elfogadható sója.

5. Az 1–4. igénypontok bármelyike szerinti gyógyászati készítmény, melyben az egy vagy több ösztrogén a következők közül választott:

equilin, equilenin, ösztradién, etinil-ösztadiol, 17 β -ösztadiol, 17 α -dihidroequilenin, 17 β -dihidroequilenin, menstrol, konjugált ösztrogének, ösztroon, 17 α -ösztadiol-szulfát, Δ 8,9-dehidroösztroon, equol és enterolakton, vagy ezek gyógyászatilag elfogadható sói vagy észterei.

6. Az 5. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amelyben az egy vagy több ösztrogén gyógyászatilag elfogadható sója a nátriumsó.

7. Egy ösztrogén és egy 1–4. igénypontok bármelyike szerinti vegyület vagy annak gyógyászatilag elfogadható sójának alkalmazása olyan gyógyszer előállítására, amely emlősökben előforduló csonttömegcsökkenés kezelésére vagy megelőzésére szolgál.

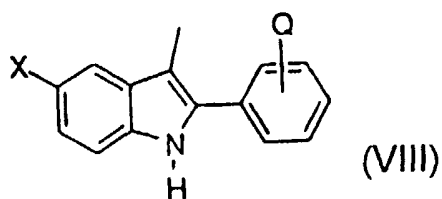
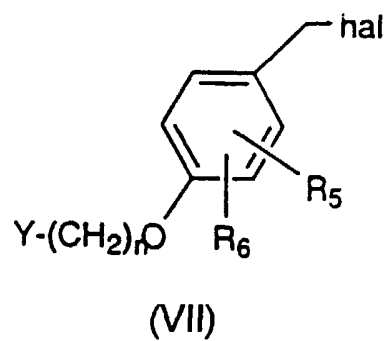
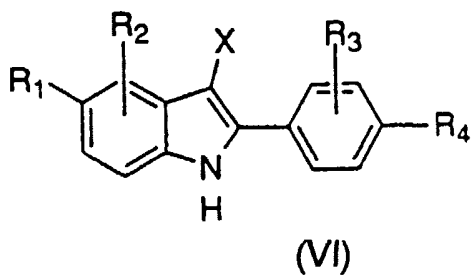
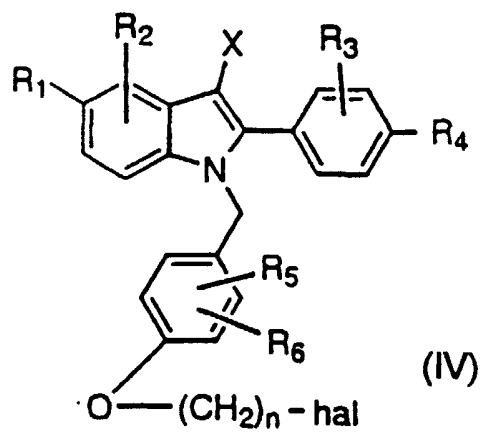
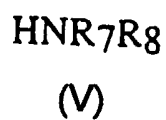
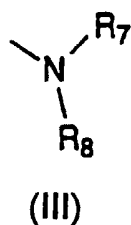
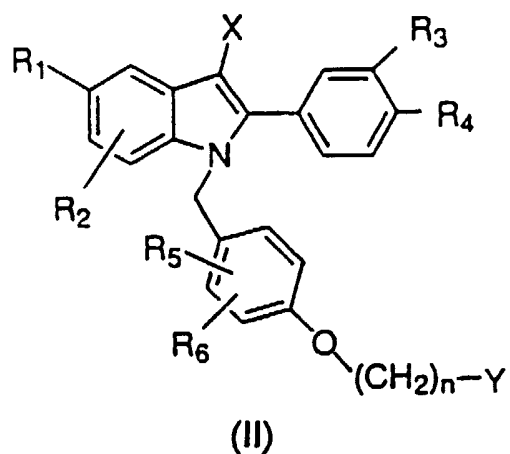
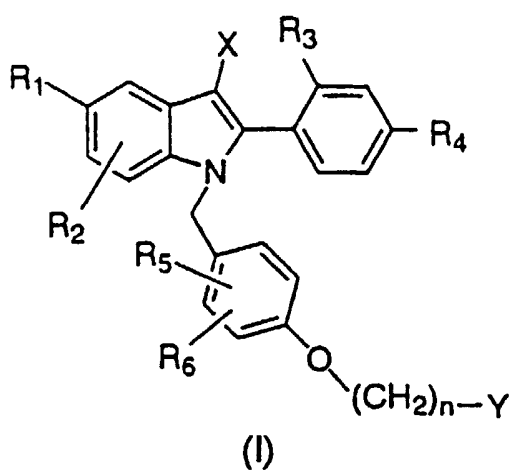
8. Egy ösztrogén és egy 1–4. igénypontok bármelyike szerinti vegyület vagy annak gyógyászatilag elfogadható sójának alkalmazása olyan gyógyszer előállítására, amely emlősökben ösztrogénhiány okozta vagy ezzel összefüggésben jelentkező kóros állapot vagy szindróma kezelésére vagy megelőzésére szolgál.

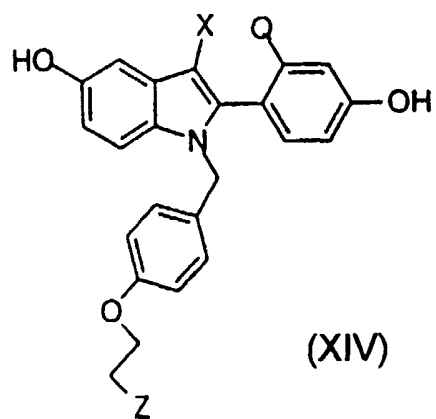
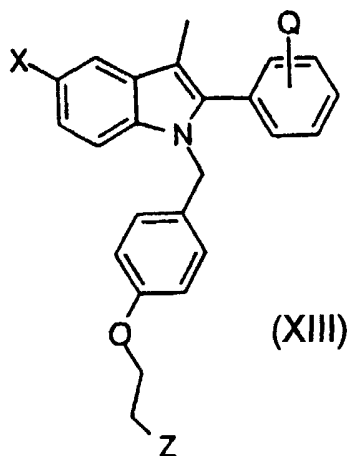
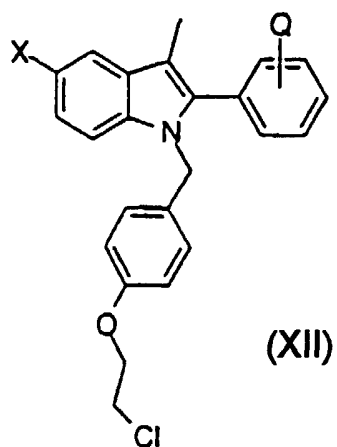
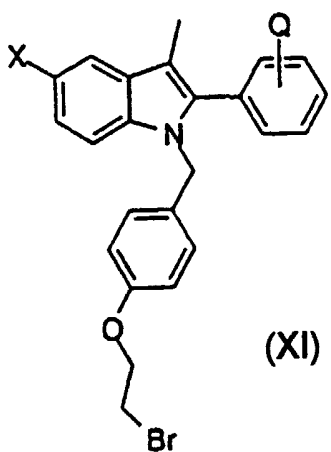
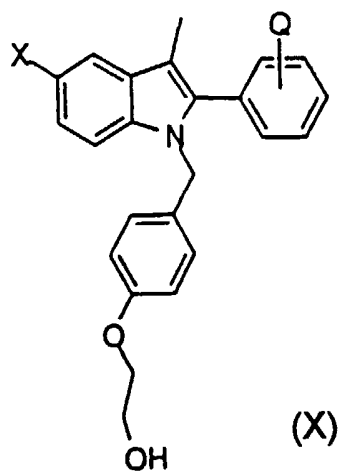
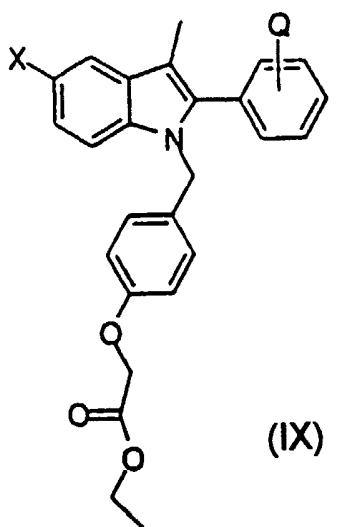
9. Egy ösztrogén és egy 1–4. igénypontok bármelyike szerinti vegyület vagy annak gyógyászatilag elfogadható sójának alkalmazása olyan gyógyszer előállítására, amely emlősökben előforduló kardiovaszkuláris megbetegedések kezelésére vagy megelőzésére szolgál.

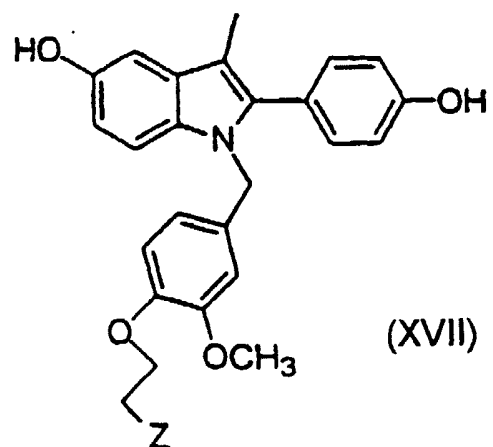
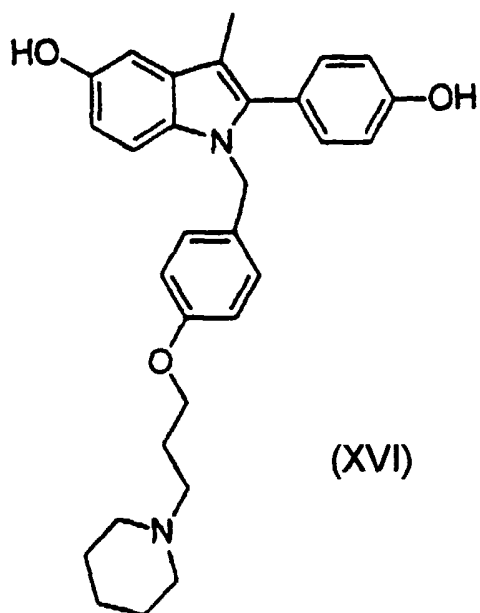
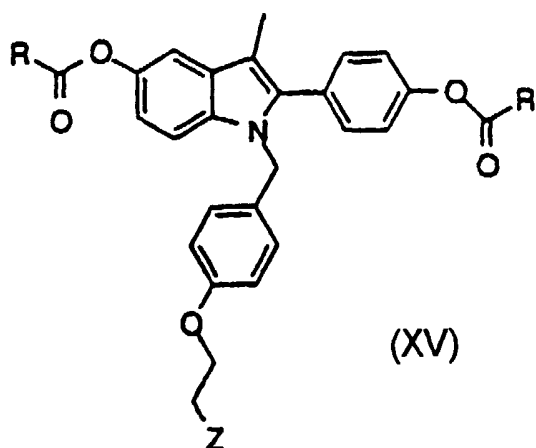
10. Egy ösztrogén és egy 1–4. igénypontok bármelyike szerinti vegyület vagy annak gyógyászatilag elfogadható sójának alkalmazása olyan gyógyszer előállítására, amely emlősökben az endometriális vagy endometriális-hoz hasonló szövetek proliferációja, abnormális fejlődése, működése vagy növekedése következtében fellépő betegségek kezelésére vagy megelőzésére szolgál.

11. A 10. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a kéréses betegség endometriosis.

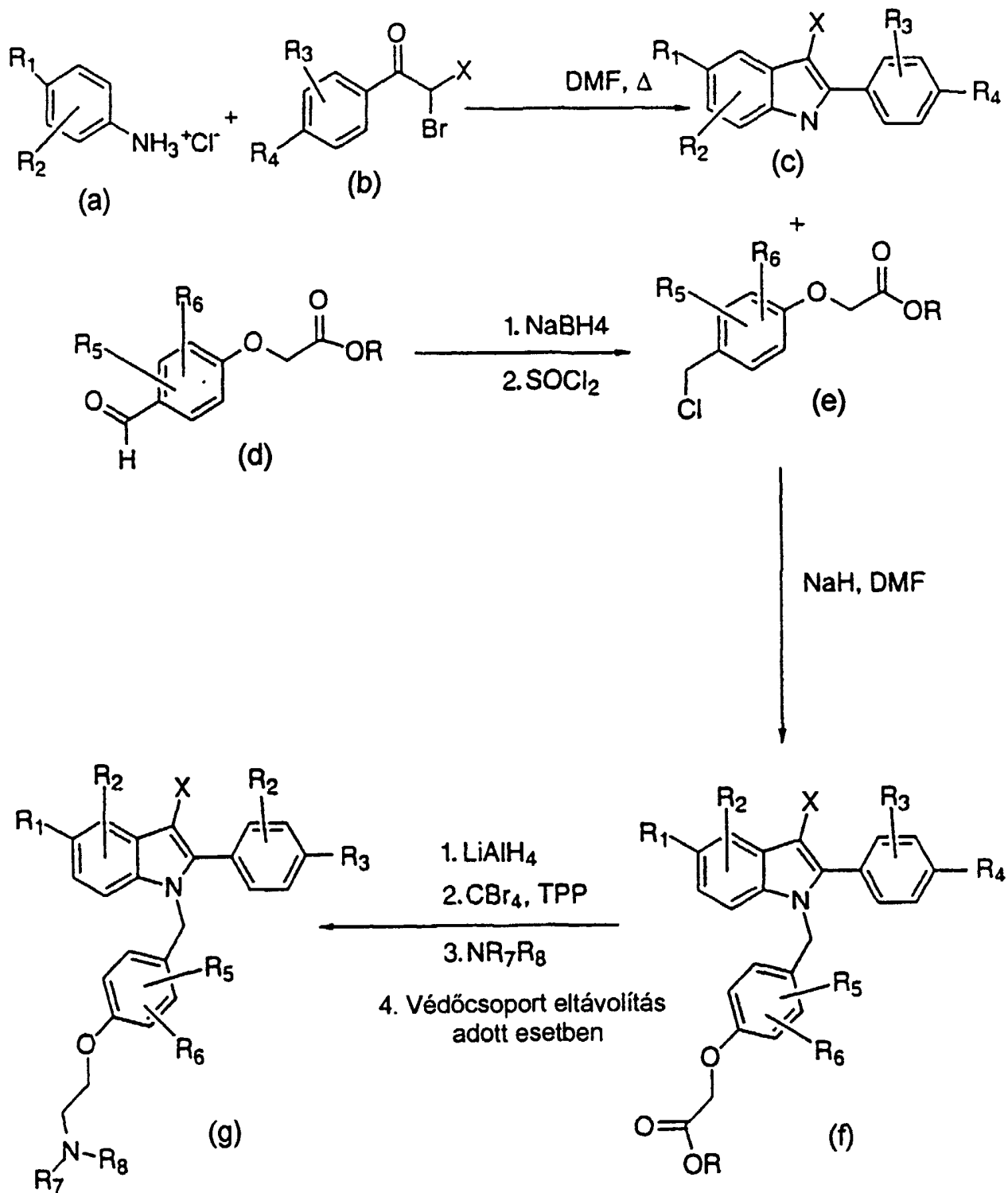
12. Egy vagy több ösztrogént és az 1–4. igénypontok bármelyike szerinti (I) vagy (II) általános képletű vegyületet kombinált preparátumként tartalmazó termék, amely egyidejűleg, külön-külön, vagy egymást követően történő alkalmazásra szolgál a kardiovaszkuláris megbetegedések, az endometriális vagy az endometriális-hoz hasonló szövetek proliferációja, abnormális fejlődése, működése vagy növekedése következtében emlősökben fellépő betegségek, vagy ösztrogénhiány okozta, vagy ezzel összefüggésben jelentkező kóros állapot vagy szindróma kezelésében vagy megelőzésében.



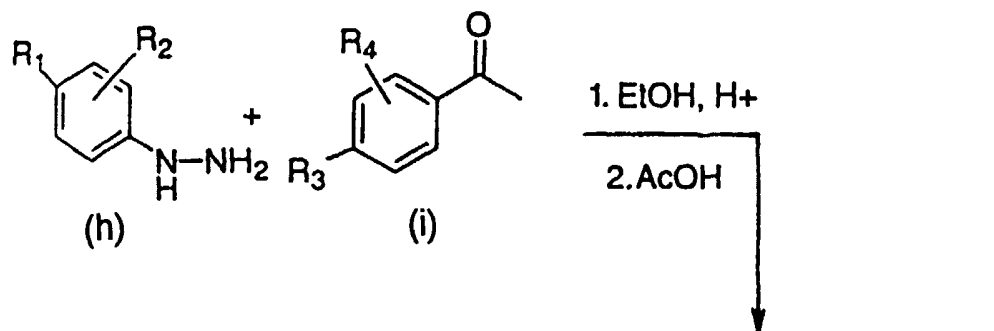




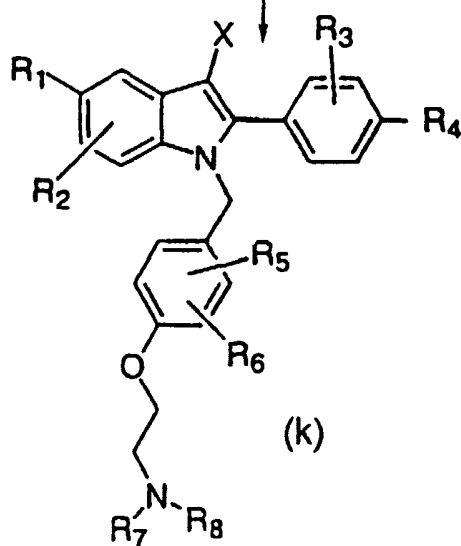
1. reakcióvázlat



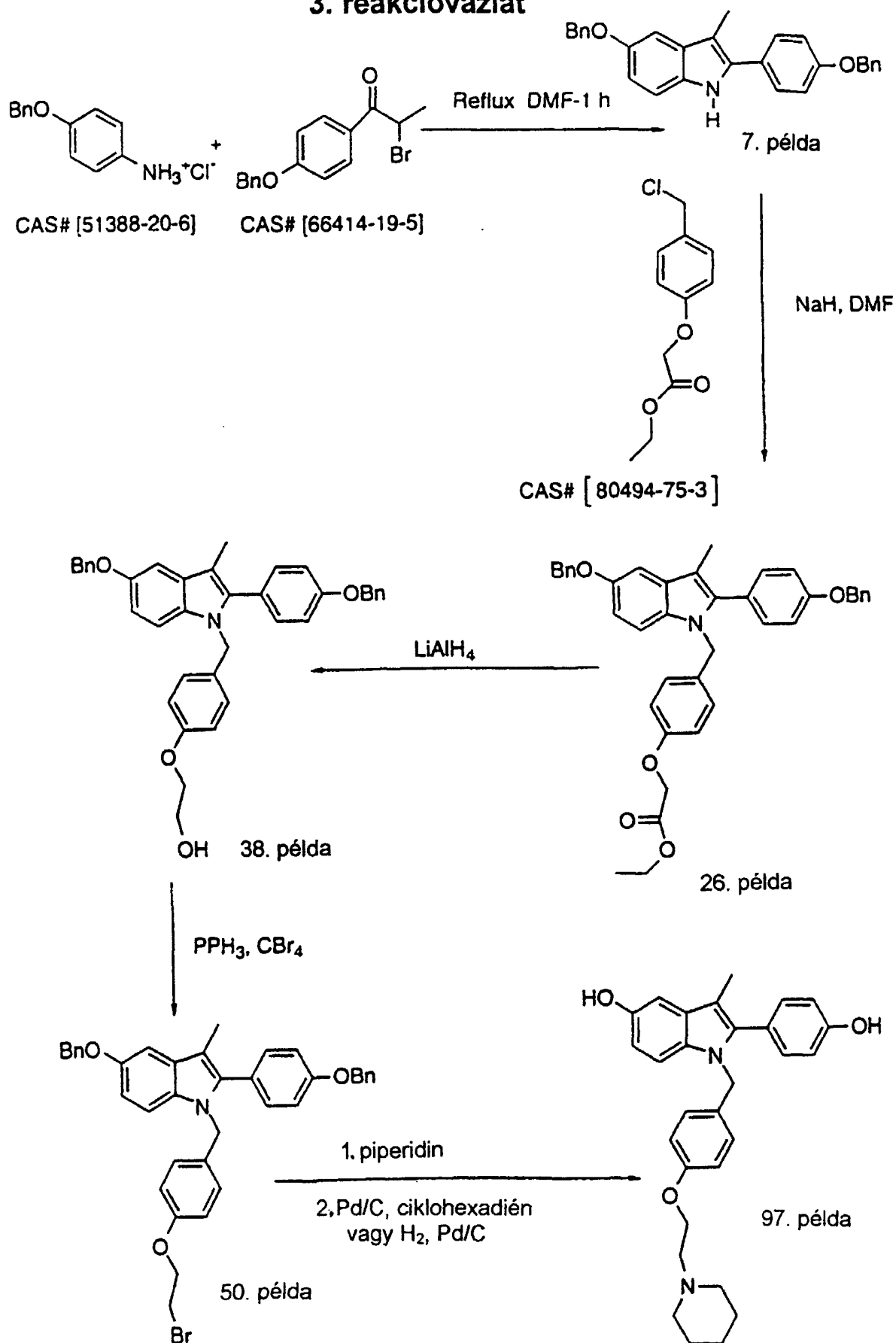
2. reakcióvázlat



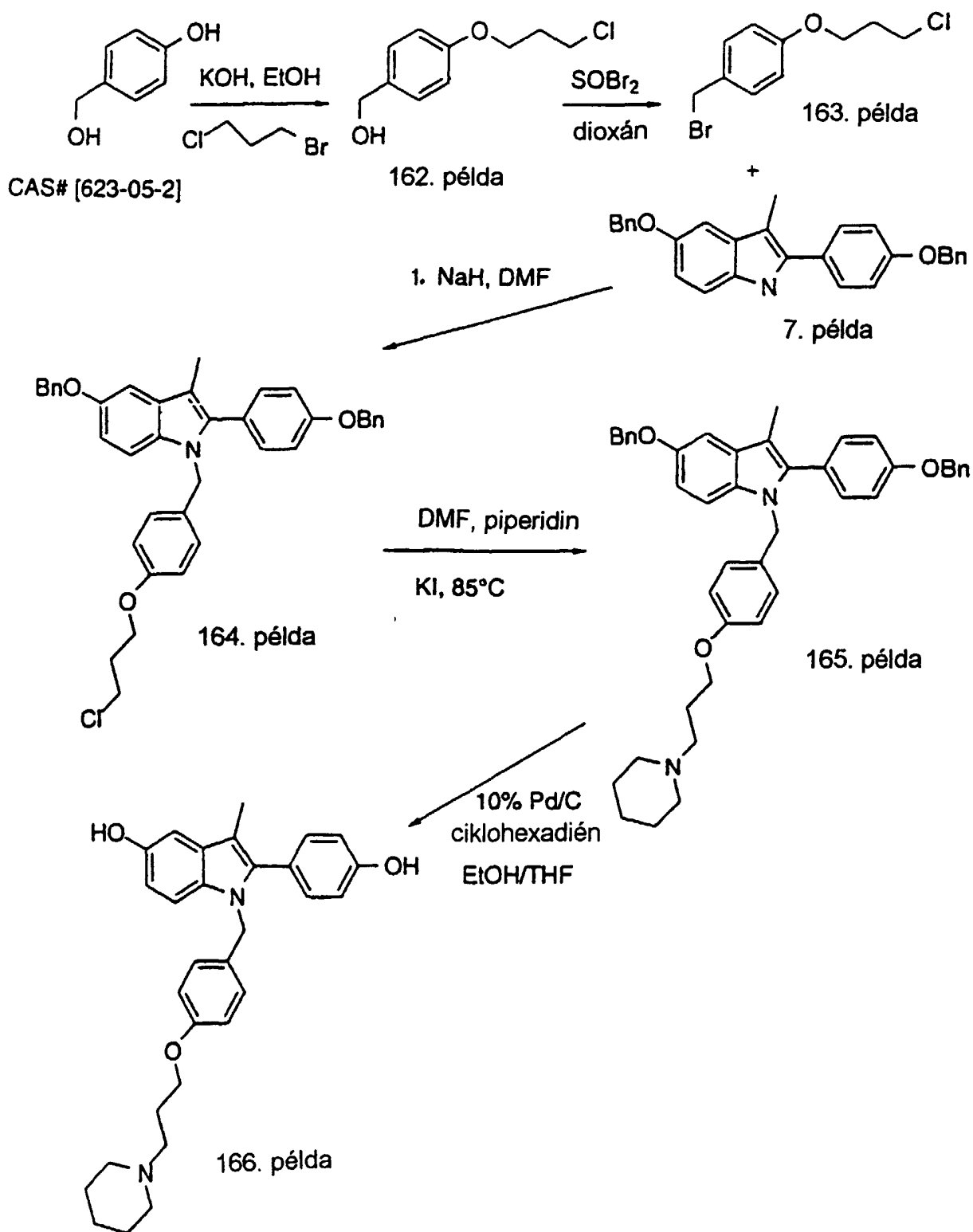
1. Nitrogén védelme
2. A 3. helyzetbe reakcióképes X csoport bevittele
3. Védőcsoport eltávolítása a nitrogénről
4. Oldallánc bevittele



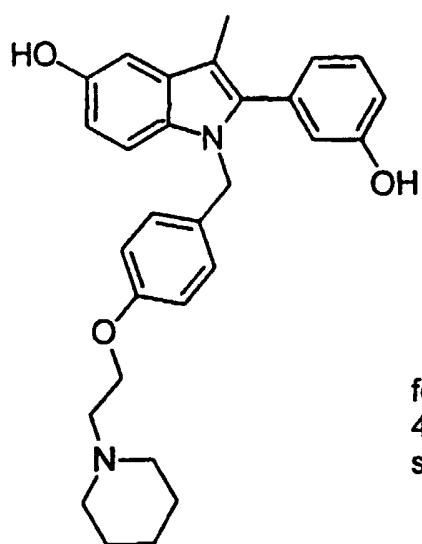
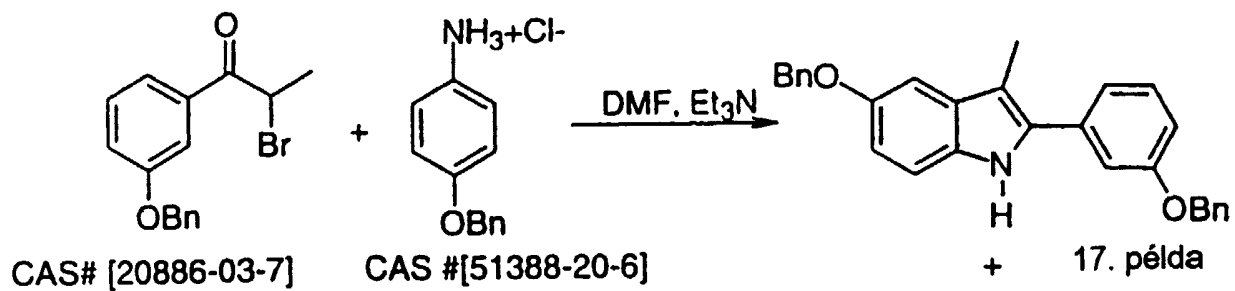
3. reakcióvázlat



4. reakcióvázlat

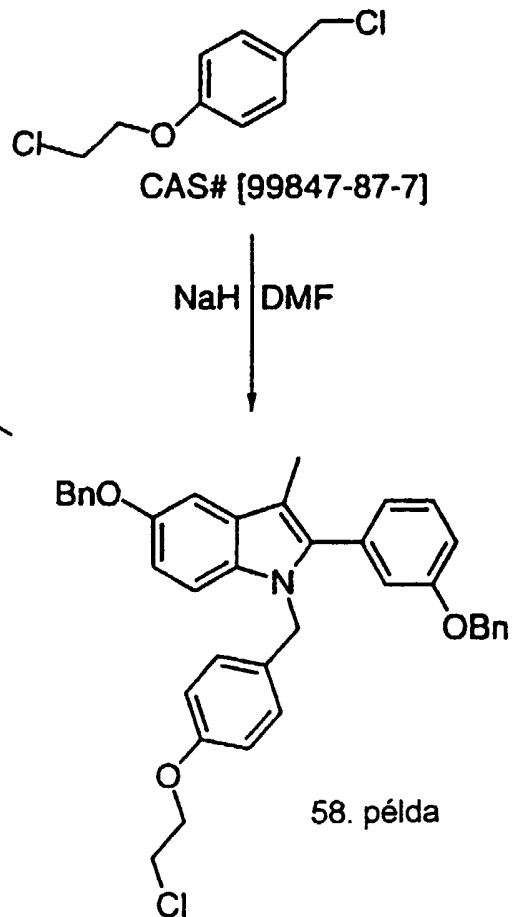


4a reakcióvázlat

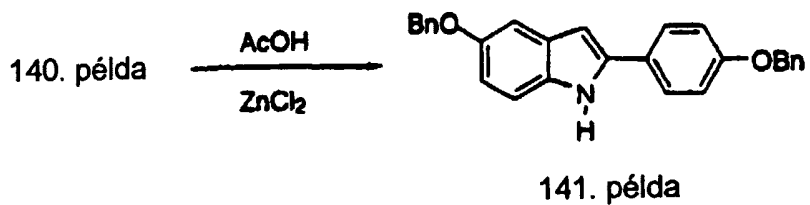
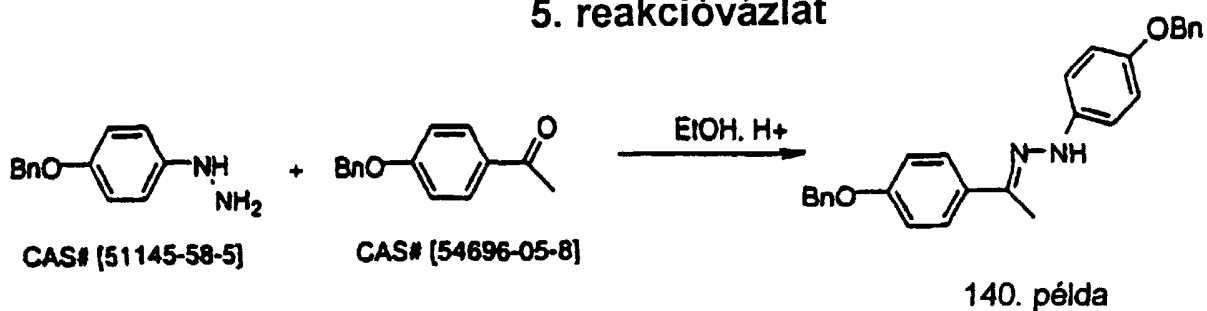


127. példa

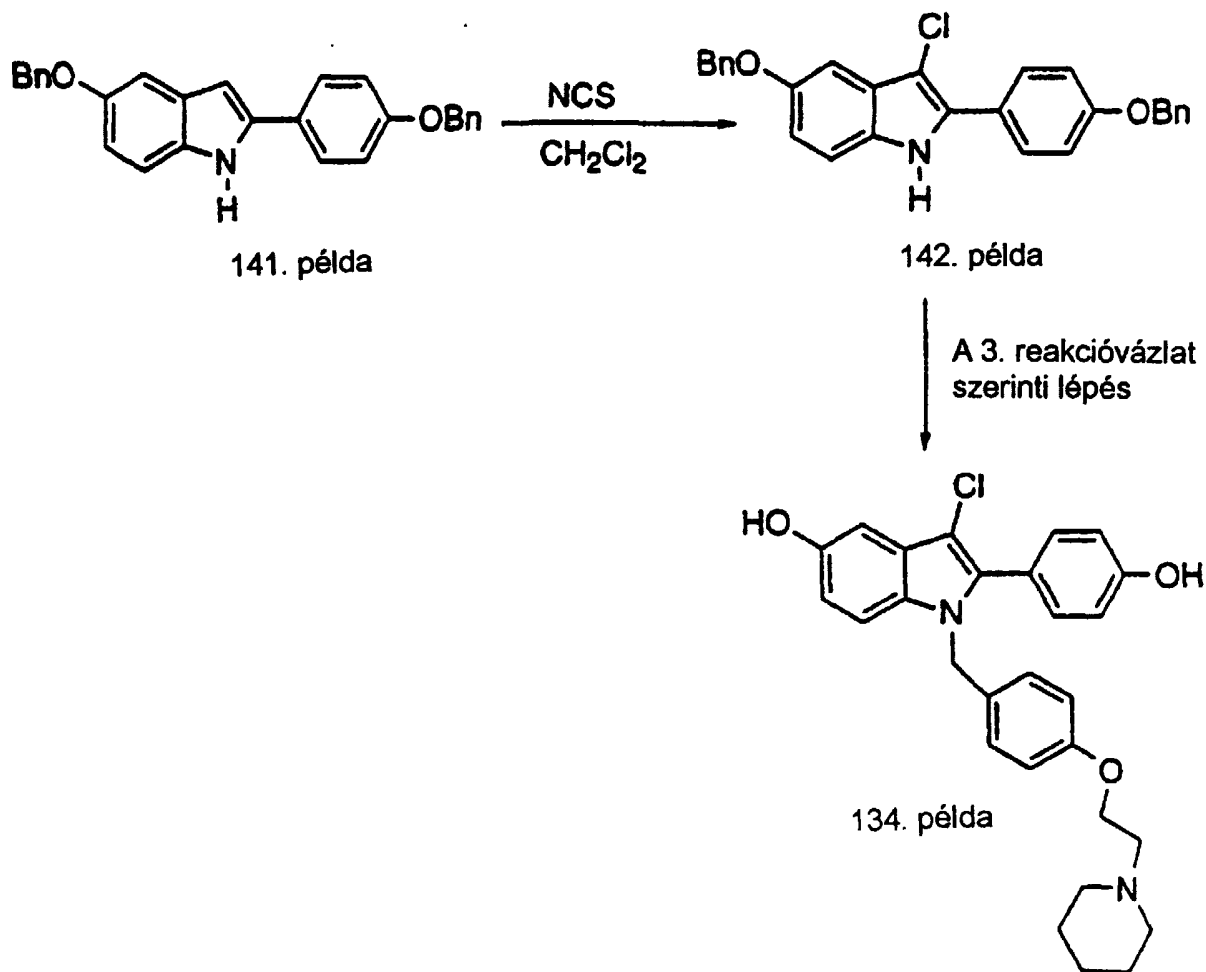
folytatás a
4. reakcióvázlat
szerint



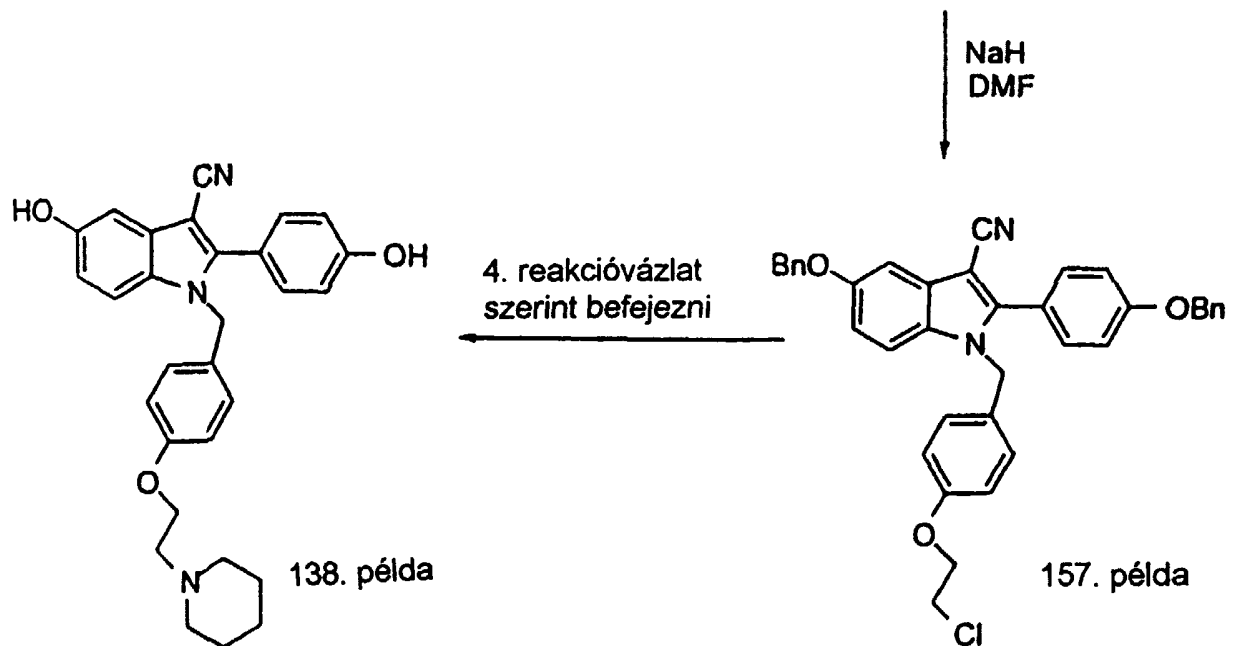
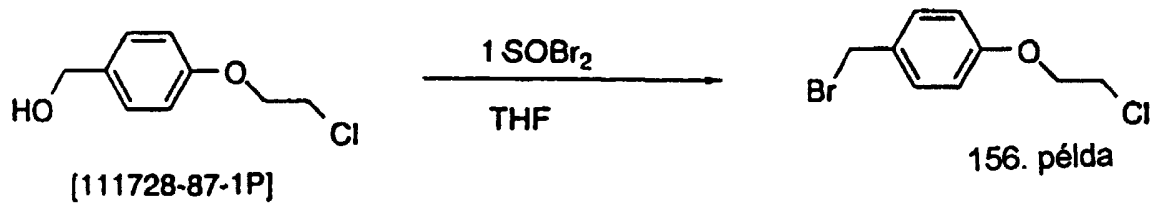
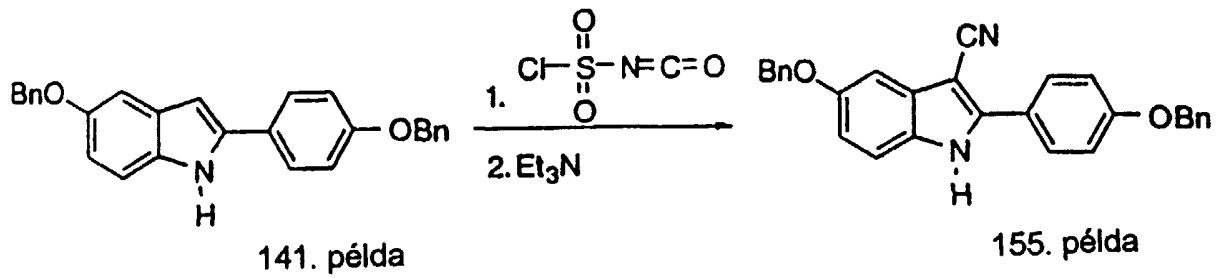
5. reakcióvázlat



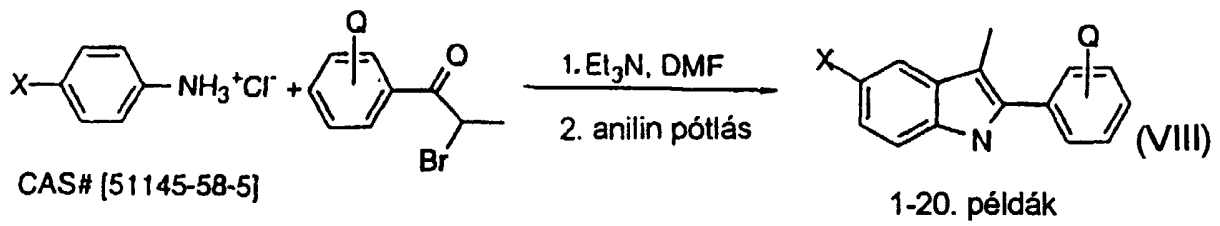
6. reakcióvázlat



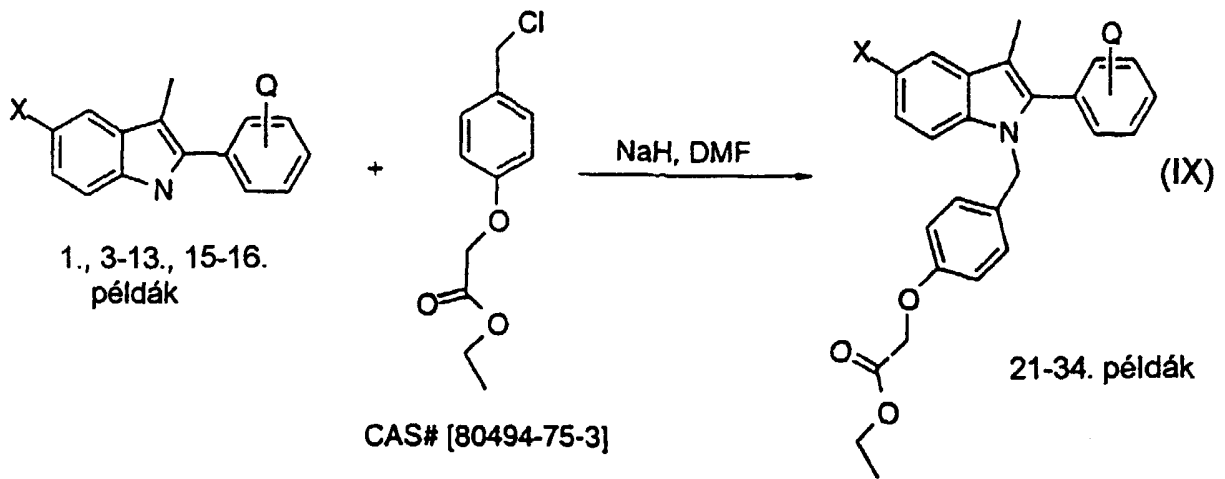
7. reakcióvázlat



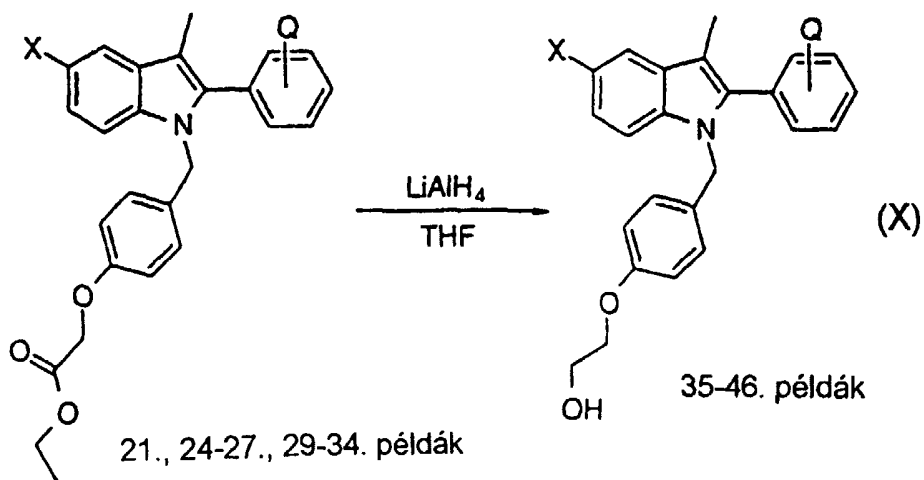
8. reakcióvázlat 3-Metil-indol-származékok



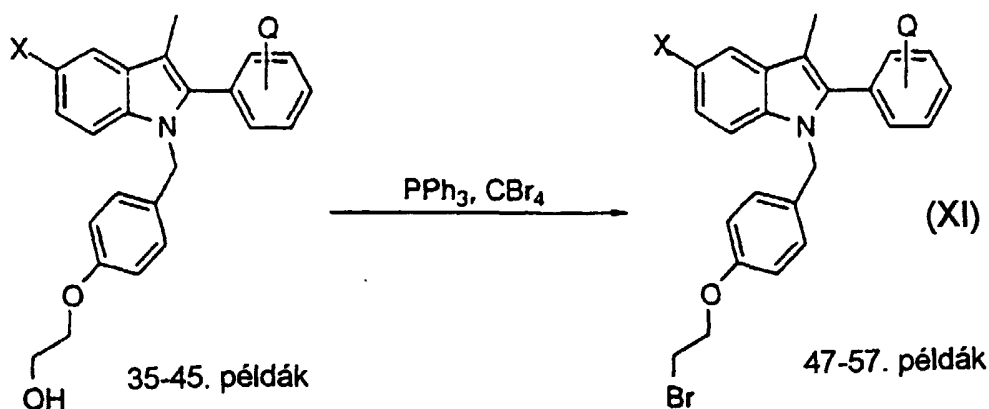
9. reakcióvázlat 3-Metil-indol-ecetsav-etil-észterek



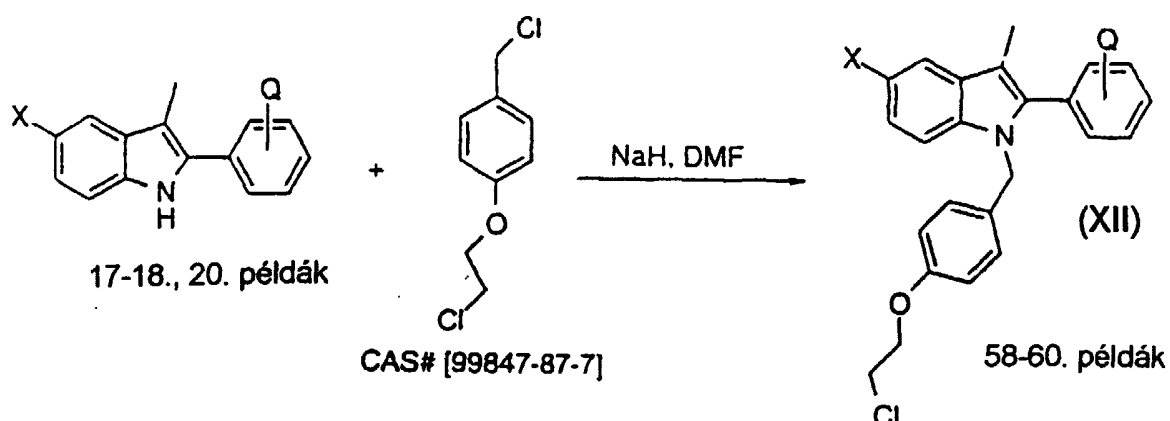
10. reakcióvázlat 3-Metil-indol-fenil-etanolok



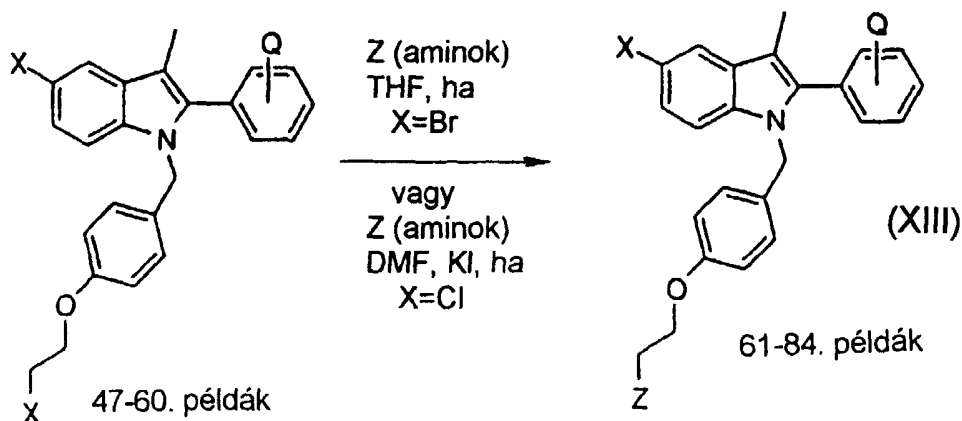
11. reakcióvázlat 3-Metil-indol-fenil-etil-bromidok



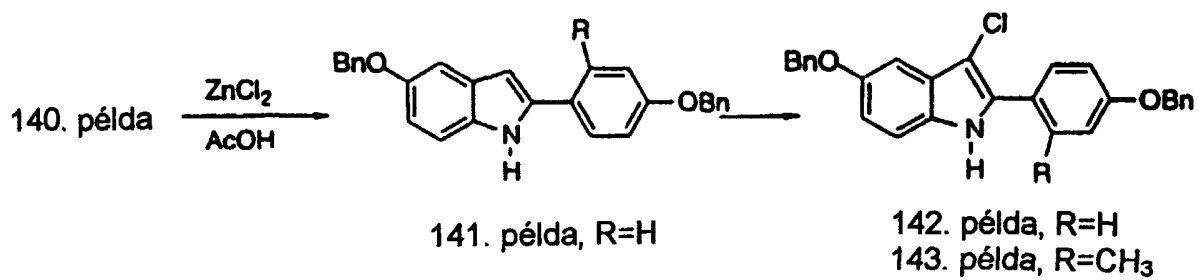
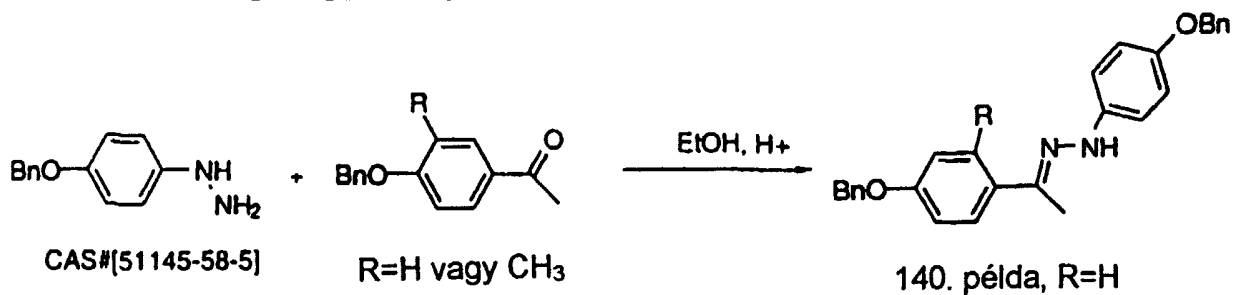
12. reakcióvázlat Néhány intermedierként használt 3-metil-indol-fenil-etil-klorid



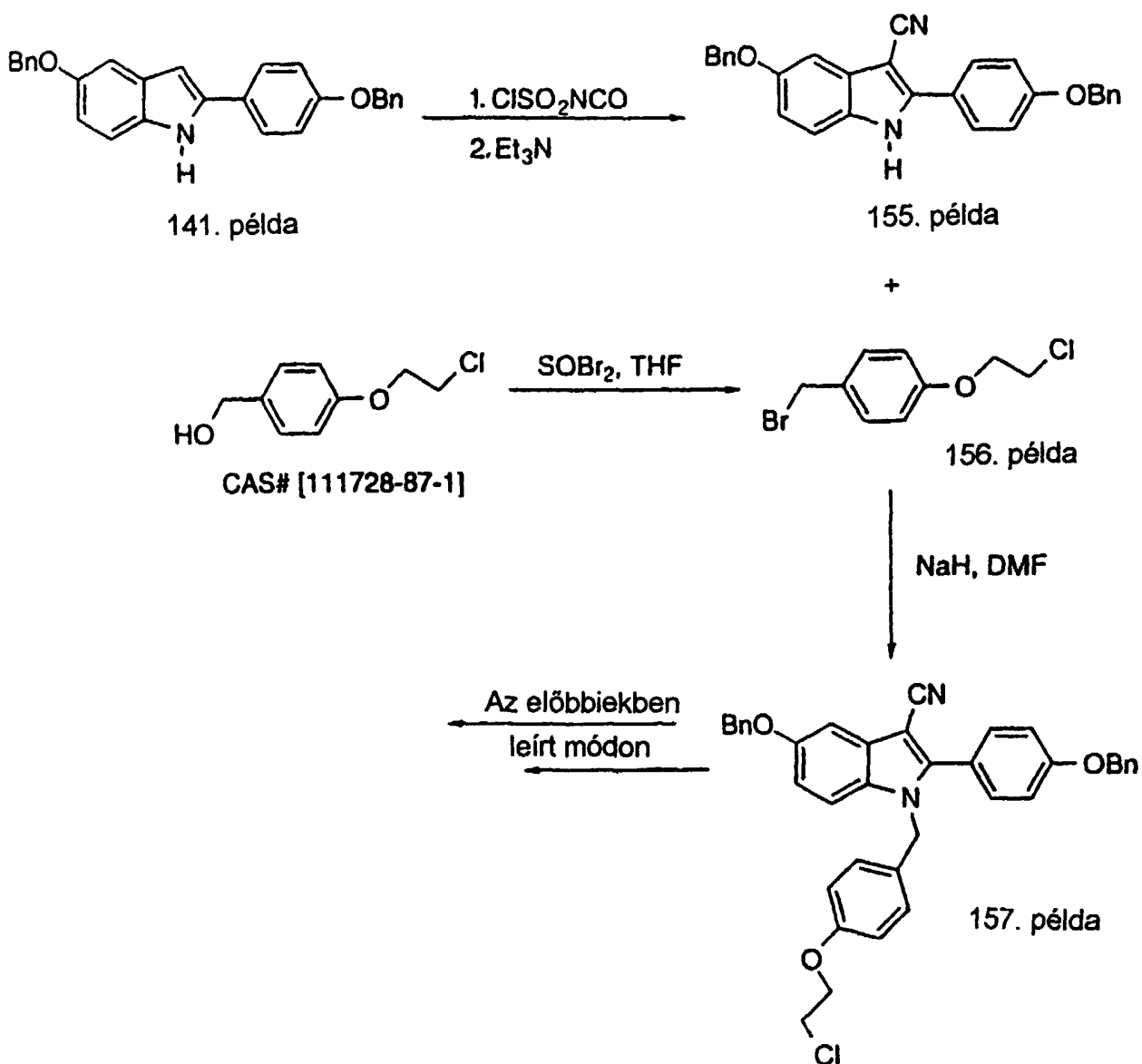
13. reakcióvázlat



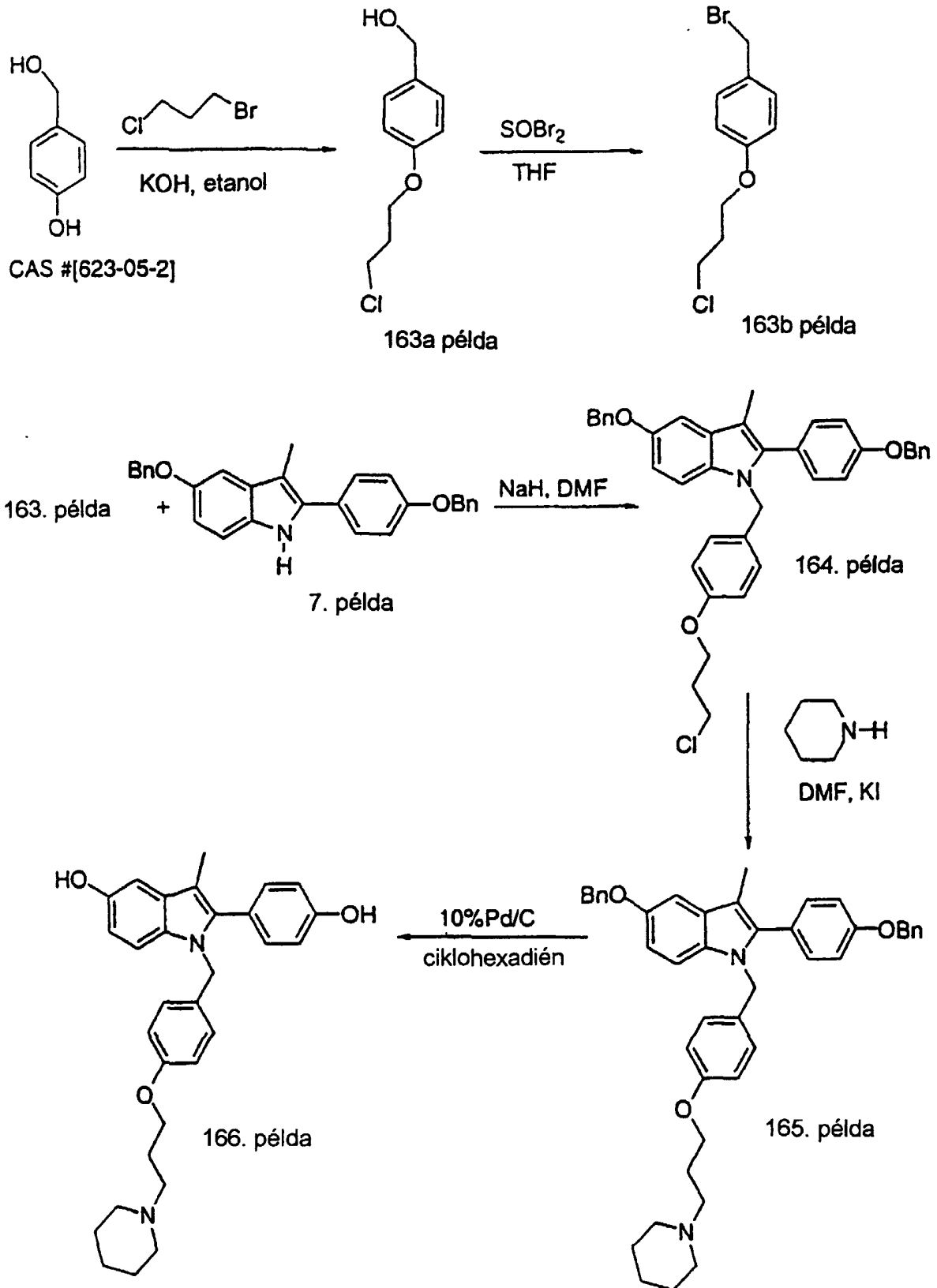
14. reakcióvázlat 3-klór-indol-származékok szintézise



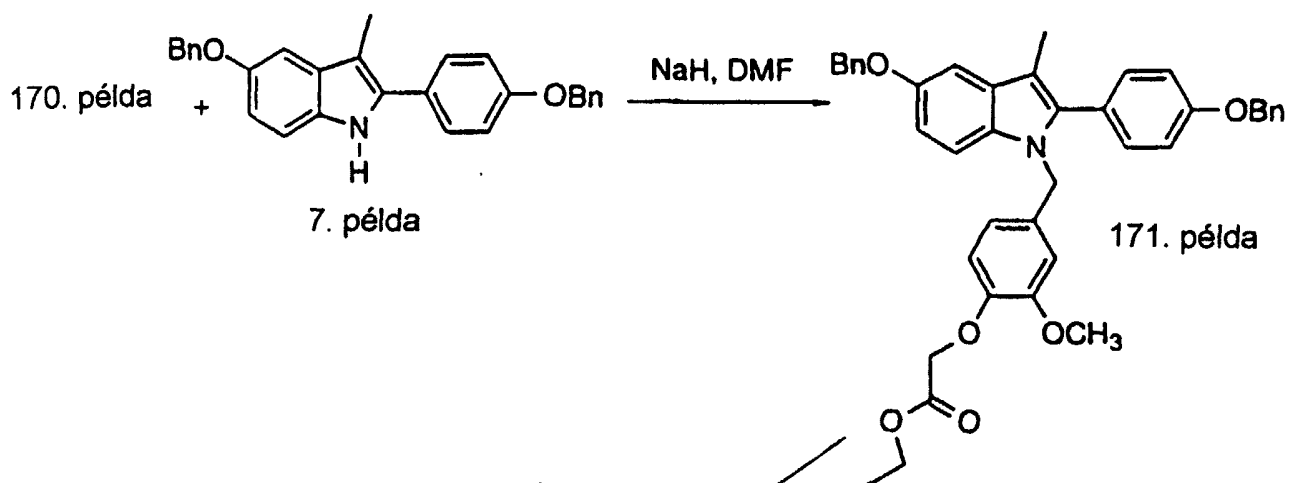
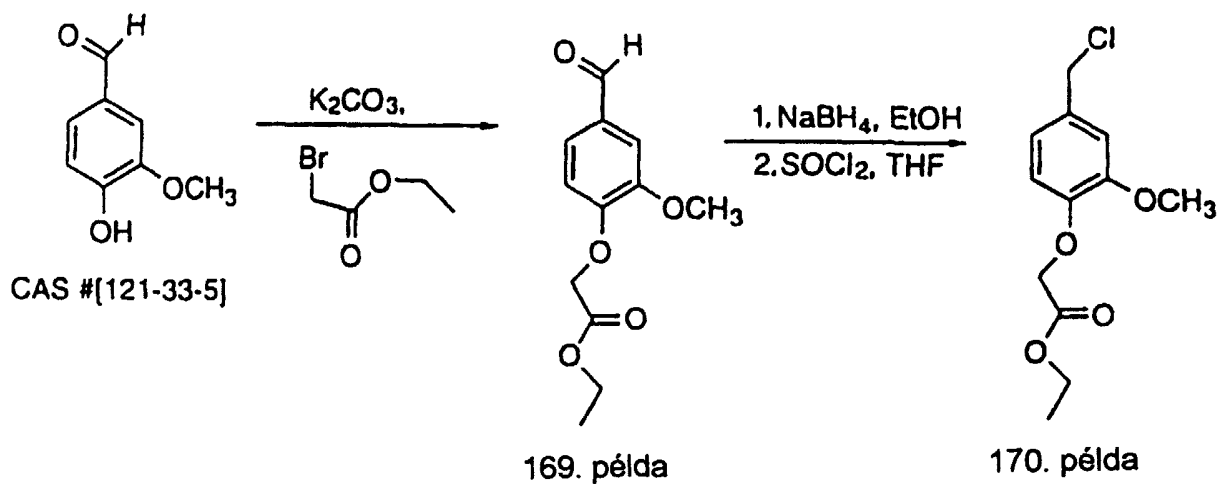
15. reakcióvázlat 3-ciano-indol analógok előállítása



16. reakcióvázlat (a 166. példa szerinti vegyület előállítása)



17. reakcióvázlat



Az előzőekben
leírt módon

