



(12) PATENT

(19) NO

(11) 328129

(13) B1

NORGE

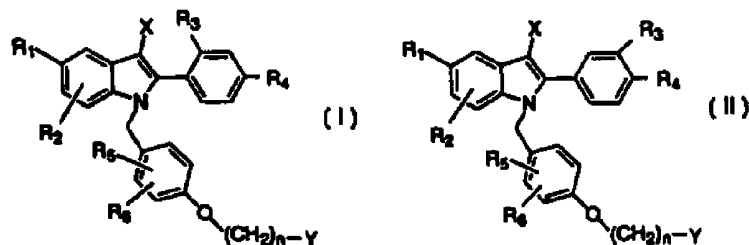
(51) Int Cl.

A61K 31/565 (2006.01)
A61K 31/403 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)
A61K 31/439 (2006.01)
A61K 31/4427 (2006.01)
A61K 31/443 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
m flere

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20005770	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	1999.05.11 PCT/US99/10217
(22)	Inng.dag	2000.11.14	(85)	Videreføringsdag	2000.11.14
(24)	Løpedag	1999.05.11	(30)	Prioritet	1998.05.15, US, 79561
(41)	Alm.tilgj	2001.01.12			
(45)	Meddelt	2009.12.14			
(73)	Innehaver	Wyeth Holdings Corp, Five Giralda Farms, NJ07940-0874 MADISON, US			
(72)	Oppfinner	James Harrison Pickar, 816 Crum Creek Road, Springfield, PA 19064, US Barry Samuel Komm, 1122 Cymry Drive, PA19312 BERWYN, US			
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO			
(54)	Benevnelse	Farmasøytisk sammensetning samt anvendelse			
(56)	Anførte publikasjoner	EP 802183 A1, B. S. Komm et al.: J. Cell. Biochem. Supp. vol. 30/31, 1998, side 277-283.			
(57)	Sammendrag				

Det er beskrevet nye formuleringer inneholdende en eller flere østrogener og 2-fenyl-1-(4-(2-aminoetoksy)benzyl)-indolforbindelser som er nyttige som østrogenmidler, samt farmasøytiske sammensetninger og fremgangsmåter for behandling med anvendelse av disse forbindelsene som har generelle strukturer (I) eller (II).



Foreliggende oppfinnelse vedrører farmasøytisk sammensetning omfattende nye 2-fenyl-1-[4-(2-aminoetyoksy)-benzyl]-indolforbindelser. Disse forbindelsene er nyttige som østrogenmidler i sammenheng med østrogener.

Anvendelse av hormonerstatningsterapi for forhindring av bentap hos postmenopausale kvinner er omfattende beskrevet. Den normale protokollen omfatter østrogensupplementering ved anvendelse av slike formuleringer som inneholder estron, estriol, etynylekstradiol, 17 β -estradol, esterified, østrogener eller konjugerte østrogener isolert fra normale kilder (dvs. Premarin® konjugerte østrogener fra Wyeth-Ayerst) eller fra syntetiske østrogener. I noen pasienter kan terapi være kontraindikert grunnet proliferative effekter ved østrogener gitt uten motstand (østrogener ikke gitt i kombinasjon med progestiner) på livmorvev. Denne proliferasjonen er assosiert med øket risiko for endometriose og/eller endometrie-cancer. Effekter av østrogener gitt uten motstand på brystvev er mer usikkert, men er betydningsfull. Behovet for østrogener som kan opprettholde bensparende effekt, med minimalisering av de proliferative effektene i livmor og bryst er klare. Visse ikke-steroidale antiøstrogener er blitt vist å opprettholde benmassen i ovarieektomisert rottemodell samt i humane kliniske forsøkt, Tamoksifen (solgt som Novadex®) kvalitet tamoskifensitrat av Zeneca Pharmaceuticals, Wilmington, Delaware), for eksempel, er et nyttig palliativt middel for behandling av brystcancer og er blitt demonstrert å utvise en østrogenagonist-lignende effekt på ben i mennesker. Men det er også en delagonist i livmoren, og dette fører til bekymring. Raloksifen, en benzotiofenantiøstrogen, er blitt vist å stimulere utirinvæksten i ovarieektomisert rotte i mindre grad enn tamoksifen, mens even til å spare ben blir opprettholdt. En egnet oversikt angående vevsselektive østrogener er vist i artikkelen "Tissue-Selective Actions Of Estrogen Analogs", *Bone* utg. 17, nr. 4. oktober 1995, 1815-1905).

Anvendelse av indoler som østrogenantagonister er blitt beskrevet av Von Angerer, *Chemical Abstracts*, utg. 99, nr. 7 (1983), Aabstract nr. 53886u. Se også *J. Med. Chem.* 1990 (33, 2635-2640; *J. Med. Chem.* 1987, 30, 131-136. Se også *Ger. Offen.*, DE3821148 A1891228 og WO 96/03375. Disse forbindelsene ifølge teknikkens stand har felles strukturelle likheter med foreliggende forbindelser, men er funksjonelt forskjellige. For forbindelser inneholdende et basisk amin er det ingen fenylgruppe som støtter sidekjeden.

WO A 95 17383 (Karo Bio AB) beskriver indolantiøstrogener med lange lineære kjeder. Et annet beslektet patent WO A 10741 beskriver 5-hydroksyindoler med en rekke sidekjeder. WO 93/23374 (Otsuka Pharmaceuticals, Japan) beskriver forbindelser som har felles strukturelle likheter med de ifølge foreliggende oppfinnelse, med unntakelse av strukturen referert til som R₃ i foreliggende formel I og II, nedenfor, som er definert som tioalkyl, og referansen beskriver ingen slike forbindelser med kjeder fra indolnitrogen med samme struktur som de som er gitt i foreliggende oppfinnelse.

I deres artikkel *Postmenopausal Hormone replacement therapy with estrogen periodically supplemented with antiestrogen*, Am. J. Obstet. Gynecol, utg. 140, nr. 7, 1981, s. 787-792, Kauppila et al. beskrives deres studie av postmenopausal østrogenterapi av syv-uker østrogenregimer etterfulgt av 10 dagers behandling med antiøstrogenet klomifensitrat.

Det beskrives også i artikkel *Comparison of Megestrol Acetate and Clomiphene Citrate as Supplemental Medication in Postmenopausal Oestrogen Replacement Therapy*, Arch. Gynecol. (1983) 234:49-58, Kauppila et. kombinasjons-terapier i postmenopausale kvinner av østrogen med tilfeldig supplementering av megestrolacetat eller klomifensitrat.

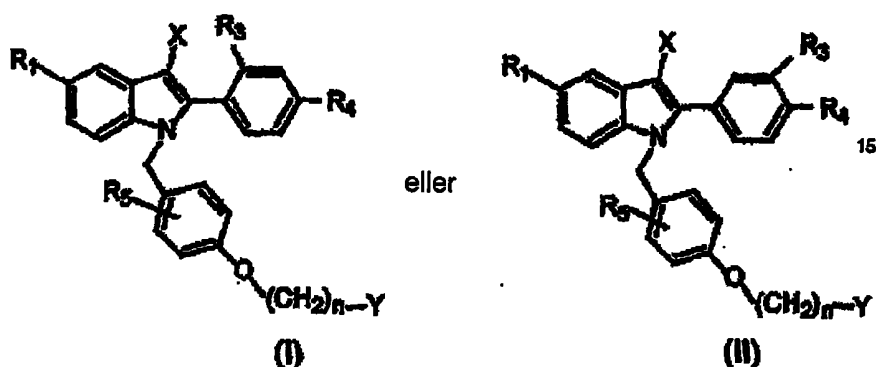
US patent nr. 4,894,373 (Young) beskriver anvendelse av antiøstrogener, inkludert klomifen og isomerer derav, citrater og derivater, i fravær av østrogen for behandling av menopausale symptomer og behandler eller forhindring av osteoporose. US patent nr. 5,552,401 (Cullinan et al.) beskriver benzotiofenforbindelser som nyttige for behandling av forskjellige medisinske indikasjoner assosiert med post-menopausalt syndrom og livmor fibroidsykdom, endometriose og aorta galtt muskelcelle proliferasjon, idet forbindelsene blir anvendt i farmasøytiske formuleringer eventuelt inneholdende østrogen eller progestin. US patent nr. 5,646,137 og 5,591,753 (begge utstedt til Black et al.) beskriver metoder for behandling av osteoporose med formuleringer av raloksefintype arylbenzotiofenforbindelser sammen med et progestin valgt fra medroksyprogesteron, nortindron eller noretynodrel, eller farmasøytisk akseptable salter derav. US patn. nr. 5,550, 107 (Labrie) beskriver en oppfinnelse omfattende behandling av bryst- eller endometrial cancer med et antiøstrogen sammen med minst en forbindelse valgt fra gruppen av et androgen, et progestin, minst en inhibitor av kjønnsstereoiddannelse, spesielt 17β-

hydroksysteroiddehydrogenase og aromataseaktivitet, minst en inhibitor av prolaktinsekresjon, en inhibitor av vekstrhormonsekresjon og en inhibitor av ACTH sekresjon. US pat. nr. 5,672,609 (Bryant et al.) beskriver pyridinforbindelser nyttige for behandling av post-menopausalt syndrom og formuleringer derav inneholdende østrogen eller progestin. US pat. nr. 5,534,527 (Black et al.) beskriver også anvendelse av aroylbenzotiofener og østrogener ved inhibisjon av bentap.

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer farmasøytiske formuleringer omfattende forbindelsene ifølge formlene (I) og (II) nedenfor, sammen med østrogener, fortrinnsvis sammen med et eller flere farmasøytisk akseptable bærere eller eksipienter. Blant anvendelsene ifølge foreliggende formuleringer er lindring av symptomene på post-menopausalt syndrom i kvinner, inkludert peri-menopausale og post-menopausale symptomer. Foreliggende formuleringer kan bli anvendt for å minimalisere uønskete bivirkninger ved østrogenbehandling eller terapi, og kan bli anvendt for å minimalisere mengdene av østrogen(er) nødvendig for et bestemt regime.

Forbindelser med generell strukturtype vist i formlene (I) og (II) er østrogen-antagonister/antagoniser nyttige for behandling av sykdom assosiert med østrogenmangel, og er beskrevet i EP-A-0802183 publisert 22. oktober 1997, og inneholdet er inkorporert heri som referanse. Forbindelsene har evne til å antagonisere effektene av 17 β -estradiol, men viser liten uterinstimulering når de blir dosert alene.

Foreliggende oppfinnelse innbefatter farmasøytisk sammensetning, kjennetegnet ved at den omfatter en eller flere østrogener og en forbindelse med strukturen:



25 hvori;

R₁ er valgt fra H, OH eller C₁-C₁₂ alkylestere (lineære eller forgrenete) deriv, halogen, fenyl- C₁-C₄alkoksy og C₁-C₆-alkoksy;

R₃ er valgt fra H, OH, fenyl-C₁-C₄-alkoksy, C₁-C₆-alkoksy, C₁-C₆-alkyl, C₃-C₇-cykloalkoksy, CF₃, halogen og CF₃O;

5 R₄ er valgt fra H, OH eller C₁-C₁₂ alkylestere deriv, fenyl- C₁-C₄-alkoksy, C₁-C₆-alkoksy, C₁-C₆-alkyl, C₃-C₇-cykloalkoksy, CF₃, halogen og CF₃O; eller

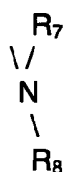
R₃ og R₄ danner sammen C₁-C₄-alkylendioksy;

R₅ er H eller C₁-C₆-alkoksy;

X er valgt fra C₁-C₆ alkykl, cyano og halogen;

10 n er 2 eller 3; og

Y er gruppen:



15

hvor R₇ og R₈ er uavhengig valgt fra H, C₁-C₆ alkyl og C₃-C₇-cykloalkyl; eller R₇ og R₈ danner sammen en nitrogen-inneholdende ring valgt fra piperidin, azepan, azabicyklo-C₃-C₁₀-alkan, piperazin, pyrrolidine og azocan, hvor nevnte ring er eventuelt substituert med en eller flere grupper valgt fra hydroksyl og C₁-C₄-alkyl eller et farmasøytisk akseptabelt salt deriv, og en farmasøytisk akseptabel bærer eller eksipient.

20

Ytterligere foretrukne farmasøytiske sammensetninger ifølge denne oppfinnelsen er de hvor

25

R₁ er valgt fra H, OH eller C₁-C₄ alkylestere deriv og halogen;

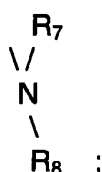
R₃ er valgt fra H, OH, halogen, C₁-C₆ alkyl og CF₃;

R₄ er valgt fra H, OH eller C₁-C₄ alkylestere deriv, halogen, C₁-C₆ alkyl og CF₃; og

30

X er valgt fra C₁-C₆ alkyl, cyano og halogen;

Y er gruppe



35

hvor R_7 og R_8 er uavhengig valgt fra H og C_1 - C_6 alkyl eller R_7 og R_8 er koblet sammen som $-(CH_2)_p-$, hvori p er et tall fra 4 til 6, for å danne en ring, idet ringen er eventuelt substituert men en eller flere grupper valgt fra hydroksyl, og C_1 - C_4 alkyl; eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og en farmasøytisk akseptabel bærer eller eksipient.

Ytterligere foretrukne farmasøytiske sammensetninger er de hvor

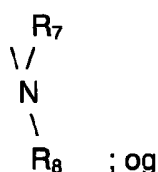
R_1 er OH;

R_3 er valgt fra H, OH, halogen, C_1 - C_6 alkyl og CF_3 ;

R_4 er valgt fra H, OH eller C_1 - C_4 alkylestere derav, halogen, C_1 - C_6 alkyl og CF_3 ;

X er valgt fra gruppen Cl, CN, og CH_3 ; og

Y er gruppen



hvor R_7 og R_8 er koblet sammen som $-(CH_2)_r-$, hvori r er et tall fra 4 til 6, for å danne en ring eventuelt substituert med en eller flere grupper valgt fra hydroksyl og C_1 - C_4 alkyl; eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og en farmasøytisk akseptabel bærer eller eksipient.

Foreliggende oppfinnelse vedrører videre farmasøytisk sammensetning, kjennetegnet ved at forbindelsen er

5-benzyloksi-2-(4-etoksyfenyl)-3-metyl-1-[4-(2-piperidin-1-yl-etoksy)benzyl]-1H-indol;

3-metyl-2-fenyl-1-(4-(2(piperidin-1-yl)etoksy)benzyl)-1H-indol;

4-{5-fluor-3-metyl-1-[4-(2-piperidin-1-yl-etoksy)-benzyl]-1H-indol-2-yl}-fenol;

1-[4-(2-azepan-1-yl-etoksy)-benzyl]-2-(4-hydroksy-fenyl)-3-metyl-1H-indol-5-ol;

2-(4-hydroksyfenyl)-3-metyl-1-[4-(2-dimetyl amino-1-yl-etoksy)benzyl]-1H-indol-5-ol;

2-(4-hydroksyfenyl)-3-metyl-1-[4-(2-dietyl amino-1-yl-etoksy)benzyl]-1H-indol-5-ol;

2-(4-cyklopentylloksyfenyl)-3-metyl-1-[4-(2-piperidin-1-yl-etoksy)benzyl]-1H-indol-5-ol;

3-metyl-1-[4-(2-piperidin-1-yl-etoksy)benzyl]-2-(4-trifluormetylfenyl)-1H-indol-5-ol;

5 2-(4-hydroksyfenyl)-1-[3-metoksy-4-(2-piperidin-1-yl-etoksy)benzyl]-3-metyl-1H-indol-5-ol;

2-(4-hydroksyfenyl)-1-[3-metoksy-4-(2-azepan-1-yl-etoksy)benzyl]-3-metyl-1H-indol-5-ol

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

10 De farmasøytiske sammensetninger ifølge foreliggende oppfinnelse er videre for samtidig, separat eller sekvensiell administrering.

Foreliggende oppfinnelse vedrører videre en farmasøytisk sammensetning ifølge et av kravene 1 til 14, kjennetegnet ved at en eller flere østrogener er valgt fra ekvilenin, østradien, etinyløstradiol, 17 β -østradiol, 17 α -dihydroekvilenin, 17 β -
15 dihydroekvilenin, menstranol, konjugerte østrogener, østeron, 17 α -østradiolsulfat, Delta8,9-dehydroøstron, ekvol og enterolakton eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller ester derav.

Det er videre foretrukket at det farmasøytisk akseptable saltet av en eller flere østrogener er et natriumsalt.

20 Forbindelsene kan inneholde fosfater som fenol, samt diakylfosfater. Fosfater kan bli fremstilt ved omsetning av fenol med hensiktsmessig klorfosfat.

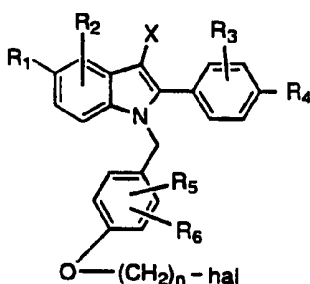
Dialkylfosfater kan bli hydrolysert for å tilveiebringe frie fosfater. Videre kan forbindelsene inneholde fosfinater hvori fenol blir omsatt med ønsket diakylfosfinklorid for å tilveiebringe ønsket diakylfosfinat av fenol.

25 Oppfinnelsen innbefatter akseptable saltformer dannet fra addisjonsreaksjonen med enten uorganiske eller organiske syrer. Uorganiske syrer så som saltsyre, hydrobromsyre, hydrojodsyre, svovelsyre, fosforsyre, salpetersyre er nyttige som organiske syrer som eddiksyrer, propionsyre, sitronsyre, maleinsyre, eplesyre, vinsyre, pftalsyre, ravsyre, metansulfonsyre, toluensulfonsyre, naftalensulfonsyre, kambersulfonsyre, benzensulfonsyre er nyttige. Det er kjent at forbindelsene som har
30 et basisk nitrogen, kan bli kompleksbundet med mange forskjellige syrer (både protiske og ikke-protiske) og det er vanligvis foretrukket å administrere en forbindelse ifølge denne oppfinnelsen i form av et syreaddisjonssalt. I tillegg innbefattes kvaternære ammoniumsalter av forbindelsene heri. Disse kan bli fremstilt ved

omsetning av nukleofile aminer av sidekjeden med et egnet reaktivt alkyleringsmiddel så som alkylhalid eller benzylhalid.

Forbindelsene som blir anvendt i denne oppfinnelsen, kan bli fremstilt ifølge en fremgangsmåte som omfatter en av følgende:

- 5 a) omsetning av en forbindelse ifølge formel



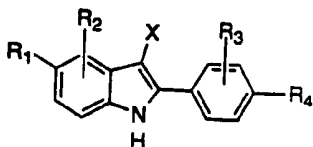
15 hvori n , R_1 - R_6 og X er som definert ovenfor og hal er klor eller brom med en forbindelse ifølge formel:



hvor R_7 og R_8 er som definert ovenfor for å tilveiebringe en tilsvarende forbindelse ifølge formel I eller II;

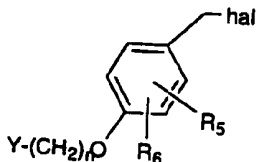
20 eller

- b) omsetning av en forbindelse ifølge formel



hvor R_1 - R_4 og X er som definert ovenfor i nærvær av en base, f.eks. NaH, med en forbindelse ifølge formel

30



hvori N, R₅, R₆ og Y er som definert ovenfor, og hal er et halogen, f.eks. Cl eller Br for å tilveiebringe en tilsvarende forbindelse ifølge formel I;

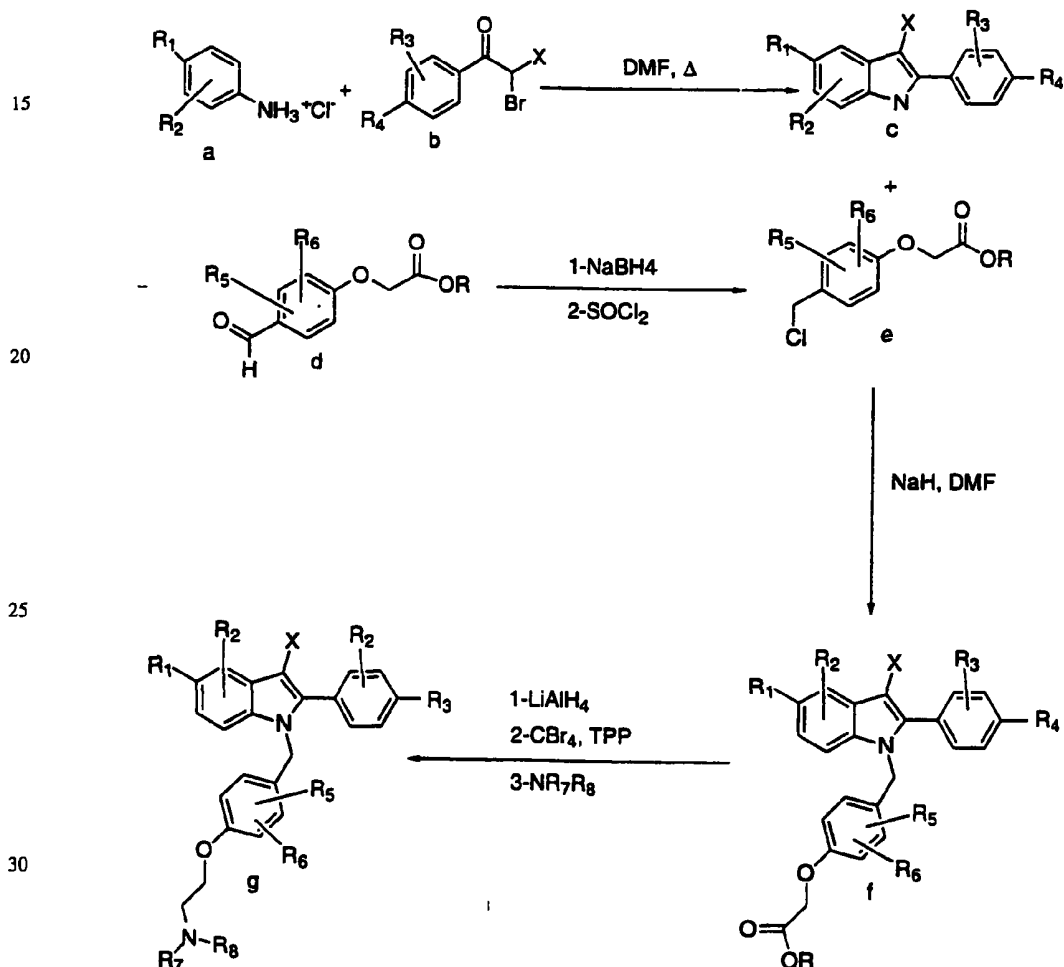
om nødvendig beskyttelse av eventuelle reaktive substituentergrupper i løpet av hver av fremgangsmåtene ovenfor og fjerning av disse; og

- 5 om ønskelig omdanning av en fenolgruppe til stede til en fosfat, sulfat, sulfanat eller sulfatester; og videre om ønskelig omdanning av forbindelsen ifølge formel I eller II til et farmasøytisk akseptabelt salt.

Metoder

Forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen kan bli syntetisert generelt ifølge skjema 1, nedenfor.

Skjema 1

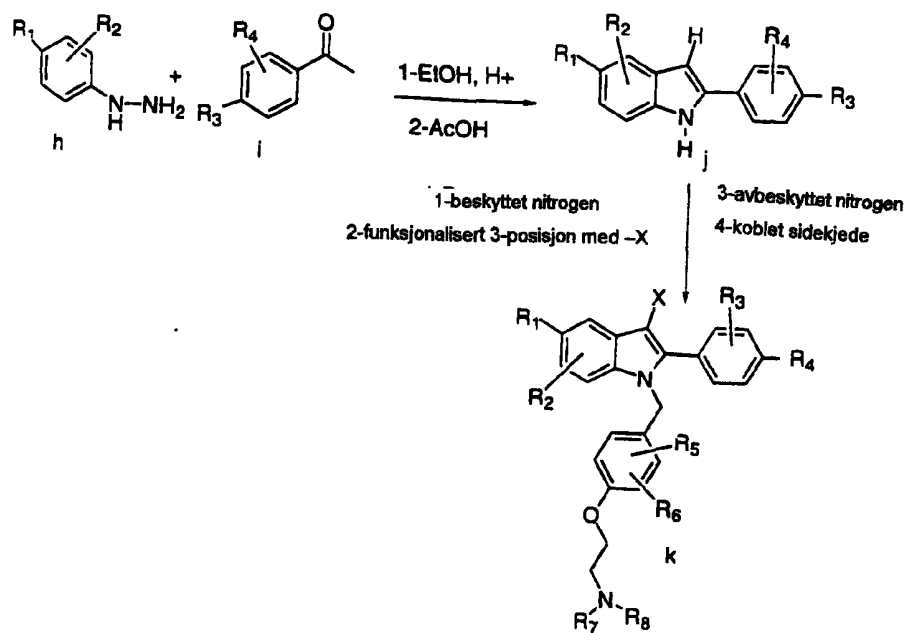


Opprinnelig indolsyntese blir oppnådd ved oppvarming av et hensiktsmessig substitutert alfa-brom keton (b) med ønsket anilin (a) i DMF for å danne indolet (c). Produktet blir deretter alkylert med et benzylklorid (e) for å tilveiebringe substituert indol (f). Benzylklorid (e) kan lett bli fremstilt fra aldehyd (d) i 2 trinn som angitt.

5 Produktet (g) kan bli fremstilt fra (f) ved reduksjon av esteren, omdanning av alkoholen til et bromid, forflytning av bromid med ønsket amin i et egnet løsningsmiddel så som THF eller DMF, og til slutt, om nødvendig avbeskyttelse. Avbeskyttelse er nødvendig når enten R₁ eller R₂ eller begge er en beskyttet fenol. Foretrukket beskyttelsesgruppe er en benzylgruppe som kan bli hensiktsmessig
10 fjernet ifølge flere konvensjonelle metoder, spesielt hydrogenolyse.

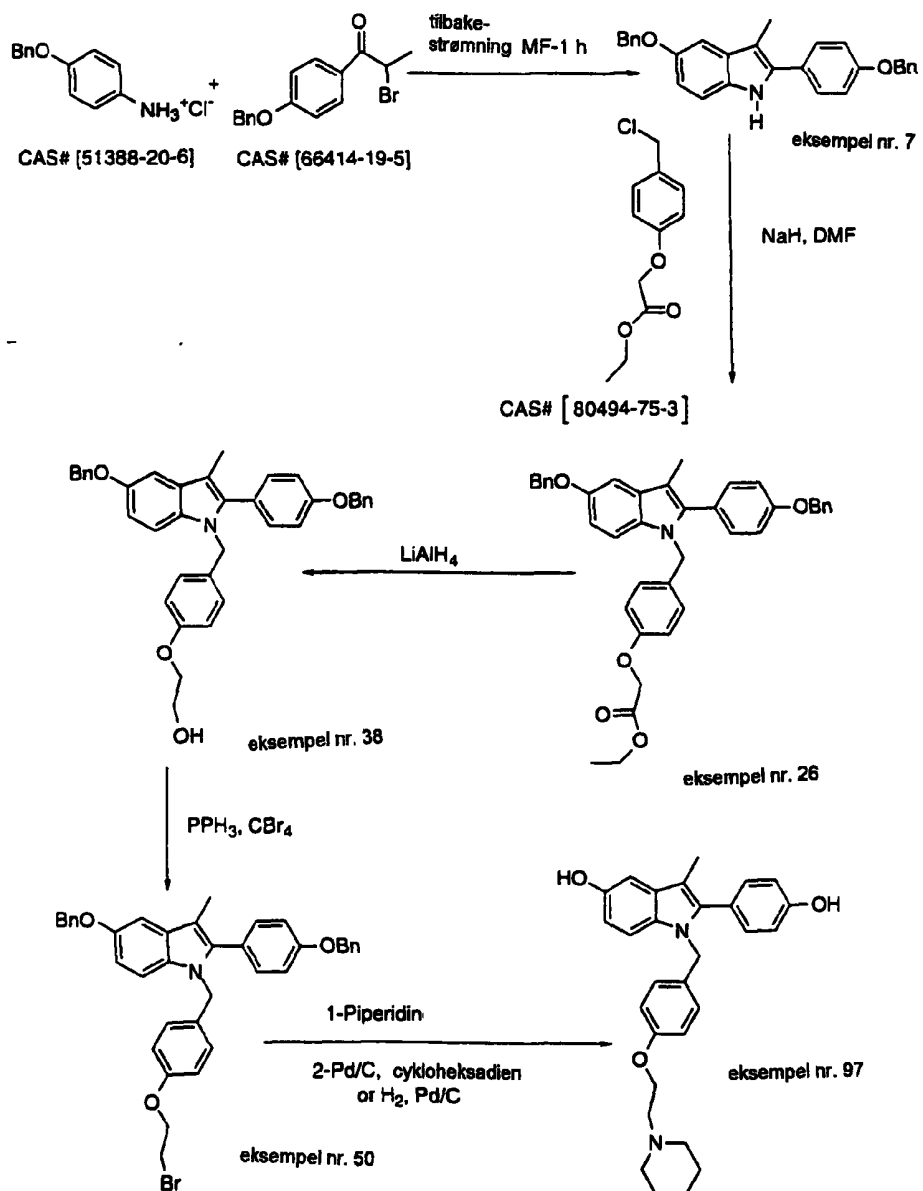
For syntese av forbindelsene hvor X=H, halogen, trifluormetyl, cyano, nitro, en alternativ syntese vist i skjema 2 kan være foretrukket. Dannelse av halogener i 3-
15 posisjonen kan lett bli utført med slike reagenser som N-klorosuksinamid, N-bromosuksinamid eller N-jodusuksinamid. En 3-jodindolforbindelse som blir oppnådd, kan bli anvendt som en forløper til 3-trifluormetylforbindelsen ved en koblings-
reaksjon som anvender en palladiumkatsator og bistrifluormetylkvikksølv (II). En
forbindelse med en cyanogruppe i 3-posisjonen kan bli fremstilt ved elektrofil
20 cyanering, eller alternativt kan 3-posisjonen bli formulert (med et formyliminiumsalt, for eksempel) og deretter kan formylgruppen bli omdannet til et oksim og deretter dehydrert til et nitril. Alternativt kan 3-cyanoforbindelsen bli syntetisert ved omsetning
av 3-ubstituert indol med klorosulfonylisocyanat etterfulgt av trietylamin. En
forbindelse med nitrogruppen i 3-posisjonen kan bli fremstilt ved behandling av indol
med natriumnitritt og eddiksyre.

Skjema 2



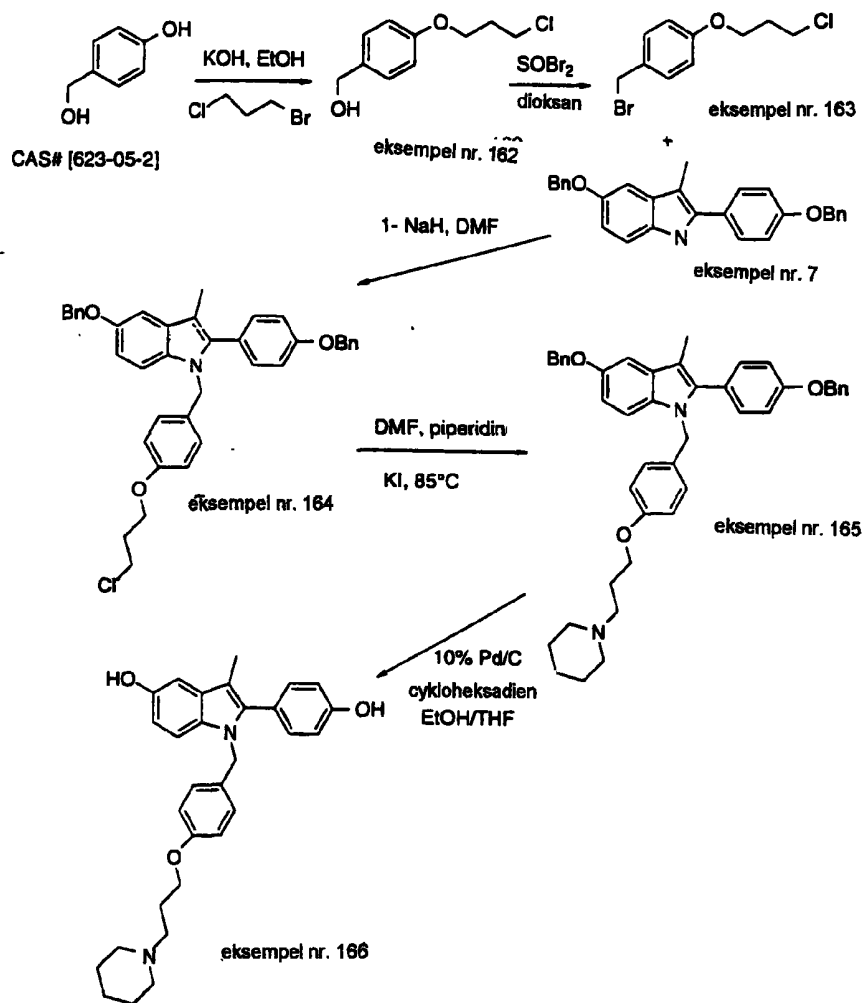
Syntese av selekterte representative eksempler er gitt i følgende skjemaer:

Skjema 3



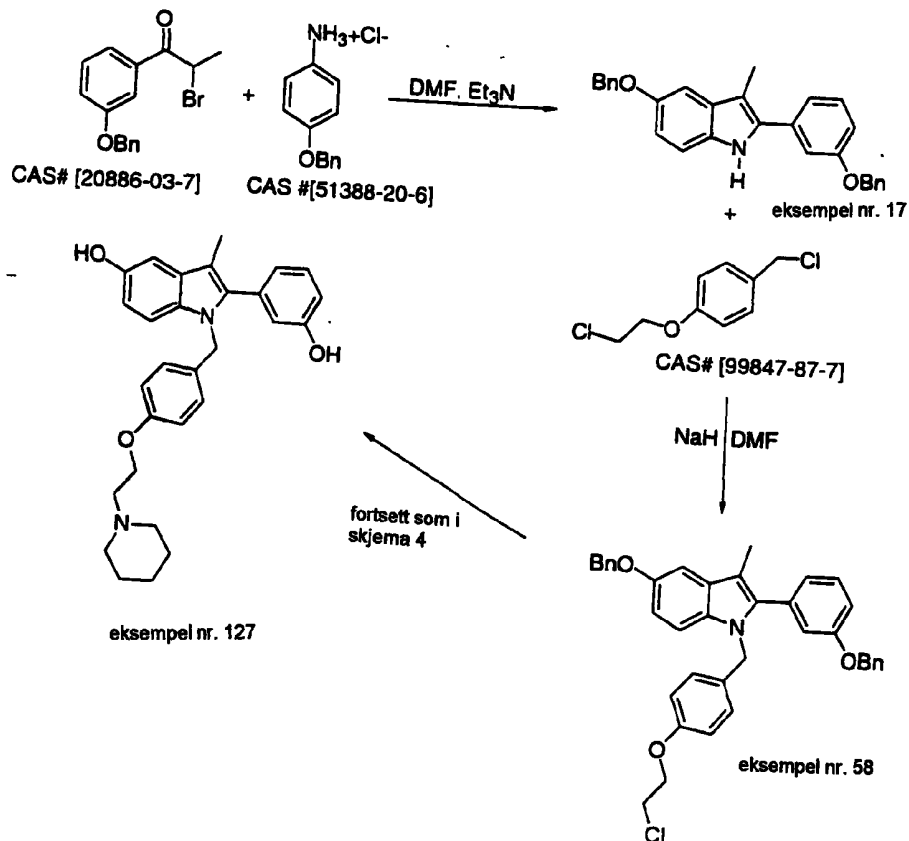
Syntese av analoger med en 3-karbonkjede (eksempel nr. 166) mellom oksygen og basisk amin kan bi oppnådd som vist i skjema 4.

Skjema 4



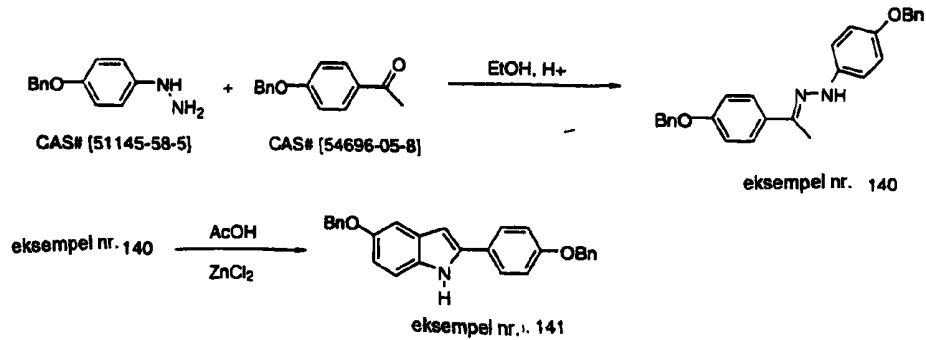
Synteseprosedyren vist i skjema 4 kan bli anvendt for forbindelser med to karbonkjeder analoge med eksempel nr. 97 i skjema 3. Dette er vist i skjema 4a for syntese ifølge eksempel nr. 127.

Skjema 4a



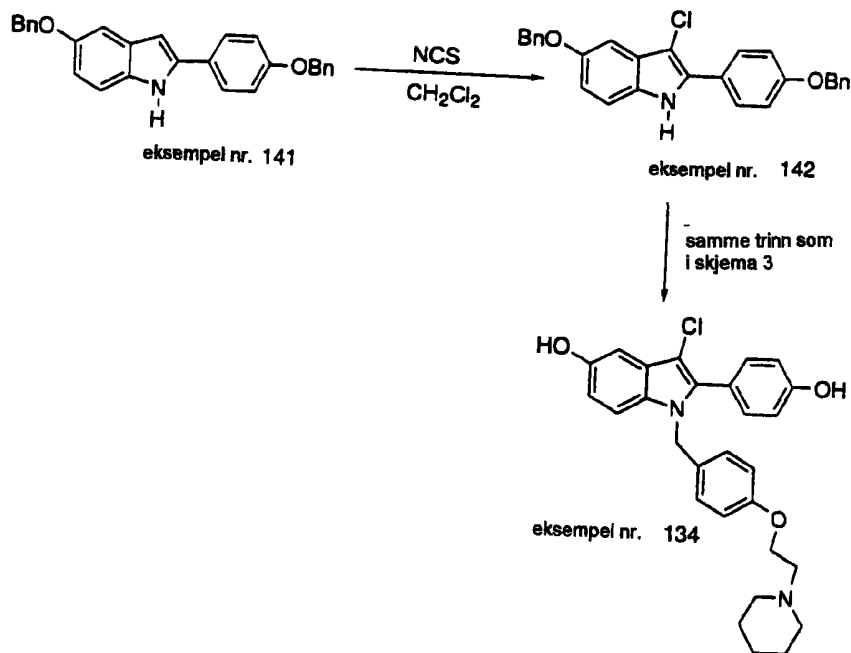
Syntese av indoler med alternative substituentter (CN, Cl) i 3-posisjonen til indolet anvender begge 3-ubstituert indol nr. 141 som en forløper. Indolet blir syntetisert ifølge Fisher-metoden som anvender hydrazon avledet fra kondensasjon av 4-benzyloksyactofenon CAS nr. [54696-5-8] og 4-benzyloksyfenylhydrazin CAS nr. [51145-58-5]. Hydrazon nr. 140 blir deretter cyclisert i eddiksyre ved anvendelse av zinkklorid for å tilveiebringe ønsket indol nr. 141. Denne syntesen fremgår av skjema 5.

Skjema 5



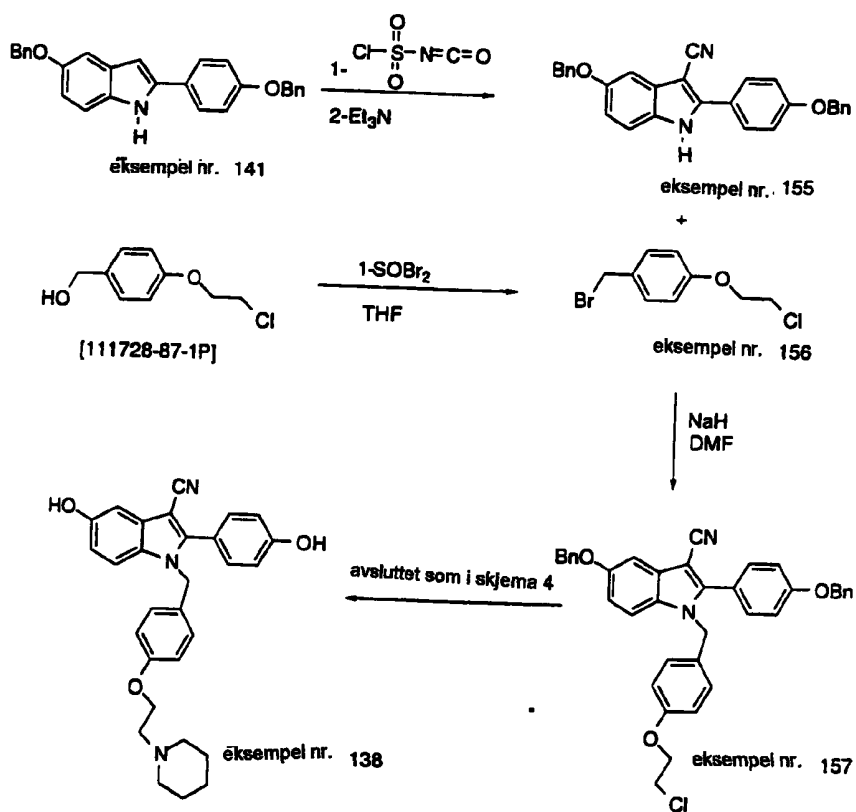
Syntese av 3-klorindolforbindelser er demonstrert for eksempel nr. 134 og vist nedenfor i skjema 6. Indol nr. 141 fra skjema 5 blir klorinert med N-kloresuksinamid. 3-klorindol nr. 142 oppnådd på denne måten blir ført øtil det endelige produktet på analog måte som vist i skjema 3.

Skjema 6



3-cyanoanaloger blir syntetisert fra forløperen indol nr. 141 som vist i skjema 7. Reaksjonen på forløper indol nr. 141 med klorsulfonylisocyanat etterfulgt av tilsetning av trietylamin tilveiebringer 3-cyanoindol nr. 155. Sidekjeden blir dannet ved omdanning av benzylalkohol ifølge CAS nr. [111728-87-1] til benzylbromid nr. 156 ved anvendelse av tionylbromid i THF. Indol blir alkylert av sidekjeden i DMF ved anvendelse av natriumhydrid for å tilveiebringe mellomprodukt nr. 157. Dette kan deretter bli overført til sluttprodukt nr. 138 på en analog måte som vist i skjema 4.

Skjema 7



Forbindelsene ifølge formlene (I) og (II) er delvis østrogenagonister og utviser høy affinitet for østrogenreseptoren. Til forskjell fra mange østrogener forårsaker disse forbindelsene ikke økning i våtvekten til livmoren. Disse forbindelsene er antiøstrogene i livmoren og kan fullstendig antagonisere de trofiske effektene til

østrogenagonistene i livmorvev. Disse forbindelsene er nyttige for behandling eller forhindring av sykdomstilstander eller syndromer i pattedyr som blir forårsaket eller er assosiert med en østrogenmangel. Dette vevet muliggjør selektiv anvendelse derav for ønsket østrogenaktivitet i visse vev, så som ben, mens denne aktiviteten blir begrenset i andre, så som livmorvev.

Østrogener som kan være nyttige i formuleringer omfatter østron, østriol, ekvilin, østradien, ekvilenin, etinyløstradiol, 17 β -østradio, 17 α -dihydroekvilin, 17 β -dihydroekvilin (US patent 2,834,712), 17 α -dihydroekvilin, 17 β -dihydroekvilin, menstranol og konjugerte østrogenhormoner, som de i Wyeth-Ayerst Laboratories' Premarin[®] produktene. Fytoøstrogener, så som equol eller enterolacton, kan også bli anvendt. Konjugerte østrogenhormoner, så som de i Premarin-produktene til Wyeth-Ayerst Laboratories med en eller flere forbindelser ifølge formlene (I) eller (III) oppført heri kan også anvendes. Østerifiserte østrogener, så som de som blir solgt fra Solvay Pharmaceuticals, Inc. under varemerket Estratab[®] kan også bli anvendt med foreliggende formuleringer. Også foretrukket for anvendelse i foreliggende oppfinnelse er salter av anvendbare østrogener, mest foretrukket er natriumsalter. Eksempler på disse foretrukne saltene er natrium østronsulfat, natrium ekvilinsulfat, natrium 17 α -dihydroekvilinsulfat, natrium 17 α -østrodiolsulfat, natrium delta8,9-dehydroøstronsulfat, natriumekvilininsulfat, natrium 17 β -dihydroekvilinsulfat, natrium 17 α -dihydroekvilininsulfat, natrium 17 β -østradiolsulfat, natrium 17 β -dihydroekvilininsulfat, østron 3-natriumsulfat, ekvilin 3-natriumsulfat, 17 α -dihydroekvilin 3-natriumsulfat, 3 β -hydroksyøstra-5(10),7-dien-17-on 3-natriumsulfat, 5 α -Pregnan-3 β -20R-diol 20-natriumsulfat, 5- α -Pregnan-3 β -16 α -diol-20 β -on 3-natriumsulfat, delta(8,9)-dehydroøstron, 3-natriumsulfat, østra-3 β , 17 α -diol 3-natriumsulfat, 3- β -hydroksy-østr-5(10)-en-17-on 3-natriumsulfat eller 5- α -Pregnan-3 β , 16 α ,20R-triol 3-natriumsulfat.

Foreliggende oppfinnelse vedrører videre anvendelse av et østrogen og en forbindelse ifølge Formel I eller II, ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 14, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for fremstilling av et medikament for behandling eller forebygging av bentap, menopausale eller postmenopausale lidelser og kardiovaskulær sykdom i et pattedyr.

Et ytterligere aspekt ifølge foreliggende oppfinnelse vedrører videre anvendelse av et østrogen og en forbindelse ifølge Formel I eller II, ifølge et hvilket

som helst av kravene 1 til 14, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for fremstilling av et medikament for behandling eller forebygging av sykdom i et pattedyr som et resultat av proliferasjon eller unormal utvikling, virkning eller vekst av endometrie eller endometrie-lignende vev idet sykdommen er endometriose.

5 Foreliggende forbindelser ifølge formlene (I) og (II) er følgelig vevsselektive forbindelser med evne til å virke som østrogenagonister, så som ved å redusere kolesterol og forhindre bentap, eller som østrogenantagonister. Disse forbindelsene i foreliggende formuleringer er derfor nyttige for behandling av mange sykdommer som angitt ovenfor. Formuleringene ifølge denne oppfinnelsen kan også bli anvendt
10 for å behandle bentap som er et resultat av sekundær osteoporose, inkludert det som er kategorisert som endokrin i naturen, inkludert det som er et resultat av glukokortikoidoverskudd, hyperparatyroidisme, hypertyroidisme, hypergonadisme, hyperprolaktinemi og diabetes mellitus. Bentap kan også være medikamentindusert, og kan være et resultat av heparinbehandling, alkoholforbruk, eller anvendelse av
15 tobakk, barbiturater eller kortikosteroider. Medikament-indusert bentap kan også stamme fra behandling med gonadotropinfrigjørende hormon (GnRH eller LHRH) eller syntetiske GnRH antagonister eller agonister, så som leuprolidacetatinjiseringer solgt av TAP Pharmaceuticals Inc. under varemerket LUPRON[®] eller goserelinacetatimplantat solgt av Zeneca Pharmaceuticals under varemerket
20 Zoladex[®]. Slikt bentap kan også være et resultat av immobilisering av individet, kronisk nyresvikt, perabsorpsjonssyndrom, leversykdom, kronisk obstruktiv lungesykdom, leddgikt eller sarkoidose.

I tillegg kan disse formuleringene bli anvendt for hormonerstatningsterapi i post-menopausale kvinner eller ved andre østrogenreduserte tilstander hvor
25 østrogensupplementering vil være fordelaktig. Den symbiotiske aktiviteten til forbindelsene og østrogen(ene) ifølge foreliggende behandlingsmetode er spesielt av interesse for å løse de uønskete konsekvensene ved østrogenterapi, så som gjennombruddsblødning og/eller altomfattende endometriestimulering, som kan føre til endometrihyperplasi eller endometriose. Disse formuleringene kan derfor bli
30 anvendt i metoder for behandling eller forhindring av omfattende østrogenuterin-stimulering i et pattedyr.

Formuleringene ifølge denne oppfinnelsen kan også bli anvendt i metoder for behandling av bentap, som kan være et resultat av en feilbalanse i individets

dannelse av nytt benvev og resorpsjon av et eldre vev som fører til netto bentap. Slike bentappingsresultater i en mengde individer, spesielt i post-menopausale kvinner, kvinner som har gjennomgått hysterektomi/ooforektomi, de som mottar eller har mottatt omfattende korikosteroidterapi, individer som har gonadal dysgenises og de som lider av Cushings syndrom. Spesielle behov for benerstatning kan også oppnås ved anvendelse av disse formuleringene i individer med benbrudd, defekte benstrukturer og de som mottar ben-relaterte kirurgier og/eller implantering av proteser. I tillegg til problemene beskrevet ovenfor, kan disse formuleringene bli anvendt for behandling av osteoartritt, Pagets sykdom, osteomalasi, osteomalisteris, endometrial cancer, muyltiple melom og andre former for cancer som har skadelige effekter på benvev. Ovennevnte sykdommer kan behandles ved administrering til et individ som trenger slik behandling, en farmasøytisk effektiv mengde av en eller flere av forbindelsene ifølge formlene (I) og (II), eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, sammen med en terapeutisk ønsket mengde av et østrogen.

Østrogener regulerer et antall fysiologiske prosesser. Primært målvev for østrogener innbefatter formeringskanalen (ovarie; livmor; vagina), brystvev, skjelett, kardiovaskulært system og sentralnervesystemet (CNS). Reduksjon i sirkulerende østrogener resulterer i et antall forandringer. Det er opphør av formeringsfunksjonen ved assosiert amenorrhea, uterinatrofi og økning i vaginal tørrhet (mangel på keratinisering). Brystvev blir relativt inaktivt. Det er en økning i rate av benmassetap (2-7%) sammenlignet med det normale 0,1-1,0%/år som finnes i alle individer over 35 år. En forandring i lipidprofilen oppstår ved økninger i lav tetthet lipoprotein (LDL) og reduseres i høy tetthet lipoprotein (HDL) som vanligvis blir målt, og en tilhørende øket risiko for en kardiovaskulær hendelse (hjerateattakk, slag). Forandringer i sentralnervesystemet innbefatter en økning i vasomotorsymptomer (hot flush) og potensielle forandringer i oppfattelse og hukommelse.

Østrogenstatningsterapi (ERT) normaliserer noen av disse forandringene, spesielt de som er assosiert med kardiovaskulært system (reduert LDL, øket HDL, redusert risiko for hjerateinfarkt), skjelett (oppretholdelse av benmasse, redusert bruddrisiko) og sentralnervesystem (reduksjon i frekvens og alvor ved hot flush). Formeringskanalresponsene er derimot ikke alle positive. På den positive siden omfattes at vaginaltørrheten blir lindret. Negative livmorresponser innbefatter derimot hypertrofi og hyperplasi, sammen med en viss menstruell-lignende blødning. Brystet

blir også påvirket, og det eksisterer data som korrollerer eksogen østrogenterapi med en øket risiko for brystkreft.

Kvinner med intakt livmor blir generelt ikke foreskrevet kun østrogener, men østrogener i kombinasjon med et progestin for å redusere stimulering av livmoren.

5 Risikoen for endometriecancer blir redusert til ikke-hormonbehandlede nivåer, og andre bivirkninger av progestiner reduserer egnetheten i kvinner på hormonerstatning.

Vevsselektive østrogen (TSE) forbindelser ifølge oppfinnelsen tilveiebringer positive skjeltt og karovaskulære virkninger som ligner østrogener uten de negative
10 effektene assosiert med livmor og bryst. Kombinasjoner av TSE og østrogener tilveiebringer de positive effektene av østrogener på CNS, ben og kardiovaskulær, idet kombinasjonen tilveiebringer komplimentære eller additive effekter på ben og kardiovaskulære systemer. Hovedvariabelen er TSEs evne til å blokkere østrogen innvirkning på livmor og bryst, som er de to hovednegative effektene.

15 Det er underforstått at dosering, regime og administreringsmåten til disse forbindelsene ifølge formlene (I) og (II) vil variere ifølge sykdommen og individitet som blir behandlet, og vil være underkastet vurderingen av behandlende lege. Det er foretrukket at administrering av en eller flere av forbindelsene heri begynner ved en lav dose og blir øket helt til de ønskete effektene blir oppnådd. Likeledes er det
20 underforstått at dosering(en) av østrogen(er) anvendt i foreliggende formuleringer vil bli valgt ifølge konvensjonelle metoder. Det er mest foretrukket at doseringen blir registrert for å oppnå ønsket resultat før et minimum av østrogen(er) er nødvendig.

Effektiv administrering av disse forbindelsene ifølge formlene (I) og (II) kan bli gitt i en dose på fra omtrent 0,01 mg/dag til omtrent 1,00 mg/dag. Det er foretrukket
25 at administreringen vil være fra omtrent 1 mg/dag til omtrent 600 mg/dag i en enkeltdose eller i to eller flere oppdelte doser. Det er mest foretrukket at en daglig dose på mellom omtrent 1 mg/dag og omtrent 150 mg/dag vil bli administrert. Slike doser kan bli administrert på en hvilken som helst måte som er nyttig for å lede de aktive forbindelsene heri til mottakeren, inkludert oralt, parenteralt (inkludert
30 intravenøst, intraperitonealt og subkutane injeksjoner, implanteringer osv.), intravaginalt og transdervalt. I foreliggende beskrivelse skal transdermale administrering innbefatte alle administreringer over kroppsoverflaten og kroppens indre innbefattende epitel og slimhinnevev. Slike administreringer kan bli utført ved anvendelse av foreliggende forbindelser eller farmasøytisk akseptable salter derav, i

losjoner, kremer, skum, plastere, suspensjoner, løsninger og suppositorier (rektalt og vaginalt).

Orale formuleringer inneholdende de aktive forbindelsene ifølge formlene (I) og (II) kan omfatte hvilke som helst konvensjonelt anvendte orale former, inkludert
5 tabletter, kapsler, bukkale former, trocheer, piller og orale væsker, suspensjoner eller løsninger. Kapsler kan inneholde blandinger av de aktive forbindelsene med inerte fyllstoff og/eller fortynningsmidler så som farmasøytisk akseptable stivelser (f.eks. mais, potet eller tapiokastivelse), sukkere, kunstige søtningsmidler, pulverformig cellulose, så som krystallinsk og mikrokryallinsk cellulose, mel, gelatin, gummi osv.
10 Nyttige tablettformuleringer kan bli dannet ved konvensjonell kompresjon, våtgranulering eller tørrgranulering og ved anvendelse av farmasøytisk akseptable fortynningsmidler, bindemidler, smøremidler, oppløsningsmidler, suspenderings- og stabiliseringsmidler, inkludert, men ikke begrenset til, magnesiumstearat, stearinsyre, talk, natriumlaurylsulfat, mikrokryallinsk cellulose, karboksymetyl-
15 cellulosekalsium, polyvinylpyrrolidon, gelatin, alginsyre, akasigummi, zantangummi, natriumsitrat, komplekse silikater, kalsiumkarbonat, glycin, dekstrin, sukrose, sorbitol, dikalsiumfosfat, kalsiumsulfat, laktose, kaolin, mannitol, natriumklorid, talk, tørre stivelser og pulverformig sukker. Orale formuleringer heri kan anvende formuleringer med standardforsinkelse eller tidsfrigjøring for å endre absorpsjonen av den aktive
20 forbindelsen(e). Suppositorieformuleringer kan bli dannet fra tradisjonelle materialer, inkludert kakaosmør, med eller uten tilsetning av voks for å endre suppositoriets smeltepunkt og glycerin. Vannoppløselige suppositoriebaser, så som polyetylen-glykoler med forskjellige molekylvekter, kan også bli anvendt.

Det er å bemerke at østrogen vil bli administrert i doseringer ifølge
25 konvensjonelle regimer, ifølge mottakerens toleranse og spesiell behandlings- eller opprettholdelsesskjema som er ventet. Forbindelser ifølge formel (I) og (II) heri vil bli administrert i en mengde som er nødvendig for å agonisere eller antagonisere østrogen(er) formuleringsaktivitet til ønsket nivå. Når konjugerte østrogener, USP, blir anvendt, er det foretrukket at den daglige doseringen er fra 0,1 mg til 5,0 mg, mer
30 foretrukket mellom omtrent 0,3 mg og 2,5 mg, mest foretrukket mellom omtrent 0,3 og 1,25 mg/dag. For mestranol eller etynyløstradiol kan en daglig dosering omfatte fra omtrent 1 µg til omtrent 0,15 mg/dag og en dosering på fra omtrent 1 µg til

omtrent 0,3 mg/dag kan bli anvendt for etynyløstradiol, fortrinnsvis mellom omtrent 2 µg til omtrent 0,1t mg/dag etynyløstradiol.

Forbindelsene heri kan bli formulert alene eller med en farmasøytisk bærer for administrering, og proporsjonen derav blir bestemt ved oppløseligheten og den kjemiske naturen til forbindelsen, valgt administrasjonsvei og standard farmakologisk praksis. Den farmasøytiske bæreren kan være fast eller flytende.

En fast bærer kan innbefatte en eller flere forbindelser som også kan virke som smaksmidler, smøremidler, oppløsningsmidler, suspenderingsmidler, fyllstoff, glidemidler, kompresjonshjelpemidler, bindemidler eller tablett-oppløsningsmidler.

Det kan også være et omkapslingsmateriale. I pulvere er bæreren et finfordelt faststoff som er blandet sammen med finfordelt aktivt ingrediens. I tablettene blir det aktive ingredienset blandet med en bærer som har nødvendige kompresjonsegenskaper i egnete proporsjoner og komprimert i form og størrelse etter behov. Pulvere og tabletter inneholder fortrinnsvis opp til 99% aktivt ingrediens. Egnete faste bærere innbefatter for eksempel kalsiumfosfat, magnesiumstearat, talk, sukkere, laktose, dektrin, stivelse, gelatin, cellulose, metylcellulose, natriumkarboksymetylcellulose, polyvinylpyrrolidin, lavtsmeltende voks og ionbytteharpikser.

Flytende bærere blir anvendt for fremstilling av løsninger, suspensjoner, emulsjoner, siruper, eliksirer og trykkbelastete sammensetninger. Det aktive ingredienset kan bli løst opp eller suspendert i en farmasøytisk akseptabel flytende bærer så som vann, et organisk løsningsmiddel, en blanding av begge eller farmasøytisk akseptable oljer eller fettstoffer. Den flytende bæreren kan inneholde andre egnete farmasøytisk additiver så som solubiliseringmidler, emulgeringsmidler, buffere, konserveringsmidler, søtningsmidler, smaksmidler, suspenderingsmidler, fortykningsmidler, farvestoffer, viskositetsregulerende midler, stabiliserende midler eller osmo-regulatorer. Egnete eksempler på flytende bærere for oral og parenteral administrering innbefatter vann (delvis inneholdende additiver som ovenfor, f.eks. cellulosederivater, fortrinnsvis natriumkarboksymetylcelluloseløsning), alkoholer (inkludert monohydriske alkoholer og polyhydriske alkoholer, f.eks. glykoler) og derivater derav, letisiner og oljer (f.eks. fraksjonert kokosolje og arakisolje). For parenteral administrering kan bæreren også være en oljeholdig ester så som etyloleat og isopropylmyristat. Steriel flytende bærere er nyttige i sterile sammensetninger i flytende form for parenteral administrering. Den flytende bæreren

for trykkbelastete sammensetninger kan være halogenert hydrokarbon eller annet farmasøytisk akseptabelt drivmiddel.

Flytende farmasøytiske sammensetninger som er sterile løsninger eller suspensjoner, kan for eksempel bli anvendt for intramuskulær, intraperitoneal eller subkutan injeksjon. Sterile løsninger kan også bli administrert intravenøst. Forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen kan også bli administrert oralt enten i flytende eller fast sammensetningsform.

Forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen kan bli administrert rektalt eller vaginalt i form av en konvensjonell suppositorie, kremer, geler osv. For administrering ved intranasal eller intrabronkial inhalering eller innånding kan forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen bli administrert i en vandig eller delvis vandig løsning, som deretter kan bli anvendt i form av en aerosol. Forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen kan også bli administrert som transdermalt ved anvendelse av et transdermalt plaster inneholdende den aktive forbindelsen, og en bærer som er inert for den aktive forbindelsen, er ikke toksisk for huden, og muliggjør levering av midlet for systemisk absorpsjon i blodstrømmen via huden. Bæreren kan ha forskjellige former så som kremer og salver, pastaer, geler og okklusjonsinnretninger. Kremer og salver kan være diskøst flytende eller halvfaste emulsjoner av enten olje-is-vann eller vann-is-olje type. Pastaer bestående av absorberende pulvere dispergert i petroleum eller hydrofil petroleum inneholdende aktivt ingrediens kan også være egnet. Forskjellige okklusjonsinnretninger kan bli anvendt for å frigjøre det aktive ingredienset inn i blodstrømmen så som en semipermeabel membran omfattende et reservoir inneholdende det aktive ingredienset med eller uten en bærer, eller en matriks inneholdende det aktive ingredienset. Andre okklusive innretninger er kjent i litteraturen.

Doseringskravene varierer med de bestemte sammensetningene som blir anvendt, administrasjonsvei, hvor alvorlig symptomene er og det bestemte individet som blir behandlet. Behandlingen vil generelt bli initiert i små doseringer mindre enn den optimale dosen av forbindelsen. Deretter blir doseringen øket helt til optimal effekt blir nådd under de gitte betingelsene; nøyaktige doseringer for orale, parenterale, transdermale, rektale eller vaginale suppositorier, nasale eller intrabronkiale og andre administreringer vil bli bestemt av behandlende lege basert på erfaringen til det individuelle individet som blir behandlet. Det er foretrukket at den farmasøytiske sammensetningen er i enhetsdoseringsform, f.eks. som tablett eller

kapsler. I en slik form er sammensetningen delt inn i enhetsdose inneholdende hensiktsmessige mengder av det aktive ingredienset; enhetsdoseringsformer kan være forpakket sammensetninger, for eksempel, pakket pulver, beholdere, ampuller, på forhånd fylte sprøyter eller puter inneholdende væsker. Enhetsdoseringsform kan for eksempel være en kapsel eller selve tablett, eller kan være hensiktsmessig antall av hvilke som helst slike sammensetninger i pakkeform.

Forbindelse(n) ifølge formlene (I) og (II) og østrogen(er) ifølge foreliggende formueringer kan bli administrert i separate doseringsenheter, så som separate piller, pulver osv. eller kombinert i en formulering. Når optimale doseringer for forbindelsene ifølge formlene (I) og (II) og østrogen(er) av disse formuleringene er blitt bestemt, kan det være foretrukket å inkorporere disse både i en enkelt formulering for å lette administreringen. Det er også kjent at formuleringene heri kan eller behøver ikke å innbefatte andre farmasøytiske aktive komponenter.

Løsningsmidler anvendt i reaksjonene beskrevet heri var vannfri Aldrich Sure Seal™ uten ytterligere rensing. Reagensene var typisk Aldrich og anvendt uten ytterligere rensing. Alle reaksjonene ble utført under en nitrogenatmosfære. Kromatografi ble utført ved anvendelse av 230-400 mest silika gel (Merck Grade 60, Aldrich Chemical Company). Tynnsjikt-kromatografi ble utført med Silica Gel 60 F₂₅₄ skåler fra EM Science. ¹H NMR spekteret ble oppnådd på et Bruker AM-400 instrument i DMSO og kjemisk skift rapportert i ppm. Smeltepunkter ble bestemt på en Thomas-Hoover apparatur og er ukorrigerte. IR spektere ble registrert på en Perkin-Elmer diffraksjonsgitter eller Perkin-Elmer 784 spektrofotometere. Masse-spektere ble registrert på en Kratos MS 50 eller Finnigan 8230 massespektrometere. Elementanalyser ble oppnådd med en Perkin-Elmer 2400 elementanalysator. Rapporterte analyseverdier for forbindelse med CHN analyser var innenfor 0,4% av teoretiske verdier.

Syntese av α -bromketoner

Metode a

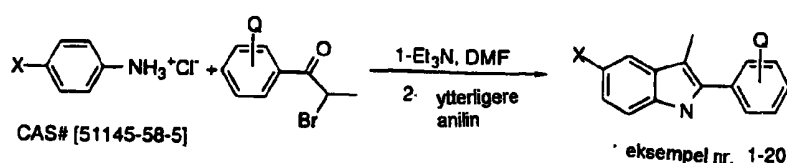
Syntese av alfabromketoner blir konvensjonelt oppnådd ved å oppløse utgangsfenylketon i etyleter (0,05-0,10 M) og ved romtemperatur, blir 1,1 ekvivalenter brom dråpevis tilsatt. Reaksjonen kan bli registrert ved TLC for forbruk av utgangsmaterialer. Reaksjonen blir opparbeidet ved vasking med en vandig

natrium-dikarbonatløsning etterfulgt av en 10% vandig natriumsulfittløsning. Eterlaget blir vasket med saltvann og tørket over magnesiumsulfat. Konsentreringen av reaksjonsblandingen tilveiebringer typisk bromketoner i høyt utbytte og renhet. Bromketoner ble oppført som de er (uten rensing eller karakterisering) til neste trinn.

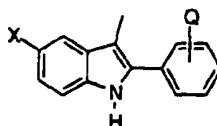
5

3-metylindoler

Skjema 8



10



15

Tabell 1

Eksempel nr.	X	Q
Nr. 1	H	H
Nr. 1a	F	OBn
Nr. 2	H	4'-Obn
Nr. 6	OBn	4'-OEt
Nr. 7	OBn	4'-OBn
Nr. 8	OBn	4'-F
Nr. 9	OBn	3'-OMe,4'-OBn
Nr. 10	OBn	3',4'-OCH ₂ O-
Nr. 11	OBn	4'-O-iPr
Nr. 12	OBn	4'-O-Cp
Nr. 13	OBn	4'-CF ₃
Nr. 14	OBn	4'-CH ₃
Nr. 15	OBn	4'-Cl
Nr. 16	OBn	2'-OMe,4'-OMe
Nr. 17	OBn	3'-OBn
Nr. 18	OBn	4'-OBn,3'-F
Nr. 19	OBn	3'-OMe
Nr. 20	OBn	4'-OCF ₃

35

Metode 1

Illustrert for eksempel nr. 7

5-benzyloksi-2-(4-benzyloksifenyl)-3-metyl-1H-indol

En flaske ble tilført 4-benzyloksyanilinhydroklorid CAS Nr. [51145-58-5], (45 g, 0,23 mol), 4'-benzyloksi-2-bromfenylpropiofenon CAS nr. [66414-19-5] (21 g, 0,066 mol) og 50 ml DMF. Reaksjonen ble oppvarmet ved tilbakeblanding i 30 minutter og deretter avkjølt til rt og deretter fordelt mellom 250 ml EtOAc og 100 ml 1N HCl (aq). EtOAc ble vasket med NaHCO₃ (aq) og saltvann, deretter over MgSO₄. Løsningen ble konsentrert og resten tatt opp i CH₂Cl₂, og heksaner ble tilsatt for å presipitere ut 25 g av et rått faststoff. Faststoffet ble oppløst i CH₂Cl₂ og avdampet på silica gel og kromatografert ved anvendelse av CH₂Cl₂/heksan (1:5) for å tilveiebringe 9,2 g av et brunt faststoff (33%); Smp = 150-152°C; ¹H NMR (DMSO) 10,88 (s, 1 H), 7,56 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 7,48 (d, 4 H, J = 7,9 Hz), 7,42-7,29 (m, 6 H), 7,21 (d, 1 H, J = 7,0 Hz), 7,13 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 7,08 (d, 1 H, J = 2,2 Hz), 6,95 (dd, 1 H, J = 8,8, 2,4 Hz), 5,16 (s, 2 H), 5,11 (s, 2 H), 2,33 (s, 3 H); IR (KBr) 3470, 2880, 2820, 1620 cm⁻¹; MS el m/z 419.

Metode 2 (vist i skjema 8)

også illustrert for eksempel nr. 7

Reagenser som ble anvendt, var de samme som i metode 1 med unntakelse av at ytterligere trietylamin ble anvendt i denne metoden. Bromketon CAS nr. [66414-19-5] (50,0 g, 0,16 mol) i 200 ml DMF ble behandlet med anilinhydroklorid CAS nr. [51145-58-51] (44 g, 0,22 mol), og reaksjonen ble spylt med nitrogen i omtrent 10 minutter. Trietylamin (54,6 ml) ble tilsatt, og reaksjonen ble oppvarmet ved 120°C i 2 timer. TLC analyse (EtOAc/heksaner) viser at utgangsmaterialet er blitt borte ved dannelse av en mer polar flekk. Reaksjonsblandingen ble latt nedkjøle og ytterligere 48 g anilinhydroklorid ble tilsatt. Reaksjonen ble oppvarmet til 150°C i 2 timer. Ytterligere 5 gram anilinhydroklorid ble tilsatt og reaksjonen ble oppvarmet ved 150°C i ytterligere 30 minutter. Reaksjonsblandingen blir latt avkjøle til romtemperatur og deretter helt inn i omtrent 1,5 liter vann og ekstrahert med 2 liter etylacetat. Faststoffene ble oppløst med ytterligere etylacetat etter behov. Etylacetatlaget blir vasket med 1 liter 1 N NaOH løsning aq, 1 liter vann, saltvann og deretter tørket over magnesiumsulfat og filtrert. De organiske lagene ble konsentrert ned for å tilveiebringe et rått faststoff som blir omrørt med 500 ml metanol og filtrert. Dette faststoffet blir deretter omrørt med 500 ml etyleter og filtrert. Faststoffet blir omrørt

alternativt med metanol og eter helt til det har en hvitaktig farge og har et smeltepunkt som ligner det som er beskrevet for nr. 7 i metode 1. Reaksjonen tilveiebringer 36 gram produkt.

5

Fysiske data for indoler

Følgende 3-metylindoler (nr. 1 - nr. 20) ble syntetisert ifølge prosedyren beskrevet i skjema 2 ved anvendelse av metode 2 ved anvendelse av hensiktsmessige substituerte bromketoner (fremstilt som angitt ovenfor) og aniliner (kommer-

10 sielt tilgjengelig: Aldrich) som utgangsmaterialer.

Eksempel nr. 1 2-fenyl-3-metyl-1H-indol

Smp = 90-94°C; ¹H NMR (DMSO) 11,13 (s, 1 H), 7,68 – 7,64 (m, 2 H), 7,54 – 7,46 (m, 3 H), 7,37 – 7,32 (m, 2 H), 7,12 – 7,06 (m, 1 H), 7,03 – 6,97 (m, 1 H), 2,40 (s, 3 H); MS el m/z 207 (M+).

15

Eksempel nr. 1a 5-fluor-2-(4-benzyloksyfenyl)-3-metyl-1H-indol

Smp = 143 - 146°C.

20 Eksempel nr. 2 2-(4-benzyloksyfenyl)-3-metyl-1H-indol

Smp = 118 - 120°C; ¹H NMR (DMSO) 11,03 (s, 1 H), 7,57 (dd, 2 H, J = 2,0 Hz), 7,48 – 7,46 (m, 3 H), 7,44 – 7,28 (m, 4 H), 7,18 – 7,11 (m, 2 H), 7,08 – 6,95 (s, 2 H), 5,16 (s, 2 H), 2,36 (s, 3 H); MS el m/z 313 (M+).

25 Eksempel nr. 3 5-benzyloksy-2-fenyl-3-metyl-1H-Indol

Smp = 141 - 144°C; ¹H NMR (DMSO) 10,98 (s, 1 H), 7,65 – 7,61 (m, 2 H), 7,51 – 7,44 (m, 4 H), 7,42 – 7,28 (m, 4 H), 7,23 (3, 1 H, J = 8,7 Hz), 7,10 (d, 1 H, J = 2,5 Hz), 6,80 (d, 1 H, J = 6,0 Hz), 5,10 (s, 2 H), 2,36 (s, 3H); MS el m/z 313 (M+).

30

Eksempel nr. 4 5-benzyloksy-2-(4-metyoksyfenyl)-3-metyl-1H-indol

Smp = 158°C; ¹H NMR 10,85 (brs, 1 H), 7,56 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 7,48 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 7,45 – 7,36 (m, 2 H), 7,34 – 7,28 (m, 1 H), 7,21 (d, 1 H, J = 8,6 Hz), 7,09

– 7,04 (m, 3 H) 6,79 (dd, 1H, J = 8,8 Hz), 5,11 (s, 2H), 3,80 (s, 3 H), 2,33 (s, 3 H);
MS el m/z 343 (M+): CHN beregnet for C₂₃H₂₁NO₂ + 0,25 H₂O.

Eksempel nr. 5 5-metoksy-2-(4-metoksyfenyl)-3-metyl-1H-indol

5 Smp = 139 - 142°C; ¹H NMR (DMSO) 10,85 (s, 1 H), 7,57 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 7,19 (d, 1 H, J = 8,6 Hz), 7,04 (d, 2 H, J = 6,8 Hz), 6,95 (d, 1 H, J = 2,2 Hz), 6,71 (dd, 1H, J = 8,5 Hz, J = 2,4 Hz), 3,80 (s, 3 H) 3,76 (s, 3H), 2,33 (s, 3H); MS el m/z 267 (M+): CHN beregnet for C₁₇H₁₇NO₂.

10 **Eksempel nr. 6 5-benzylloksy-2-(4-etoksyfenyl)-3-metyl-1H-indol**

Smp = 143 - 145°C; ¹H NMR (DMSO) 10,86 (s, 1 H), 7,54 (d, 2 H, J = 8,5 Hz), 7,46 (d, 2 H, J = 7,3 Hz), 7,41 – 7,37 (m, 2 H), 7,32 – 7,30 (m, 1 H), 7,20 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,05 (d, 1 H) 7,03 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 6,79 (dd, 1 H, J = 8,6 Hz, J = 2,4 Hz), 5,10 (s, 2 H), 4,07 (q, 2 H, J = 6,8 Hz), 2,32 (s, 3 H), 1,34 (t, 3 H, J = 7,0 Hz); MS el
15 m/z 357 (M+).

Eksempel nr. 8 5-benzylloksy-2-(4-fluorfenyl)-3-metyl-1H-indol

Smp = 132°C; ¹H NMR (DMSO) 11,0 (s, 1 H), 7,68 – 7,64 (m, 2 H), 7,49 – 7,47 (m, 2 H), 7,41 – 7,31 (m, 5 H), 7,23 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 7,10 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 6,82
20 (dd, 1 H, J = 8,8, 2,4 Hz), 5,11 (s, 2H), 2,34 (s, 3 H); MS EI m/z 331; CHN beregnet for C₂₂H₁₈FNO.

Eksempel nr. 9 5-benzylloksy-2-(4-benzylloksy-3-metoksyfenyl)-3-metyl-1H-indol

25 Smp = 155 - 158°C; ¹H NMR (DMSO) 10,88 (s, 1 H), 7,50 – 7,45 (m, 4 H), 7,41 – 7,35 (m, 6 H), 7,22 – 7,20 (m, 2 H), 7,14 (s, 2 H), 7,08 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 6,78 (dd, 1 H, J = 8,5 Hz, J = 2,4 Hz), 5,13 (s, 2H), 5,11 (s, 2 H), 3,85 (s, 3 H), 2,35 (s, 3 H); MS el m/z 449 (M+).

30 **Eksempel nr. 10 2-benzyl[1,3]dioksol-5-yl-5-benzylloksy-3-metyl-1H-indol**

Smp = 142 - 145°C; ¹H NMR (DMSO) 10,86 (s, 1 H), 7,48 (d, 2 H, J = 7,0 Hz), 7,40 – 7,30 (m, 3 H), 7,20 (m, 2 H), 7,10 – 7,05 (m, 3 H), 6,78 (dd, 1H, J = 8,8 Hz, J =

2,4 Hz), 6,06 (s, 2 H) 5,10 (s, 2H), 2,31 (s, 3 H); MS el m/z 357 (M+); CHN beregnet for $C_{23}H_{19}NO_3$.

Eksempel nr. 11 5-benzylloksy-2-(4-isopropoksyfenyl)-3-metyl-1H-indol

5 Smp = 136 - 138°C; 1H NMR (DMSO) 10,86 (s, 1 H), 7,55 – 7,51 (m, 2 H), 7,50 – 7,47 (d, 2 H, J = 7,3 Hz), 7,40 – 7,34 (m, 2 H), 7,39 – 7,28 (m, 1 H), 7,20 (d, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,4 Hz), 5,10 (s, 2 H), 4,68 – 4,62 (m, 1H), 2,32 (s, 3 H), 1,28 (d, 6H, J = 6,0 Hz); MS el m/z 371 (M+).

10 **Eksempel nr. 12 5-benzylloksy-2-(4-cyklopenyloksyfenyl)-3-metyl-1H-indol**

Smp = 161 - 167°C; 1H NMR (DMSO) 10,85 (s, 1 H), 7,53 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 7,47 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,40 – 7,36 (m, 2 H), 7,33 – 7,28 (m, 1 H), 7,20 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,07 (d, 1 H, J = 2,4 Hz), 7,01 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 6,78 dd, 1 H, J = 8,6 Hz, 2,2 Hz), 5,10 (s, 2H), 4,88 – 4,84 (m, 1 H), 2,32 (s, 3H), 1,99 – 1,88 (m, 2H), 1,78 – 15 1,69 (m, 4H), 1,64 – 1,52 (m, 2H); IR (KBr) 3400, 2920, 1600 cm^{-1} ; MS el m/z 397 (M+); CHN kalkuleret for $C_{27}H_{27}NO_2 + 0,25 H_2O$.

Eksempel nr. 13 5-benzylloksy-2-(4-trifluormetylfenyl)-3-metyl-1H-indol

Smp = 161 - 167°C; 1H NMR (DMSO) 11,0 (br s, 1 H), 7,87 – 7,82 (m, 4 H), 7,48 20 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 7,44 – 7,35 (m, 2 H), 7,34 – 7,26 (m, 2 H), 7,15 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 6,87 (dd, 1 H, J = 8,6 Hz), 5,12 (s, 2 H), 2,41 (s, 3 H); CHN kalkuleret for $C_{23}H_{18}F_3NO$.

Eksempel nr. 14 5-benzylloksy-2-(4-metylfenyl)-3-metyl-1H-indol

25 Smp = 144 - 146°C; 1H NMR (DMSO) 10,91 (s, 1 H), 7,56 – 7,20 (m, 10 H), 7,08 (d, 1 H, J = 2,4 Hz), 6,80 (dd, 1 H, J = 2,4 Hz, 8,6 Hz), 5,11 (s, 2 H), 2,34 (s, 3H); MS el m/z 327 (M+).

Eksempel nr. 15 5-benzylloksy-2-(4-klorlfenyl)-3-metyl-1H-indol

30 Smp = 134 - 136°C; 1H NMR (DMSO) 11,04 (s, 1 H), 7,65 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 7,53 (d, 2 H, J = 8,5 Hz), 7,47 (d, 2 H, J = 6,8 Hz), 7,41 – 7,37 (m, 2 H), 7,31 – 7,28 (m, 1H) 7,25 (d, 1 H, J = 8,5 Hz), 7,11 (d, 1 H, J = 2,4 Hz), 6,82 (dd, 1H, J = 8,8 Hz, J =

2,4 Hz), 5,11 (s, 2 H), 2,35 (s, 3H); IR (KBr) 3380, 1210 cm^{-1} . MS el m/z 347 (M+); CHN kalkulert for $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{ClNO}_2$.

Eksempel nr. 16 5-benzyløksy-2,4-dimetoksyfenyl)-3-metyl-1H-indol

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

Eksempel nr. 17 5-benzyløksy-2-(3-benzyløksyfenyl)-e-metyl-1H-indol

10 Smp = 83 – 86°C.

Eksempel nr. 18 5-benzyløksy-2-(4-benzyløksy-3-fluorfenyl)-3-metyl-1H-indol

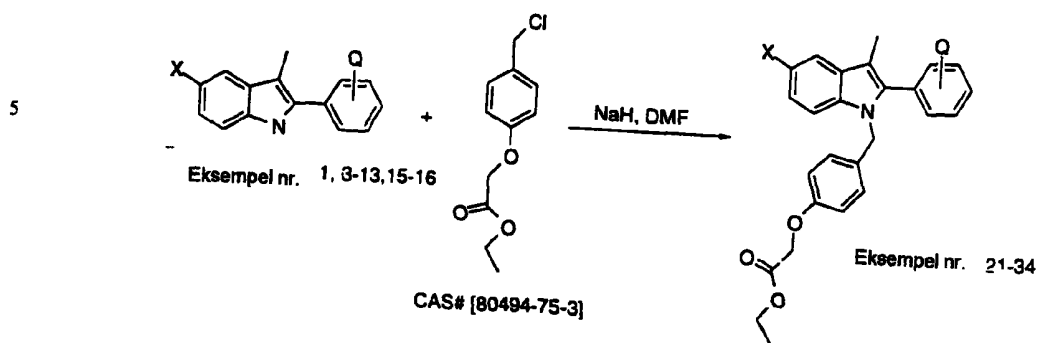
Smp = 135 - 137°C; ^1H NMR (DMSO) 10,94 (s, 1 H), 7,50 – 7,31 (m, 13 H), 7,22 (d, 1 H, J = 8,6 Hz), 7,10 (d, 1 H, J = 2,2 Hz), 6,81 (dd, 1 H, J = 8,6 Hz, 2,2 Hz),
15 5,23 (s, 2H) 5,11 (s, 2 H), 2,34 (s, 3 H); MS el m/Z 437 (M+); CHN kalkulert for $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{FNO}_2$.

Eksempel nr. 19 5-benzyløksy-2-(3-metoksyfenyl)-3-metyl-1H-indol

Smp = 107 - 109°C; ^1H NMR (DMSO) 11,00 (s, 1 H), 7,51 – 7,48 (m, 2 H), 7,43 –
20 7,20 (m, 7 H), 7,13 – 7,12 (d, 1 H, J = 2,12 Hz), 6,93 – 6,90 (dd, 1 H, J = 2,3 Hz, 6,3 Hz), 5,12 (s, 2H) 3,83 (s, 3 H), 2,38 (s, 3 H); IR (KBr) 3400, 2900, 1600 cm^{-1} ; MS el m/z 343 (M+); CHN kalkulert for $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NO}_2$.

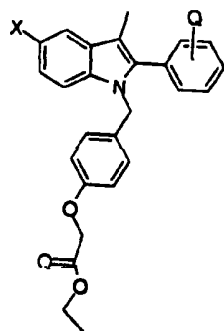
Eksempel nr. 20 5-benzyløksy-3-metyl-2-(4-trifluormetoksyfenyl)-1H-indol

25 Smp = 127 - 128°C; ^1H NMR (DMSO) 11,07 (s, 1 H), 7,77 – 7,74 (dd, 2 H, J = 1,8 Hz, J = 5,0 Hz), 7,50 – 7,48 (d, 4 H, J = 8,3 Hz), 7,42 – 7,25 (m, 4 H), 7,14 – 7,13 (d, 1 H, J = 2,2 Hz), 6,87 – 6,83 (dd, 1H, J = 2,3 Hz, J = 6,3 Hz), 5,13 (s, 2 H), 2,37 (s, 3 H); IR (KBr) 3360, 1600 cm^{-1} ; MS el m/z 396 (M+); CHN kalkulert for $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_2$.

3-metyllindolediksyreestere**Skjema 9**

10

15



20

Tabell 2

Eksempel nr.	X	Q
Nr. 21	H	H
Nr. 22	OBn	H
25 Nr. 23	OBn	4'-OMe
Nr. 24	OMe	4'-OMe
Nr. 25	OBn	4'-OEt
Nr. 26	OBn	4'-OBn
Nr. 27	OBn	4'-F
30 Nr. 28	OBn	3'-OMe, 4'-OBn
Nr. 29	OBn	4'-O-iPr
Nr. 30	OBn	3', 4'-OCH ₂ O-
Nr. 31	OBn	4'-OCp
Nr. 32	OBn	4'-CF ₃
35 Nr. 33	OBn	4'-Cl
Nr. 34	OBn	2'-OMe, 4'-OMe

Eksperimentell prosedyre for 3-metylindoleddiksyreetylere**syntesemetode 3****illustrert for eksempel nr. 26**5 **{4-[5-benzyloksi-2-(4-benzyloksifenyl)-3-metylhindol-1-ylmetyl]-**
fenoksy}eddiksyreetyler

En løsning av 5-benzyloksi-2-(4-benzyloksifenyl)-3-metyl-1H-indol (indol eksempel nr. 7) (32 g, 77 mmol) i DMF (0,15 l) ble avkjølt til 0°C og behandlet med natriumhydrid (2,2 g, 89 mmol). Reaksjonen ble omrørt i 20 minutter, og deretter ble 10 benzylkorid CAS nr. [80494-74-3] (20 g, 127 mmol) tilsatt og reaksjonen omrørt i 18 timer ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble helt i vann og ekstrahert med etylacetat. Etylacetat ble vasket med saltvann og tørket over magnesiumsulfat. Etylacetat ble konsentrert og trituret med eter for å oppnå 21 g av et hvitt faststoff. Filtratet ble konsentrert og trituret med eter for å tilveiebringe ytterligere 7 g hvitt 15 faststoff i et totalt utbytte på 28 g: Smp = 129-131°C; ¹H NMR (DMSO) 7,47 (d, 4 H, J = 7,2 Hz), 7,39 (1, 4 H, J = 7,9 Hz), 7,36 – 7,32 (m, 1 H), 7,29 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 7,19 (d, 1 H, J = 9,0 Hz), 7,13 – 7,09 (m, 4 H), 6,80 (dd, 1 H, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,73 (s, 4H), 5,16 (s, 2 H), 5,13 (s, 2H), 5,11 (s, 2 H), 4,66 (s, 2 H), 4,11 (q, 2 H, J = 7,2 Hz), 2,15 (s, 3 H), 1,16 (t, 3 H, J = 7,2 Hz); MS el m/z 612.

20

Fysiske data for indoletyletere

Følgende indolalkyleringsprodukter ble fremstilt ifølge skjema 9 ved anvendelse av metode 3 med hensiktsmessig substituert 3-metylindol valgt fra (nr. 1 – nr. 16) som utgangsmateriale.

25

Eksempel nr. 21 {4-[2-fenyl-3-metylhindol-1-ylmetyl]-fenoksy}eddiksyre-
etyler

Olje; ¹H NMR (DMSO) 7,57 – 7,30 (m, 7 H), 7,13 – 7,02 (m, 2H), 6,77 – 6,70 (m, 4 H, 5,22 (s, 2 H), 4,65 (s, 2 H), 4,09 (q, 2 H, J = 7,2 Hz), 2,20 (s, 3 H), 1,15 (t, 3 H, 30 J = 7,0 Hz); MS el m/z 399 (M+).

Eksempel nr. 22 **{4-[5-benzylloksy-2-fenyl-3-metylindol-1-ylmetyl]-fenoksy}-
eddiksyreetyler**

Olje; ¹H NMR (DMSO) 7,50 – 7,40 (m, 10 H), 7,22 (d, 1 H, J = 8,4 Hz), 7,14 (d, 1 H, J = 2,5 Hz), 6,83 (d, 1 H, J = 2,5 Hz), 6,72 (s, 4 H), 5,18 (s, 2 H), 5,11 (s, 2 H),
5 4,65 (s, 2 H), 4,10 (q, 2 H, J = 7,2 Hz), 2,16 (s, (d H), 1,14 (t, 3 H, J = 7,0 Hz); MS
el m/z 505 (M+).

Eksempel nr. 23 **{4-[5-benzylloksy-2-(4-metoksyfenyl)-3-metylindol-1-ylmetyl]-
fenoksy}-eddiksyreetyler**

10 Smp = 90 - 96°C; ¹H NMR (DMSO) 7,47 (d, 2 H, J = 6,8 Hz), 7,41 – 7,37 (m, 2 H),
7,33 – 7,27 (m, 3 H), 7,19 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 7,12 (d, 1 H, J = 2,4 Hz), 7,03 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 6,80 (dd, 1 H, J = 8,8 Hz, 2,4 Hz), 6,75 (s, 4 H), 5,16 (s, 2 H), 5,11
(s, 2 H), 4,65 (s, 2 H), 4,11 (q, 2 H, J = 7,0 Hz), 3,79 (s, 3 H), 2,15 (s, 3 H), 1,16
(t, 3 H), 1,16 (t, 3 H, J = 7,0 Hz); IR (KBr) 2990, 2900, 1760, 1610 cm⁻¹; MS FAB
15 m/z 536 (M+H+).

Eksempel nr. 24 **{4-[5-metoksy-2-(4-metoksyfenyl)-3-metylindol-1-ylmetyl]-
fenoksy}-eddiksyreetyler**

Smp = 109 - 113°C; ¹H NMR (DMSO) 7,27 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 7,17 (d, 1 H, J =
20 8,8 Hz), 7,03 (d, 2 H, J = 8,6 Hz), 6,99 (d, 1 H, J = 2,5 Hz), 6,78 - 6,70 (m, 5 H),
5,15 (s, 2 H), 4,65 (s, 2 H), 4,11 (q, 2 H, J = 7,0 Hz), 3,78 (s, 3 H), 3,76 (s, 3 H),
2,15 (s, 3 H), 1,15 (t, 3 H, J = 7,1 Hz); MS el m/z 459 (M+).

Eksempel nr. 25 **{4-[5-benzylloksy-2-(4-etoksyfenyl)-3-metylindol-1-ylmetyl]-
fenoksy}-eddiksyreetyler**

25 Smp = 113 - 115°C; ¹H NMR (DMSO) 7,45 (d, 2 H, J = 7,3 Hz), 7,40 – 7,25 (m, 5 H),
7,17 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 7,11 (d, 1 H, J = 2,2 Hz), 7,01 (d, 2H, J = 6,8 Hz),
6,78 (dd, 1 H, J = 8,8 Hz, J = 2,4 Hz), 6,73 (s, 4 H), 5,15 (s, 2 H), 5,10 (s, 2 H),
4,65 (s, 2 H), 4,15 – 4,01 (m, 4 H), 2,14 (s, 3 H), 1,33 (s, 3 H, J = 5,7 Hz), 1,16 (t,
30 3 H, J = 5,7 Hz), 1,16 (t, 3 H, J = 7,1 Hz); MS el m/z 549 (M+).

Eksempel nr. 27 {4-[6-benzylloksy-2-(4-fluorfenyl)-3-metylindol-1-ylmetyl]-fenoksy}-eddiksyreetyler

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

Eksempel nr. 28 {4-[5-benzylloksy-2-(3-metoksy-4-benzylloksy)-3-metylindol-1-ylmetyl]-fenoksy}-eddiksyreetyler

10 Skum; ¹H NMR (DMSO) 7,50 – 7,30 (m, 10 H), 7,22 (d, 2 H, J = 9,1 Hz), 7,13 (d, 2 H, J = 8,6 Hz), 6,85 – 6,70 (m, 6 H), 5,17 (s, 2 H), 5,13 (s, 2 H), 5,11 (s, 2 H), 4,66 (s, 2 H), 4,14 (m, 2 H), 3,61 (s, 3 H), 2,17 (s, 3 H), 1,16 (t, 3 H, J = 7,0 Hz).

15 **Eksempel nr. 29 {4-[5-benzylloksy-2-(4-isopropoksyfenyl)-3-metylindol-1-ylmetyl]-fenoksy}-eddiksyreetyler**

Olje; ¹H NMR (DMSO) 7,46 (d, 2 H, J = 7,7 Hz), 7,42 – 7,28 (m, 3 H), 7,25 (d, 2 H, J = 8,7 Hz), 7,17 (d, 1 H, J = 8,7 Hz), 7,11 (d, 1 H, J = 2,4 Hz), 6,99 (d, 2 H, J = 8,6 Hz), 6,79 (dd, 1 H, J = 2,4 Hz, 8,8 Hz), 6,73 (s, 4 H), 5,15 (s, 2 H), 5,10 (s, 2 H),
20 4,70 – 4,60 (m, 3 H), 4,10 (q, 2 H, J = 7,0 Hz), 2,15 (s, 3 H), 1,27 (d, 6 H, J = 5,9 Hz), 1,16 (t, 3 H, J = 7,1 Hz); MS el m/z 563 (M+).

Eksempel nr. 30 {4-[5-benzylloksy-2-(3,4-metylendioksybenzylloksy)-3-metylindol-1-ylmetyl]-fenoksy}-eddiksyreetyler

25 Olje; ¹H NMR (DMSO) 7,45 (d, 2 H, J = 7,0 Hz), 7,37 (m, 2 H), 7,32 (m, 1 H), 7,19 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 7,11 (d, 1 H, J = 2,2 Hz), 7,00 (d, 1 H, J = 7,9 Hz), 6,90 (d, 1 H, 5,0 Hz), 6,82 – 6,75 (m, 6 H), 6,07 (s, 2 H), 5,16 (s, 2 H), 5,10 (s, 2H), 4,65 (s, 2 H), 4,10 (m, 2 H), 2,15 (s, 3 H), 1,15 (t, 3 H, J = 7,0 Hz); MS el m/z 549
30 (M+).

Eksempel nr. 31 {4-[5-benzylloksy-2-(4-cyklopentylloksyfenyl)-3-metylindol-1-ylmetyl]-fenoksy}-eddiksyreetyler

Smp = 96 - 98°C; ¹H NMR (DMSO) 7,47 (d, 1 H, J = 7,2 Hz), 7,40 – 7,36 (m, 2 H), 7,33 – 7,30 (m, 1 H), 7,26 (m, 2 H), 7,18 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 7,11 (d, 1 H, J = 2,4 Hz), 6,98 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 6,79 (dd, 1 H, J = 8,8 Hz, 2,4 Hz), 6,74 (s, 5 H), 5,15 (s, 2 H), 5,11 (s, 2 H), 4,86 – 4,80 (m, 1 H), 4,66 (s, 2 H), 4,13 (q, 2 H, J = 7,2 Hz), 2,15 (s, 3 H), 1,98 – 1,85 (m, 2 H), 1,79 – 1,65 (m, 4H), 1,62 – 1,55 (m, 2 H), 1,16 (t, 3 H, J = 7,0 Hz); IR (KBr) 2950, 2910, 2890, 1760, 1610 cm⁻¹; MS el m/z 589 (M+); CHN beregnet for C:77,39 H:6,67 N:2,38 Funnet: C:76,76 H:6,63 N:2,27.

Eksempel nr. 32 {4-[5-benzylloksy-3-metyl-2-(4-trifluormetylphenyl)-indol-1-ylmetyl]-fenoksy}-eddiksyreetyler

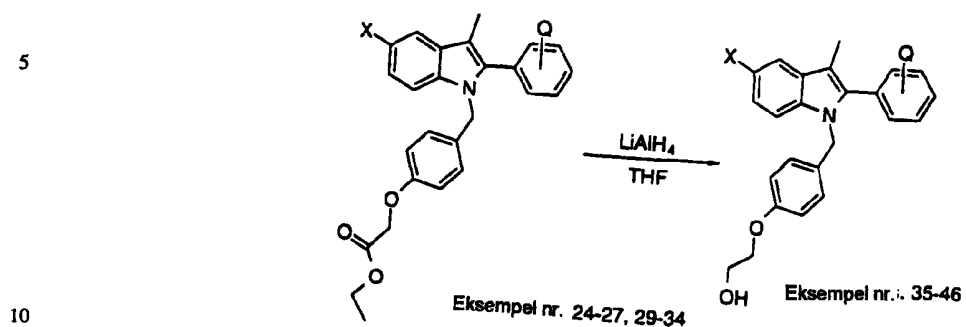
Smp = 221°C; ¹H NMR (DMSO= 7,83 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,60 (d, 2 H, J = 7,9 Hz), 7,48 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,40 – 7,36 (m, 4 H), 7,18 (d, 1 H, J = 2,4 Hz), 6,86 (dd, 1 H, J = 8,8 Hz, 2,4 Hz), 6,72 (s, 4 H), 5,21 (s, 2 H), 5,12 (s, 2 H), 4,65 (s, 2 H), 4,11 (q, 2 H, J = 7,2 Hz), 2,20 (s, 3 H), 1,16 (t, 3 H, J = 7,0 Hz); IR (KBr) 2920, 1730 cm⁻¹; MS el m/z 573 (M+); CHN beregnet for C₃₄H₃₀F₃NO₄ + 0,25 H₂O.

Eksempel nr. 33 {4-[5-benzylloksy-2-(4-klorfenyl)-3-metylindol-1-ylmetyl]-fenoksy}-eddiksyreetyler

Smp = 99 - 101°C; ¹H NMR (DMSO= 7,52 (d, 2 H, J = 8,6 Hz), 7,46 (d, 2 H, J = 6,8 Hz), 7,42 – 7,38 (m, 4 H), 7,36 (m, 2 H), 7,25 (d, 1 H, J = 9,0 Hz), 7,14 (d, 1 H, J = 2,4 Hz), 6,83 (dd, 1 H, J = 8,8 Hz, J = 2,5 Hz), 6,72 (s, 4 H), 5,18 (s, 2 H), 5,11 (s, 2 H), 4,65 (s, 2 H), 4,11 (q, 2 H, J = 7,2 Hz), 2,16 (s, 3 H), 1,15 (t, 3 H, J = 7,2 Hz); MS el m/z 539 (M+); CHN beregnet for C₃₃H₃₀ClNO₄.

Eksempel nr. 34 {4-[5-benzylloksy-2-(2,4-dimetoksy)-3-metylindol-1-ylmetyl]-fenoksy}-eddiksyreetyler

Olje; ¹H NMR (DMSO= 7,30 – 6,45 (m, 15 H), 4,95 (s, 2 H), 4,75 – 4,65 (m, 2 H), 4,50 (s, 2 H), 3,97 (q, 2 H, J = 7,1 Hz), 3,65 (s, 3 H), 3,51 (s, 3 H), 1,87 (3 H), 1,01 (t, 3H, J = 7,1 Hz).

3-metylindolfenyletanoler**Skjema 10****Tabell 3**

Eksempel nr.	X	Q
Nr. 35	H	H
Nr. 36	OMe	4'-OMe
Nr. 37	OBn	4'-OEt
Nr. 38	OBn	4'-OBn
Nr. 39	OBn	4'-F
Nr. 40	OBn	3',4'-OCH ₂ O-
Nr. 41	OBn	4'-O-iPr
Nr. 42	OBn	4'-OCp
Nr. 43	OBn	4'-CF ₃
Nr. 44	OBn	4'-CH ₃
Nr. 45	OBn	4'-Cl
Nr. 46	OBn	2'-OMe, 4'-OMe

25

30

35

Eksperimentell prosedyre for 3-metyllindolfenetanolsyntese**Metode 4****illustrert for eksempel nr. 38****2-{4-[5-benzyloksi-2-(4-benzyloksifenyl)-3-metyllindol-1-ylmetyl]-fenoksy}-
etanol**

En løsning ifølge nr. 26 fra tidligere trinn (5,5 g, 8,8 mmol) i THF (50 ml) ble avkjølt til 0°C, og en løsning av LiAlH₄ (10 ml, 1 M), i THF ble dråpevis tilsatt. Etter 30 minutter ved 0°C ble reaksjonen forsiktig stoppet med vann og fordelt mellom EtOAc og 1 N HCl. EtOAc ble tørket med MgSO₄, konsentrert og kromatografert på silika gel EtOAc/heksan (2:3) for å tilveiebringe 4,0 g av nr. 38 som et hvitt skum: ¹H NMR (DMSO= 7,48 – 7,46 (m, 4 H), 7,42 – 7,27 (m, 8 H), 7,20 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 7,12 – 7,10 (m, 3 H), 6,80 (dd, 1 H, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,73 (s, 4 H), 5,15 (s, 2 H), 5,13 (s, 2 H), 5,11 (s, 2 H), 4,80 (s, 1 H, J = 5,5 Hz), 3,86 (s, 2 H, J = 4,8 Hz), 3,63 (q, 2 H, J = 5,3 Hz), 2,15 (s, 3 H).

Fysiske data for indolfenetanoler

Følgende forbindelser ble fremstilt ifølge skjema 10 med metode 4 ved anvendelse av hensiktsmessig subsituert indoletylester valgt fra nr. 21 – nr. 34.

Eksempel nr. 35 2-{4-[2-fenyl-3-metyllindol-1-ylmetyl]-fenoksy}-etanol

Olje; ¹H NMR (DMSO) 7,57 – 7,32 (m, 7 H), 7,13 – 7,02 (m, 2 H), 6,74 (s, 4 H), 5,21 (s, 2 H), 4,80 (s, 1 H), 3,86 – 3,83 (m, 2 H), 3,62 (s, 2 H), 2,20 (s, 3 H); MS el m/z 356 (M+).

Eksempel nr. 36 2-{4-[5-metoksy-2-(4-metoksyfenyl)-3-metyllindol-1-ylmetyl]-fenoksy}-etanol

Olje; ¹H NMR (DMSO= 7,27 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 7,17 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 7,03 (d, 2 H, J = 8,6 Hz), 6,99 (d, 1 H, J = 2,5 Hz), 6,78 – 6,70 (m, 5 H), 5,14 (s, 2 H), 4,80 (brs, 1 H), 3,85 (t, 2 H, J = 5,0 Hz), 3,78 (s, 3 H), 3,76 (s, 3 H), 3,63 (t, 2 H, J = 5,0 Hz), 2,16 (s, 3H); MS el m/z (M+).

Eksempel nr. 37 **2-{4-[5-benzyloksi-2-(4-etoksyfenyl)-3-metyl-indol-1-ylmetyl]-fenoksi}-etanol**

Skum; ¹H NMR (DMSO) 7,45 (d, 2H, J = 7,3 Hz), 7,40 – 7,25 (m, 5 H), 7,17 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 7,11 (d, 1 H, J = 2,2 Hz), 7,01 (d, 2 H, J = 6,8 Hz), 6,78 (dd, 1 H, J = 8,8 Hz, J = 2,4 Hz), 6,73 (s, 4 H), 5,15 (s, 2 H), 5,10 (s, 2 H), 4,80 (brs, 1 H), 4,06 (q, 2 H, J = 6,8 Hz), 3,85 (t, 2 H, J = 5,0 Hz), 3,63 (t, 2 H, J = 4,8 Hz), 2,14 (s, 3 H), 1,33 (t, 3 H, J = 6,9 Hz); MS el m/z 507 (M+).

Eksempel nr. 39 **2-{4-[5-benzyloksi-2-(4-fluorfenyl)-3-metylindol-1-ylmetyl]-fenoksi}-etanol**

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

Eksempel nr. 40 **2-{4-[5-benzyloksi-2-(3,4-metylendioksiyfenyl)-3-metylindol-1-ylmetyl]-fenoksi}-etanol**

Olje; ¹H NMR (DMSO) 7,45 (d, 2 H, J = 7,0 Hz), 7,37 (m, 2 H), 7,32 (m, 1 H), 7,19 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 7,11 (d, 1 H, J = 2,2 Hz), 7,00 (d, 1 H, J = 7,9 Hz), 6,90 (d, 1 H, J = 5,0 Hz), 6,82 – 6,75 (m, 6 H), 6,07 (s, 2 H), 5,16 (s, 2 H), 5,10 (s, 2 H), 3,86 (t, 2 H, J = 5,0 Hz), 3,63 (t, 2 H, J = 5,0 Hz), 2,15 (s, 3 H); MS el m/z 507 (M+).

Eksempel nr. 41 **2-{4-[5-benzyloksi-2-(4-isopropyoksiyfenyl)-3-metylindol-1-ylmetyl]-fenoksi}-etanol**

Skum; ¹H NMR (DMSO) 7,46 (d, 2H, J = 7,7 Hz), 7,42 – 7,28 (m, 3 H), 7,25 (d, 2 H, J = 8,7 Hz), 7,17 (d, 1 H, J = 8,7 Hz), 7,11 (d, 1 H, J = 2,4 Hz), 6,99 (d, 2 H, J = 8,6 Hz), 6,79 (dd, 1 H, J = 2,4 Hz, 8,8 Hz), 6,73 (s, 4 H), 5,14 (s, 2 H), 5,10 (s, 2 H), 4,80 (bs, 1 H), 4,70 – 4,60 (m, 1 H), 3,85 (t, 2 H, J = 4,8 Hz), 3,63 (s, 2 H, J = 5,1 Hz), 2,13 (s, 3 H), 1,30 (d, 6 H, J = 5,9 Hz); MS el m/z 521 (M+).

Eksempel nr. 42 **2-{4-[5-benzyloksi-2-(4-cyklopentyloksyfenyl)-3-metylindol-1-ylmetyl]-fenoksi}-etanol**

Smp = 129 - 131°C; ¹H NMR (DMSO) 7,47 (d, 2 H, J = 7,2 Hz), 7,38 (t, 2 H, J = 7,2 Hz), 7,33 – 7,28 (m, 1 H), 7,25 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 7,18 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 7,11 (d, 1 H, J = 2,4 Hz), 6,98 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 6,79 (dd, 1 H, J = 8,8 Hz, 2,4 Hz),

6,74 (s, 4 H), 5,15 (s, 2 H), 5,6,11 (s, 2 H), 4,84 – 4,80 (m, 1 H), 4,79 (t, 1 H, J = 5,7 Hz), 3,86 (t, 2 H, J = 4,8 Hz), 3,63 (q, 2 H, J = 5,1 Hz), 2,15 (s, 3 H), 1,96 – 1,87 (m, 2 H), 1,77 – 1,65 (m, 4 H), 1,62 – 1,53 (, 2 H); IR (KBr) 3490 br, 2920, 1620 cm⁻¹; MS el m/z 547 (M⁺).

5

Eksempel nr. 43 2-{4-[5-benzyloksi-2-(4-trifluormetylfenyl)-3-metylinol-1-ylmetyl]-fenoksi}-etanol

Skum; ¹H NMR (DMSO) 7,83 (d, 2 H, J ? 8,1 Ha), 7,59 (d, 2 H, J = 7,9 Hz), 7,47 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 7,42 – 7,36 (m, 2 H), 7,35 – 7,29 (m, 2 H), 7,18 (d, 1 H, J = 2,4 Hz), 6,87 (dd, 1 H, J = 8,1 Hz, 2,4 Hz), 6,77 – 6,68 (m, 4 H), 5,21 (s, 2 H), 5,12 (s, 2H), 4,81 (br s, 1 H), 3,85 (t, 2 H, J = 5,1 Hz), 3,63 (t, 2H, J = 5,1 Hz), 2,19 (s, 3 H); MS el m/z 531.

Eksempel nr. 44 2-{4-[5-benzyloksi-2-(4-metylfenyl)-3-metylinol-1-ylmetyl]-fenoksi}-etanol

Olje; ¹H NMR (DMSO) 7,46 (d, 2 H, J = 7,2 Hz), 7,45 – 7,18 (m, 8 H), 7,12 (d, 1 H, J = 2,4 Hz), 6,81 (dd, 1 H, J = 2,4 Hz, 8,6 Hz), 6,73 (s, 4 H), 5,15 (s, 2 H), 5,10 (s, 2 H), 4,80 (bs, 1 H), 3,85 (t, 2 H, J = 4,8 Hz), 3,63 (t, 2 H, J = 4,9 Hz), 2,34 (s, 3 H), 2,15 (s, 3 H); MS el m/z 477 (M⁺).

20

Eksempel nr. 45 2-{4-[5-benzyloksi-2-(4-klorfenyl)-3-metylinol-1-ylmetyl]-fenoksi}-etanol

Smp = 110 - 113°C; ¹H NMR (DMSO) 7,52 (d, 2 H, J = 8,6 Hz), 7,46 (d, 2 H, J = 6,8 Hz), 7,38 (m, 4 H), 7,42 – 7,37 (m, 1 H), 7,25 (d, 1 H, J = 9,0 Hz), 7,14 (d, 1 H, J = 2,4 Hz), 6,83 (dd, 1 H, J = 8,8 Hz, J = 2,5 Hz), 6,76 – 6,70 (m, 4 H), 5,17 (s, 2 H), 5,11 (s, 2 H), 3,85 (t, 2 H, J = 5,2 Hz), 3,63 (t, 2 H, J = 5,0 Hz), 2,16 (s, 3 H); MS el m/z 497 (M⁺).

Eksempel nr. 46 2-{4-[5-benzyloksi-2-(2,4-dimetyoksyfenyl)-3-metylinol-1-ylmetyl]-fenoksi}-etanol

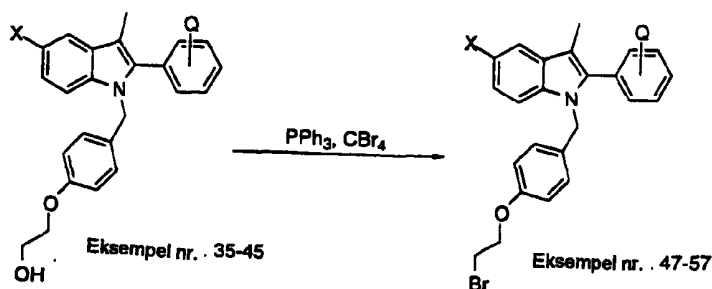
Olje; ¹H NMR (DMSO) 7,46 (d, 2 H, J = 7,5 Hz), 7,39 – 7,35 (m, 2 H), 7,31 – 7,28 (m, 1 H), 7,16 - 7,06 (m, 3 H), 6,82 – 6,72 (m, 5 H), 6,68 (d, 1 H, J = 2,2 Hz), 6,61 (dd, 1 H, J = 2,4 Hz, 8,3 Hz), 5,0 (s, 1 H), 4,88 (s, 2 H), 4,85 (d, 1 H, J = 6,3 Hz), 4,69 (d, 1 H, J = 6,3 Hz), 3,63 (t, 2 H, J = 6,9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

35

Data for 3-metylindolfenyletylbromider

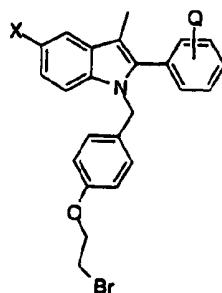
Skjema 11

5



10

15



20

Tabell 4

Eksempel nr.	X	Q
Nr. 47	H	H
Nr. 48	OMe	4'-OMe
Nr. 49	OBn	4'-OEt
Nr. 50	OBn	4'-OBn
Nr. 51	OBn	4'-F
Nr. 52	OBn	3',4'-OCH ₂ O-
Nr. 52a	OBn	3'-OMe.4'-OBn
Nr. 53	OBn	4'-O-iPr
Nr. 54	OBn	4'-OCp
Nr. 55	OBn	4'-CF ₃
Nr. 56	OBn	4'-CH ₃
Nr. 57	OBn	4'-Cl

35

Ekspirementell prosedyre for 3-metylinolfenetylbromidsyntese**Metode 5****illustret for eksempel nr. 50****Eksempel nr. 50****5-benzyloksi-2-(4-benzyloksifenyl)-1-[4-(2-brometoksi)-benzyl]-3-metyl-1H-indol**

Til en l6sning av eksempel nr. 38 (3,3 g, 5,8 mmol) i THF (50 ml) ble det tilsatt CBr₄ (2,9 g, 8,7 mmol) og PPH₃ (2,3 g, 8,7 mmol). Reaksjonen ble omr6rt ved rt i 3 t. og deretter konsentrert og kromatografert p6 silika gel ved anvendelse av en gradient eluering fra EtOAc/heksan (1:4) til EtOAc for 6 tilveiebringe 3,2 g av hvitt faststoff; Smp = 131 - 134°C; ¹H NMR (DMSO) 7,64 – 7,30 (m, 10 H), 7,29 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 7,20 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 7,12 – 7,09 (m, 3 H), 6,80 (dd, 1 H, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,77 – 6,73 (m, 4 H), 5,16 (s, 2 H), 5,13 (s, 2 H), 5,11 (s, 2 H), 4,20 (s, 2 H, J = 5,3 Hz), 3,73 (t, 2 H, J = 5,5 Hz), 2,15 (s, 3 H); MS FAB 631/633 (M+H⁺, Br til stede).

Fysiske data for indolfenetylbromider

F6lgende forbindelser ble fremstilt if6lge skjema 11 som beskrevet i metode 5 ved anvendelse av hensiktsmessig substituert indol valgt fra nr. 35 – nr. 45.

Eksempel nr. 47 1-[4-(2-brometoksi)-benzyl]-2-fenyl-3-metyl-1H-indol

Olje; ¹H NMR (DMSO) 7,57 – 7,32 (m, 7 H), 7,13 – 7,02 (m, 2 H), 6,74 (s, 4 H), 5,21 (s, 2 H), 4,19 (t, 2 H, J = 5,2 Hz), 3,71 (t, 2 H, J = 5,5 Hz), 2,20 (s, 3 H); MS el m/z 419 (M⁺).

Eksempel nr. 48 5-metoksi-2-(4-metoksifenyl)-1-[4-(2-brometoksi)-benzyl]-3-metyl-1H-indol

Olje; ¹H NMR (DMSO) 7,27 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 7,17 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 7,03 (s, 2 H, J = 8,6 Hz), 6,99 (d, 1 H, J = 2,5 Hz), 6,80 – 6,69 (m, 5 H), 5,14 (s, 2 H), 4,19 (t, 2 H, J = 5,4 Hz), 3,78 (s, 3 H), 3,76 (s, 3 H), 3,72 (t, 2 H, J = 5,5 Hz), 2,16 (s, 3 H); MS el m/z 479 (M⁺).

Eksempel nr. 49 5-benzylloksy-2-(4-etoksyfenyl)-1-[4-(2-brometoksy)-benzyl]-3-metyl-1H-indol

Smp = 118 - 120°C; ¹H NMR (DMSO) 7,45 (d, 2 H, J = 7,3 Hz), 7,41 – 7,26 (m, 5H), 7,17 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 7,11 (d, 1 H, J = 2,2 Hz), 7,01 (d, 2 H, J = 6,8 Hz), 6,78 (dd, 1 H, J = 8,8 Hz, J = 2,4 Hz), 6,78 – 6,74 (m, 4 H), 5,15 (s, 2 H), 5,19 (s, 2 H), 4,22 – 4,18 (m, 2 H), 4,04 (q, 2 H, J = 6,8 Hz), 3,72 (t, 2 H, J = 5,5 Hz), 2,14 (s, 3 H), 1,33 (t, 3 H, J = 7,0 Hz), MS el m/z 669 (M+).

Eksempel nr. 51 5-benzylloksy-1-[4-(2-brometoksy)-benzyl]-2-(4-fluorfenyl)-3-metyl-1H-indol

Smp = 114 – 116°C; ¹H NMR (DMSO) 7,47 (m, 2 H), 7,45 – 7,20 (m, 8 H), 7,14 (d, 1 H, J = 2,4 Hz), 6,83 (dd, 1 H, J = 2,7 Hz, 9,0 Hz), 6,80 – 6,70 (m, 4 H), 5,16 (s, 2 H), 5,11 (s, 2 H), 4,19 (t, 2 H, J = 5,27 Hz), 3,72 (t, 2 H, J = 6,4 Hz), 2,15 (s, 3 H); MS el m/z 543 (M+); CHN beregnet for C₃₁H₂₇BrFNO₂.

Eksempel nr. 52 2-benzyl[1,3]dioksy-5-yl-5-benzylloksy-1-[4-(2-brometoksy)-benzyl]-3-metyl-1H-indol

Smp = 133 - 136°C; ¹H NMR (DMSO) 7,45 (d, 2 H, J = 7,0 Hz), 7,41 – 7,38 (m, 2 H), 7,35 – 7,30 (m, 1 H), 7,19 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 7,11 (d, 1 H, J = 2,2 Hz), 7,00 (d, 1 H, J = 7,9 Hz), 6,90 (d, 1 H, 1,4 Hz), 6,82 – 6,78 (m, 2 H), 6,77 (s, 4 H), 6,07 (s, 2 H), 5,16 (s, 2 H), 5,10 (s, 2 H), 4,20 (t, 2 H, J = 5,5 Hz), 3,73 (s, 2 H, J = 5,2 Hz), 2,15 (s, 3 H); MS el m/z 569 (M+).

Eksempel nr. 52a 5-benzylloksy-1-[4-(2-brometoksy)-benzyl]-2-(3-metoksy-4-benzylloksyfenyl)-3-metyl-1H-indol

Skum; ¹H NMR (DMSO) 7,47 – 7,42 (m, 4 H), 7,40 – 7,30 (m, 6 H), 7,20 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 7,12 – 7,10 (m, 2 H), 6,86 – 6,84 (m, 2 H), 6,81 (dd, 1 H, J = 8,8 Hz, 2,4 Hz), 6,78 (s, 4 H), 5,17 (s, 2 H), 5,11 (s, 2 H), 5,10 (s, 2 H), 4,20 (t, 2 H, J = 5,0 Hz), 3,72 (t, 2 H, J = 5,4 Hz), 3,63 (s, 3 H), 2,17 (s, 3 H); MS FAB m/z 662 (M+H+).

Eksempel nr. 53 5-benzyloksi-1-[4-(2-brometoksi)-benzyl]-2-(4-isopropoksyfenyl)-3-metyl-1H-indol

Smp = 125 - 128°C; ¹H NMR (DMSO) 7,46 (d, 2 H, J = 7,7 Hz), 7,42 – 7,28 (m, 3 H), 7,25 (d, 2 H, J = 8,7 Hz), 7,17 (d, 1 H, J = 8,7 Hz), 7,11 (d, 1 H, J = 2,4 Hz), 6,99 (d, 2 H, J = 8,6 Hz), 6,79 (dd, 1 H, J = 2,4 Hz, 8,8 Hz), 6,73 (s, 4 H), 5,14 (s, 2 H), 5,10 (s, 2 H), 4,70 – 4,60 (m, 1 H), 4,19 (t, 2 H, J = 5,3 Hz), 3,72 (t, 2 H, J = 4,4 Hz), 2,13 (s, 3 H), 1,30 (d, 6 H, J = 5,9 Hz); MS el m/z 583 (M+).

Eksempel nr. 54 5-benzyloksi-1-[4-(2-brometoksi)-benzyl]-2-(4-cyklopentyloksifenyl)-3-metyl-1H-indol

Smp = 110 – 112°C; 7,47 (d, 2 H, J = 7,0 Hz), 7,38 (t, 2 H, J = 7,0 Hz), 7,35 – 7,28 (m, 1 H), 7,25 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 7,18 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 7,11 (d, 1 H, J = 2,4 Hz), 6,98 (d, 2 H, J = 8,6 Hz), 6,79 (dd, 1 H, J = 8,6 Hz, 2,4 Hz), 6,78 – 6,74 (m, 4 H), 5,16 (s, 2 H), 5,11 (s, 2 H), 4,86 – 4,83 (m, 1 H), 4,20 (t, 2 H, J = 5,3 Hz), 3,73 (t, 2 H, J = 5,5 Hz), 2,15 (s, 3 H), 2,00 – 1,87 (m, 2 H), 1,79 – 1,65 (m, 4H), 1,63 – 1,56 (m, 2 H); IR (KBr) 2950, 2910, 1610 cm⁻¹; MS el m/z 609, 611 (M+, Br til stede).

Eksempel nr. 55 5-benzyloksi-1-[4-(2-brometoksi)-benzyl]-3-metyl-2-(4-trifluormetylfenyl)-1H-indol

Smp = 106 - 109°C; ¹H NMR (DMSO) 7,83 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,60 (d, 2 H, J = 7,9 Hz), 7,35 – 7,29 (m, 2 H), 7,48 (d, 2 H, J = 8,6 Hz), 7,39 (t, 2 H, J = 7,0 Hz), 7,18 (d, 1 H, J = 2,2 Hz), 6,87 (dd, 1 H, J = 9,0 Hz, 2,6 Hz), 6,77 – 6,71 (m, 4 H), 5,22 (s, 2 H), 5,12 (s, 2 H), 4,20 (t, 2 H, J = 5,3 Hz), 3,72 (t, 2 H, J = 5,3 Hz), 2,20 (s, 3 H); IR (KBr) 2910, 2850, 1620 cm⁻¹; MS el m/z 594. 593 (M+).

Eksempel nr. 56 5-benzyloksi-1-[4-(2-brometoksi)-benzyl]-3-metyl-2-(4-metylfenyl)-1H-indol

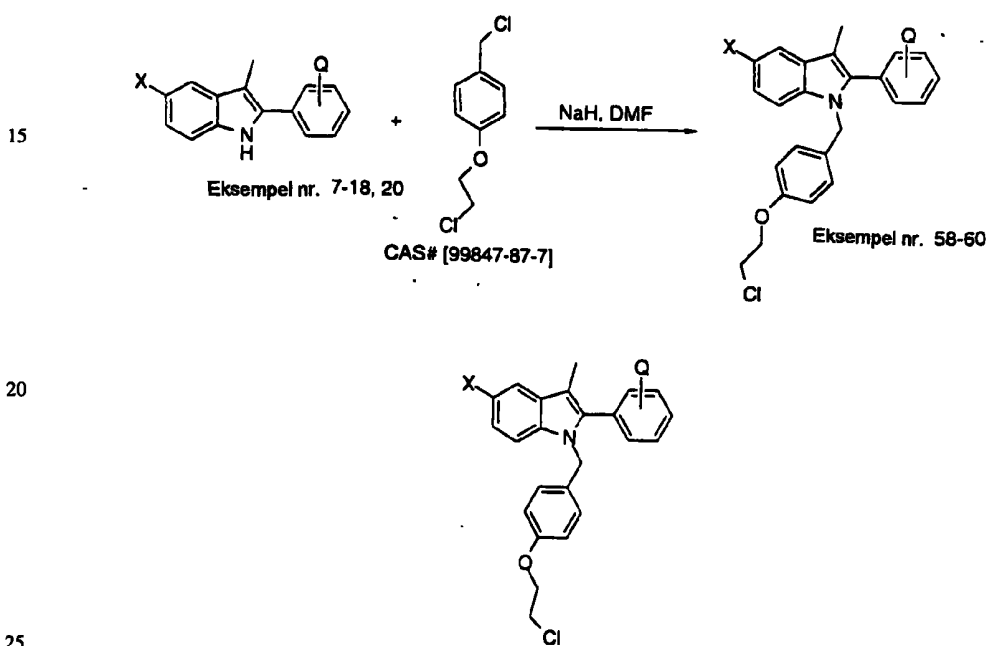
Smp = 82 - 95°C; ¹H NMR (DMSO) 7,46 (d, 2 H, J = 7,2 Hz), 7,45 – 7,18 (m, 8 H), 7,12 (d, 1 H, J = 2,4 Hz), 6,81 (dd, 1 H, J = 2,4 Hz, 8,6 Hz), 6,73 (s, 4 H), 5,15 (s, 2 H), 5,10 (s, 2 H), 4,19 (t, 2 H, J = 5,3 Hz), 3,72 (t, 2 H, J = 4,4 Hz), 2,34 (s, 3 H), 2,15 (s, 3 H); MS el m/z 539 (M+).

Eksempel nr. 57 5-benzyloksi-1-[4-(2-brometoksy)-benzyl]-3-metyl-2-(4-klorbenyl)-1H-indol

¹H NMR (DMSO) 7,52 (d, 2 H, J = 8,6 Hz), 7,46 (d, 2 H, J = 6,8 Hz), 7,38 (m, 4 H), 7,36 (m, 1 H), 7,25 (d, 1 H, J = 9,0 Hz), 7,14 (d, 1 H, J = 2,4 Hz), 6,83 (dd, 1 H, J = 8,8 Hz, J = 2,5 Hz), 6,72 (m, 4 H), 5,17 (s, 2 H), 5,11 (s, 2 H), 4,19 (t, 2 H, J = 5,5 Hz), 3,72 (t, 2 H, J = 5,5 Hz), 2,16 (s, 3 H); MS el m/z 559 (M+).

Data for noen 3-metylindolfenyletyklorider anvendt som mellomprodukter

10 **Skjema 12**



Tabell 5

30

Eksempel nr.	X	Q
Nr. 58	OBn	3'-OBn
Nr. 59	OBn	3'-F, 4'-OBn
Nr. 60	OBn	4'-OCF ₃

Ekspérimentell prosedyre for 3-metylindolfentehloridsyntese

Metode 5a

Illustrert for eksempel nr. 58

5-benzylloksy-2-(3-benzylloksyfenyl)-1-[4-(2-kloretoksy)-benzyl]-3-metyl-1H-indol

5 Til en løsning av 0,7 g (0,0231 mol) 5-benzylloksy-3-metyl-2-(3-benzylloksyfenyl)-1H-indol (indol eksempel nr. 17) i 80 ml tørr DMF ble det tilsatt 0,85 g natriumhydrid (60% i mineralolje). Etter å la denne blandingen bli omrørt i 30 minutter (helt til det ikke var noen gjenværende bobling), ble 4,8 g 1-kloretoksy-4-(2-kloretoksy)-benzen CAS nr. [9847-87-7] tilsatt. Reaksjonsblandingen ble omsatt ved 10 romtemperatur over natt. 200 ml etylacetat ble tilsatt til reaksjonsblandingen og deretter vasket med vann (3 x 100 ml). Den organiske løsningen ble samlet, vasket med mettet saltvann, fjernet, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og avdampet til tørrhet i en roterende fordampningsinnretning. Produktet ble omkrystallisert i etylacetat.

15 Smp = 125 - 127°C; ¹H NMR (DMSO) 7,48 – 7,46 /d, 2 H, J = 6,8 Hz), 7,40 – 7,35 (m, 7 H), 7,33 – 7,28 (m, 2 H), 7,23 – 7,21 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 7,13 – 7,12 (d, 1 H, J = 2,2 Hz), 7,07 – 7,04 (m, 1 H), 6,94 – 6,92 (d, 2 H, J = 6,1 Hz), 6,83 – 6,80 (dd, 1 H, J = 2,5 Hz), 6,78 – 6,72 (m, 4 H), 5,14 (s, 2 H), 5,11 (t, 2 H, J = 5,1 Hz), 2,14 (s, 3 H); IR 3420, 2900 cm⁻¹; MS el m/z (M⁺); CHN beregnet for C₃₈H₃₄ClNO₃.

20

Fysiske data for indolfenetylklorider

Følgende forbindelser ble fremstilt ifølge skjema 12 som beskrevet i metode 5a ved anvendelse av hensiktsmessige substituerte indoler nr. 18, nr. 20.

25

Eksempel nr. 59 5-benzylloksy-2-(4-benzylloksy-3-fluorfenyl)-1-[4-(2-kloretoksy)-benzyl]-3-metyl-1H-indol

30 Smp = 88 - 91°C; ¹H NMR (DMSO) 7,49 – 7,43 (m, 4 H), 7,43 – 7,28 (m, 7 H), 7,26 – 7,21 (m, 2 H), 7,13 – 7,09 (m, 2 H), 6,88 – 6,72 (m, 5 H), 5,21 (s, 2 H), 5,18 (s, 2 H), 5,11 (s, 2 H), 4,13 (t, 2 H, J = 5,2 Hz), 3,87 (t, 2 H, J = 5,2 Hz), 2,16 (s, 3 H); MS el m/z 605 (M⁺); CHN beregnet for C₃₈H₃₃ClFNO₃.

Eksempel nr. 60 5-benzyloksi-1-[4-(2-kloretoksy)-benzyl]-3-metyl-2-(4-trifluormetyoksyfenyl)-1H-Indol

Smp = 108 - 110°C; ¹H NMR (DMSO) 7,49 – 7,48 (m, 6 H), 7,40 – 7,25 (m, 4 H),
 5 7,17 – 7,16 (d, 1 H, J = 2,9 Hz), 6,88 – 6,84 (m, 1 H), 6,77 – 6,72 (m, 4 H), 5,20 (s,
 2 H), 5,14 – 5,13 (d, 2 H, J = 2,3 Hz), 4,16 – 4,11 (m, 2 H), 3,89 – 3,84 (m, 2 H),
 2,19 – 2,17 (m, 3 H); IR 3400, 2900, 1600 cm⁻¹; MS el m/z 566 (M⁺); CHN beregnet
 for C₃₂H₂₇ClF₃NO₃ + 0,25 H₂O.

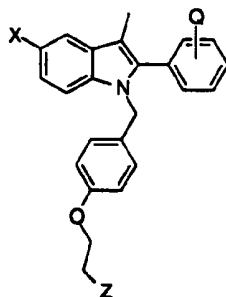
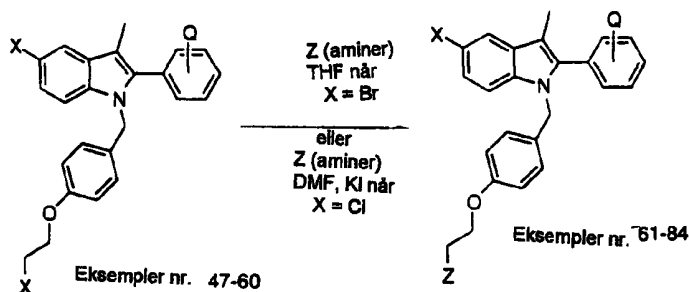
10

Aminoetyoksyindoler





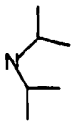
Skjema 13

15

20



Tabell 6

Eksempel nr.	X	Q	Z
Nr. 61	OBn	4'-OEt	
Nr. 62	OBn	H	
Nr. 63	OBn	4'-OBn	
Nr. 64	OBn	4'-OBn	
Nr. 65	OBn	4'-OBn	

Tabell 6 fortsettelse



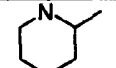
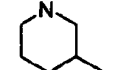
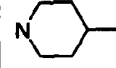
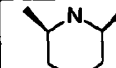


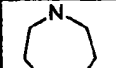
5

10










15

20



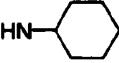
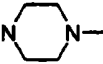

25

Eksempel nr.	X	Q	Z
Nr. 66	OBn	4'-OBn	
Nr. 66a	OBn	4'-OBn	
Nr. 67	OBn	4'-OBn	
Nr. 68	OBn	4'-OBn	
Nr. 69	OBn	4'-OBn	
Nr. 70	OBn	4'-OBn	
Nr. 71	OBn	4'-OBn	
Nr. 71a	OBn	4'-OBn	
Nr. 72	OBn	4'-F	

Tabell 6 fortsettelse

Eksempel nr.	X	Q	Z
Nr. 72a	OBn	4'-F	
Nr. 72b	OBn	4'-Cl	
Nr. 73	OBn	3',4'-OCH ₂ O-	
Nr. 74	OBn	4'-O-iPr	
Nr. 75	OBn	4'-CH ₃	
Nr. 76	OBn	3'-OBn	
Nr. 77	OBn	3'-OBn	
Nr. 78	OBn	4'-OBn,3'-F	
Nr. 79	OBn	4'-OBn,3'-F	

Tabell 6 fortsettelse

Eksempel nr.	X	Q	Z
Nr. 80	OBn	3'-OMe	
Nr. 81	OBn	4'-OCF ₃	
Nr. 82	OBn	4'-OBn	
Nr. 83	OBn	4'-OBn	
Nr. 84	OBn	3'-OMe	

Ekspirementell prosedyre for 3-metylaminooetoksyindolsyntese**Metode 6****illustret for eksempel nr. 63****substitusjon av bromid****5-(benzyloksy-2-(4-benzyloksyfenyl)-3-metyl-1-[4-(2-piperidin-1-yl-etyoksy)-benzyl]-1H-indol**

En løsnng ifølge eksempel nr. 50 (3,2 g, 5,0 mmol) i THF (50 ml) ble behandlet med piperidin (5,0 ml, 50 mmol) og oppvarmet til tilbakeeløp. Etter 5 timer ble reaksjonsblandingen konsentrert og tatt opp i EtOAc, vasket med mettet NaHCO₃, tørket over MgSO₄, og kolonnen ble kromatografert på silika gel ved anvendelse av en gradienteluering med EtOAc/heksan til EtOAc. Produktet (2,7 g) var et hvitt faststoff med en Smp = 93 - 95°C; ¹H NMR (DMSO) 7,48 - 7,46 (m, 4 H), 7,42 - 7,38 (m, 4 H), 7,38 - 7,32 (m, 2 H), 7,29 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 7,19 (d, 1 H, J = 9,0 Hz) 7,12 - 7,10 (m, 3 H), 6,80 (dd, 1 H, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,73 (s, 4 H), 5,15 (s, 2 H), 5,13 (s, 2H), 5,11 (s, 2 H), 3,93 (t, 2 H, J = 5,7 Hz), 2,60 - 3,50 (m, 2 H), 2,41 - 2,30 (m, 4 H), 2,15 (s, 3 H), 1,47 - 1,43 (m, 4 H), 1,36 - 1,32 (m, 2 H); MS FAB 637 (M+H⁺).

Alternativ prosedyre**Metode 6a****substitusjon av klorider****syntese illustrert for produkt nr. 76**

5

Eksempel nr. 76 5-benzyloksi-2-(3-benzyloksifenyl)-3-metyl-1-[4-(2-piperidin-1-yletoksy)-benzyl]-1H-indol

Til en løsning av 1,1 g (0,00953 mol) 5-benzyloksi-2-(3-benzyloksi-1-[4-(2-kloretoxy)-benzyl]-3-metyl-1H-indol (eksempel nr. 58 i 10 ml DMF ble det tilsatt 1,1 ml (0,0112 mol) piperidin og 0,93 g (0,00561 mol) kaliumjodid. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til -40-50°C i 4 timer. Etter avkjøling av reaksjonsblandingen til romtemperatur ble 150ml etylacetat tilsatt, og blandingen ble vasket med vann (3 x 100 ml). Den organiske løsningen ble samlet, vasket med mettet saltvann, fjernet, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og avdampet for å tilveiebringe 1,0 g av produktet etter rensingen.

Smp = 125 - 126°C; ¹H NMR (DMSO) 7,48 – 7,45 (d, 2 H, J = 7,2 Hz), 7,41 – 7,35 (m, 7 H), 7,33 – 7,28 (m, 2 H), 7,23 – 7,21 (d, 1 H, J = 9,0 Hz), 7,13 – 7,12 (d, 1 H, J = 2,4 Hz), 7,06 – 7,03 (m, 1 H), 6,95 – 6,91 (m, 2 H), 6,83 – 6,89 (dd, 1 H, J = 2,4 Hz, J = 6,3 Hz), 6,75 – 6,70 (m, 4 H), 5,13 (s, 2 H), 5,11 (s, 2 H), 5,02 (s, 2 H), 3,93 – 3,90 (t, 2 H, J = 6,0 Hz), 2,56 – 2,53 (t, 2 H, J = 5,9 Hz), 2,49 – 2,48 (m, 4 H), 2,14 (s, 3 H), 1,46 – 1,40 (m, 4 H), 1,35 – 1,31 (m, 2 H); IR (KBr) 3400, 2900 cm⁻¹; MS el m/z 636 (M+); CHN beregnet for C₄₃H₃₄N₂O₃ + 0,25 H₂O.

25

Fysiske data for aminsubstituerte forbindelser

Følgende forbindelser ble fremstilt ifølge skjema 13 ved anvendelse av metode 6. Med unntakelse av nr. 76 – nr. 84 som var blitt fremstilt ved anvendelse av metode 6a.

Eksempel nr. 61 5-benzyloksy-2-(4-etoksyfenil)-3-metyl-1-[4-(2-piperidin-1-yletoksy)-bensyl]-1H-indol

Smp = 188 - 191°C; ¹H NMR (DMSO) 7,45 (d, 2 H, J = 7,3 Hz), 7,40 – 7,25 (m, 5 H), 7,17 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 7,11 (d, 1 H, J = 2,2 Hz), 7,01 (d, (2 H, J = 6,8 Hz),
 5 6,78 (dd, 1 H, J = 8,8 Hz, J = 2,4 Hz), 6,73 (s, 4 H), 5,15 (s, 2 H), 5,10 (s, 2 H),
 4,05 (q, 2 H, J = 6,8 Hz), 3,93 (t, 2 H, J = 6,0 Hz), 2,55 (t, 2 H, J = 5,7 Hz), 2,41 –
 2,35 (m, 4 H), 2,14 (s, 3 H), 1,46 – 1,40 (m, 4 H), 1,38 – 1,30 (m, 5 H); MS el m/z
 574 (M+).

10 **Eksempel nr. 62 5-benzyloksy-2-fenyl-3-metyl-1-[4-(2-azepan-1-yletoksy)-bensyl]-1H-indol**

Olje; ¹H NMR (DMSO) 7,50 – 7,43 (m, 4 H), 7,42 – 7,37 (m, 5H), 7,33 – 7,30 (m, 1
 H), 7,22 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 7,14 (d, 1 H, J = 2,4 Hz), 6,81 (d, 1 H, J = 6,6 Hz),
 6,72 (s, 4 H), 5,18 (s, 2 H), 5,11 (s, 2 H), 3,90 (t, 2 H, J = 6,1 Hz), 2,81 – 2,75 (m,
 15 2 H), 2,68 – 2,59 (m, 4 H), 2,16 (s, 3 H), 1,58 – 1,43 (m, 8H); MS el m/z 544 (M+).

Eksempel nr. 64 5-benzyloksy-2-(4-benzyloksyfenyl)-3-metyl-1-[4-(2-azepan-1-yletoksy)-bensyl]-1H-indol

Smp = 106 - 107°C; ¹H NMR (DMSO) 7,47 (d, 4 H, J = 8,3 Hz), 7,41 – 7,36 (m, 4
 20 H), 7,36 – 7,30 (m, 2 H), 7,29 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 7,19 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 7,14 –
 7,10 (m, 3 H), 6,80 (dd, 1 H, J = 8,8 Hz), 6,73 (s, 4 H), 5,15 (s, 2 H), 5,13 (s, 2 H),
 5,11 (s, 2 H), 3,90 (t, 2 H, J = 5,9 Hz), 2,76 (t, 2 H, J = 5,9 Hz), 2,64 – 2,56 (m, 4
 H), 2,15 (s, 3 H), 1,58 – 1,44 (m, 8 H); MS FAB m/z 561 (M+H+).

25 **Eksempel nr. 65 5-benzyloksy-2-(4-benzyloksyfenyl)-3-metyl-1-[4-(2-diisopropylamino-1-yletoksy)-bensyl]-1H-indol**

Smp = 148 - 150°C; ¹H NMR (DMSO) 7,47 (d, 4 H, J = 8,3 Hz), 7,36 (m, 4 H), 7,36
 – 7,32 (m, 2 H), 7,28 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 7,19 (d, 1 H, J = 9,0 Hz), 7,13 – 7,08 (m,
 3 H), 6,80 (dd, 1 H, J = 8,8 Hz, 2,4 Hz), 6,76 – 6,68 (m, 4 H), 5,14 (s, 2 H), 5,13 (s,
 30 2 H), 5,11 (s, 2 H), 3,75 (t, 2 H, J = 7,9 Hz), 2,95 (m, 2 H), 2,67 (t, 2H, J = 7,0 Hz),
 2,15 (s, 3 H), 0,93 (d, 12 H, J = 6,4 Hz); MS FAB m/z 563 (M+H+).

Eksemkel nr. 66 5-benzyloksi-2-(4-benzyloksifenyl)-3-metyl-1-[4-(2-butylmetylamino-1-yletoksi)-benzyl]-1H-indol

Smp = 101 - 104°C; ¹H NMR (DMSO) 7,45 (d, 4 H, J = 7,5 Hz), 7,40 – 7,25 (m, 8 H), 7,19 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 7,12 – 7,08 (m, 3 H); 6,80 (dd, 1 H, J 0 6,5 Hz, J = 2,4 Hz), 6,72 (s, 4 H), 5,14 (s, 2 H), 5,13 (s, 2 H), 5,10 (s, 2 H), 3,91 (t, 2 H, J = 5,9 Hz), 2,64 – 1,59 (m, 2 H), 2,35 – 2,29 (m, 2 H), 2,17 (s, 3 H), 2,14 (s, 3 H), 1,40 – 1,31 (m, 2 H), 1,25 – 1,19 (m, 2 H), 0,83 (t, 3 H, 7,2 Hz); MS el m/z 638 (M+).

Eksemkel nr. 66a 5-benzyloksi-2-(4-benzyloksifenyl)-3-metyl-1-[4-(2-dimetylamino)-etoksi]-benzyl]-1H-indol

Smp = 123 - 124°

Eksemkel nr. 67 5-benzyloksi-2-(4-benzyloksifenyl)-3-metyl-1-[4-[2-(2-metylpiperidin-1-yl)-etoksi]-benzyl]-1H-indol

Smp = 121°C

Eksemkel nr. 68 5-benzyloksi-2-(4-benzyloksifenyl)-3-metyl-1-[4-[2-(3-metylpiperidin-1-yl)-etoksi]-benzyl]-1H-indol

Smp = 90°C

Eksemkel nr. 68 5-benzyloksi-2-(4-benzyloksiylfenyl)-3-metyl-1-[4-[2-(4-metylpiperidin-1-yl)-etoksi]-benzyl]-1H-indol

Smp = 98°C; ¹H NMR (DMSO) 7,46 (d, 4 H, J = 7,2 Hz), 7,42 – 7,36 (m, 4 H), 7,36 – 7,31 (m, 2 H), 7,28 (d, 2 H, J = 8,6 Hz), 7,19 (d, 1 H, J = 9,9 Hz), 7,12 – 7,10 (m, 3 H), 6,80 (dd, 1 H, J = 8,8 Hz), 6,73 (s, 4 H), 5,15 (s, 2 H), 5,13 (s, 2 H), 5,11 (s, 2 H), 3,93 (t, 2 H, J = 5,9 Hz), 2,85 – 2,78 (m, 2 H), 2,62 – 2,56 (m, 2 H), 2,15 (s, 3 H), 1,97 – 1,87 (m, 2 H), 1,55 – 1,47 (m, 2 H), 1,30 – 1,20 (m, 1 H), 1,15 – 1,02 (m, 2 H), 0,85 (d, 3 H, J = 6,6 Hz); MS esl m/z 651 (8M+)+.

Eksempel nr. 70 **5-benzylloksy-2-(4-benzylloksyfenyl)-3-metyl-1-[4-[2-((cis)-2,6-dimetyl-piperidin-1-yl)-etoksy]benzyl]-1H-indol**

Smp = 106 - 107°C; ¹H NMR (DMSO) 7,46 (d, 4 H, J = 8,1 Hz), 7,42 – 7,36 (m, 4 H), 7,37 – 7,31 (m, 2 H), 7,29 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 7,18 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 7,14 – 7,09 (m, 3 H), 6,80 (dd, 1 H, J = 8,8 Hz, 2,4 Hz), 6,72 (s, 4 H), 5,14 (s, 2 H), 5,13 (s, 2 H), 5,11 (s, 2 H), 3,84 (t, 2 H, J = 7,0 Hz), 2,84 (t, 2 H, J = 6,6 Hz), 2,44 – 2,37 (m, 2 H), 2,15 (s, 3 H), 1,60 – 1,43 (m, 3 H), 1,32 – 1,18 (m, 1 H), 1,16 – 1,06 (m, 2 H), 1,01 (d, 6 H, J = 6,2 Hz).

Eksempel 71 **5-benzylloksy-2-(4-benzylloksyfenyl)-3-metyl-1-[4-[2-(1,3,3-trimetyl-6-azabicyklo[3,2,1]okt-6-yl)-etoksy]benzyl]-1H-indol**

Smp = 107°C; MS ESI m/z 705 (M+)+

Eksempel nr. 71a **(1S,4F)-5-benzylloksy-2-(4-benzylloksyfenyl)-3-metyl-1-[4-[2-(2-azabicyklo[2,2,1]hept-2-yl)-etoksy]benzyl]-1H-indol**

(1S,2R)-2-azabicyklo[2,2,1]heptan anvendt for å substituere bromid, ble fremstilt ifølge fremgangsmåten beskrevet i Syn. Comm. 26/3), 577-584 (1996).

Smp = 95 - 100°C; ¹H NMR (DMSO) 7,32 – 6,55 (m, 21 H), 5,10 – 4,90 (m, 6 H), 3,69 (t, 2 H, J ? 5,9 Hz), 2,65 – 2,5 (m, 3 H), 2,10 (s, 2 H), 2,0 (s, 3 H), 1,50 – 1,0 (m, 7 H),

Eksempel nr. 72 **5-benzylloksy-2-(4-fluorfenyl)-3-metyl-1-[4-(2-azepan-1-yletoksy)-benzyl]-1H-indol**

Olje; ¹H NMR (DMSO) 7,50 – 7,43 (m, 2 H), 7,42 – 7,33 (m, 4 H), 7,32 – 7,20 (m, 4 H), 7,13 (d, 1 H, J = 2,4 Hz), 6,83 (dd, 1 H, J = 2,4 Hz, 6,7 Hz), 6,71 (s, 4 H), 5,14 (s, 2 H), 5,11 (s, 2 H), 3,89 (t, 2 H, J = 5,9 Hz), 3,20 (m, 4 H), 2,74 (t, 2 H, J = 6,0 Hz), 2,15 (s, 3 H), 1,60 – 1,40 (m, 8 H); MS el m/z 562 (M+).

Eksempel nr. 72a **5-benzylloksy-2-(4-fluorfenyl)-3-metyl-1-[4-(2-piperidin-1-yletoksy)-benzyl]-1H-indol**

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

Eksempel nr. 72 b 5-benzylloksy-2-(4-klorfenyl)-3-metyl-1-[4-(2-piperidin-1-yletoksy)-benzyl]-1H-indol

Olje; ¹H NMR (DMSO) 7,52 (m, 2 H, J = 8,6 Hz), 7,46 (d, 2 H, J = 6,8 Hz), 7,41 – 7,37 (m, 4 H), 7,35 – 7,29 (m, 1 H), 7,25 (d, 1 H, J = 9,0 Hz), 7,14 (d, 1 H, J = 2,4 Hz), 6,83 (dd, 1 H, J = 8,8 Hz, 2,5 Hz), 6,72 – 6,65 (m, 4 H), 5,16 (s, 2 H), 5,11 (s, 2 H), 3,90 (s, 2 H, J = 5,9 Hz), 2,55 (t, 2 H, J = 6,0 Hz), 2,41 – 2,26 (m, 4 H), 2,16 (s, 3 H), 1,44 – 1,39 (m, 4 H), 1,38 – 1,29 (m, 2H); MS el m/z 564 (M+).

Eksempel nr. 73 5-benzylloksy-2-[3.4-metylendioksyfenyl]-3-metyl-1-[4-(2-piperidin-1-yletoksy)-benzyl]-1H-indol

Skum; ¹H NMR (DMSO) 7,45 (d, 2 H, J = 7,9 Hz), 7,41 – 7,37 (m, 2 H), 7,33 – 7,29 (m, 1 H), 7,19 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 7,11 (d, 1 H, J = 2,2 Hz), 7,00 (d, 1 H, J = 7,9 Hz), 6,90 (d, 1 H, J = 1,4 Hz), 6,82 – 6,78 (m, 2 H), 6,74 (s, 4 H), 6,07 (s, 2 H), 5,16 (s, 2 H), 5,10 (s, 2 H), 3,93 (s, 2 H, J = 76,0 Hz), 2,56 (t, 2 H, J = 6,0 Hz), 2,41 – 2,35 (m, 4 H), 2,15 (s, 3 H), 1,48 – 1,41 (m, 4 H), 1,38 – 1,28 (m, 2 H); MS el m/z 574 (M+).

Eksempel nr. 74 5-benzylloksy-2-[4-isopropoksyfenyl]-3-metyl-1-[4-(2-piperidin-1-yletoksy)-benzyl]-1H-indol

Skum; ¹H NMR (DMSO) 7,46 (d, 2 H, J = 7,7 Hz), 7,42 – 7,28 (m, 3 H), 7,25 (d, 2 H, J = 8,7 Hz), 7,17 (d, 1 H, J = 8,7 Hz), 7,11 (d, 1 H, J = 2,4 Hz), 6,99 (d, 2 H, J = 8,6 Hz), 6,79 (dd, 1 H, J = 2,4 Hz, 8,8 Hz), 6,73 (s, 4 H), 5,14 (s, 2 H), 5,10 (s, 2 H), 4,70 – 4,60 (m, 1 H), 3,92 (t, 2 H, J = 5,7 Hz), 2,55 (t, 2 H, J = 5,7 Hz), 2,40 – 2,30 (bs, 4 H), 2,15 (s, 3 H), 1,50 – 1,40 (m, 4 H), 1,40 – 1,30 (m, 2 H), 1,28 (d, 6 H, J = 6,2 Hz); MS el m/z 588 (M+).

Eksempel nr. 75 5-benzylloksy-2-[4-metylfenyl]-3-metyl-1-[4-(2-piperidin-1-yletoksy)-benzyl]-1H-indol

Olje; ¹H NMR (DMSO) 7,46 (d, 2 H, J = 7,2 Hz), 7,45 – 7,18 (m, 8 H), 7,12 (d, 1 H, J = 2,4 Hz), 6,81 (dd, 1 H, J = 2,4 Hz, 8,6 Hz), 6,73 (s, 4 H), 5,15 (s, 2 H), 5,10 (s, 2 H), 3,92 (t, 2 H, J = 5,9 Hz), 2,55 (t, 2 H, J = 5,9 Hz), 2,45 – 2,30 (m, 7 H), 2,10 (s, 3 H), 1,50 – 1,40 (m, 4 H), 1,48 – 1,35 (m, 2 H); MS el m/z 544 (M+).

Eksempel nr. 77 1-[4-(2-azepan-1-yletoksy)-benzyl]-5-benzylloksy-2-(3-benzylloksyfenyl)-3-metyl-1H-indol

Smp = 103 - 105°C; ¹H NMR (DMSO) 7,47 – 7,45 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,41 – 7,35 (m, 7 H), 7,32 – 7,29 (t, 2 H, 7,0 Hz), 7,23 – 7,21 (d, 1 H, J = 8,7 Hz), 7,13 – 7,12 (d, 1 H, J = 2,1 Hz), 7,06 – 7,03 (m, 1 H), 6,95 – 6,91 (m, 2 H), 6,83 – 6,80 (m, 1 H), 6,75 – 6,73 (m, 4 H), 5,13 (s, 2 H), 5,11 (s, 2 H), 5,02 (s, 2 H), 3,90 – 3,87 (t, 2 H, J = 6,0 Hz), 2,76 – 2,73 (t, 2 H, J = 6,0 Hz), 2,49 – 2,48 (m, 4 H), 2,13 (s, 3 H), 1,51 (s, 8 H); IR 3400, 2900 cm⁻¹; MS el m/z 650 (M+); CHN beregnet for C₄₄H₄₆N₂O₃.

Eksempel nr. 78 5-benzylloksy-2-(4-benzylloksy-3-fluorfenyl)-3-metyl-1-[4-(2-piperidin-1-yletoksy)-enzyl]-1H-indol

Smp = 125 - 128°C; ¹H NMR (DMSO) 7,50 – 7,45 (m, 4 H), 7,43 – 7,28 (m, 7 H), 7,26 – 7,20 (m, 2 H), 7,14 – 7,09 (m, 2 H), 6,82 (dd, 1 H, J = 2,4 Hz, 8,8 Hz), 6,72 (s, 4 H), 5,21 (s, 2 H), 5,16 (s, 2 H), 5,11 (s, 2 H), 3,94 (t, 2 H, J = 5,8 Hz), 2,62 – 2,56 (m, 2 H), 2,41 – 2,36 (m, 4 H), 2,15 (s, 3 H), 1,45 – 1,40 (m, 4 H), 1,40 – 1,31 (m, 2 H); MS el m/z 654 (M+); CHN beregnet for C₄₃H₄₃FN₂O₃.

Eksempel nr. 79 5-benzylloksy-2-(4-benzylloksy-3-fluorfenyl)-3-metyl-1-[4-(2-azepan-1-yletoksy)-benzyl]-1H-indol

Smp = 122 - 124°C; ¹H NMR (DMSO) 7,50 – 7,28 (m, 10 H), 7,26 – 7,20 (m, 2 H), 7,15 – 7,10 (m, 2 H), 6,88 – 6,76 (m, 2 H), 6,70 (s, 4 H), 5,22 (s, 2 H), 5,16 (s, 2 H), 5,11 (s, 2 H), 3,92 – 3,86 (m, w H), 2,82 – 2,65 (m, 2 H), 2,65 – 2,55 (m, 4 H), 2,15 (s, 3 H), 1,60 – 1,4 (m, 8 H); MS el m/z 668 (M+); CHN beregnet for C₄₄H₄₅FN₂O₃.

Eksempel nr. 80 5-benzylloksy-2-(3-metoksyfenyl)-1-[4-(2-piperidin-1-yletoksy)-benzyl]-3-metyl-1H-indol

Smp 86 - 87°C; ¹H NMR (DMSO) 7,50 – 7,49 (m, 2 H), 7,46 – 7,31 (m, 4 H), 7,24 – 7,21 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 7,15 – 7,14 (d, 1 H, J = 2,3 Hz), 7,00 – 6,93 (m, 2 H), 6,88 - 6,81 (m, 2 H), 6,75 (s, 4 H), 5,18 (s, 2 H), 5,12 (s, 2 H), 3,96 – 3,92 (s, 2 H, J = 5,9 Hz), 3,71 (s, 3 H), 2,59 – 2,55 (t, 2 H, J = 5,8 Hz), 2,37 (s, 4 H), 2,18 (s, 3

H), 1,49 – 1,42 (m, 4 H), 1,37 – 1,34 (m, 2 H); MS el m/z 561 (M+); CHN beregnet for $C_{17}H_{40}N_2O_3 + 0,25 H_2O$.

Eksempel nr. 81 5-benzyloksi-3-metyl-1-[4-(2-piperidin-1-yl-etoksi)-benzyl]-2-(4-trifluormetoksyfenyl)-1H-indol

Smp = 107 - 108°C; 1H NMR (DMSO) 7,52 – 7,45 (m, 6 H), 7,41 – 7,26 (m, 4 H), 7,17 – 7,16 (d, 1 H, J = 2,3 Hz), 6,87 – 6,84 (dd, 1 H, J = 2,3 Hz, J = 6,4 Hz), 6,75 – 6,68 (m, 4 H), 5,18 (s, 2 H), 5,13 (s, 2 H), 3,95 – 3,91 (t, 2H, J = 5,9 Hz), 2,58 – 2,54 (t, 2 H, J = 5,9 Hz), 2,38 – 2,34 (m, 4 H), 2,17 – 2,15 (s, 3 H), 1,49 – 1,42 (m, 4 H), 1,35 – 1,34 (d, 2 H, J = 4,9 Hz); IR 3400, 2900, 1600 cm^{-1} ; MS el m/z 615 (M+); CHN beregnet for $C_{37}H_{37}F_3N_2O_3$.

Eksempel nr. 82 2-[4-[5-benzyloksi-2-(4-benzyloksifenyl)-3-metylindol-1-ylmetyl]-fenoksy]-etyl)-cykloheksylamin

Smp = 87 - 90°C; 1H NMR (DMSO) 7,46 (dd, 4 H, J = 6,9 Hz, 0,6 Hz), 7,42 – 7,27 (m, 9 H), 7,19 (d, 1 H, J = 9 Hz), 7,14 – 7,08 (m, 3 H), 6,80 (dd, 1 H, J = 6,4 Hz, 2,4 Hz), 6,75 – 6,17 (m, 4 H), 5,15 (s, 2 H), 5,13 (s, 2 H), 5,13 (s, 2 H), 3,89 (t, 2 H, J = 5,6), 2,84 (m, 1 H), 2,48 (m, 1 H), 2,14 (s, 3 H), 1,80 (m, 2 H), 1,65 (m, 2 H), 1,61 (m, 1 H), 0,96 – 1,19 (m, 5 H); MS el m/Z 650 (M+); CHN beregnet for $C_{34}F_{46}N_2O_4$.

Eksempel nr. 83 5-benzyloksi-2-(4-benzyloksifenyl)-3-metyl-1-[4-metyl-piperain-1yl]-etoksi]-benzyl]-1H-indol

Smp = 88 - 91 °C; 1H NMR (DMSO) 7,47 (m, 4 H), 7,26 – 7,42 (m, 8 H), 7,19 (d, 1 H, J = 8,8), 7,19 – 1,12 (m, 3 H), 6,80 (q, 1 H, J = 6,3 Hz, 2,4 Hz), 6,73 (m, 4 H), 5,15 (s, 2 H), 5,13 (s, 2 H), 5,11 (s, 2 H), 3,94 (t, 2 H, J = 5,9 Hz), 2,59 (s, 2 H), 2,42 (m, 4 H), 2,29 (m, 4 H), 2,15 (s, 3 H), 2,12 (s, 3 H); MS el m/Z 652 (M+); CHN beregnet for $C_{43}H_{45}N_3O_3$.

Eksempel nr. 84 1-[4-(2-azepan-1-yletoksy)-benzyl]-5-benzyloksi-2-(3-metoksyfenyl)-3-metyl-1H-indol

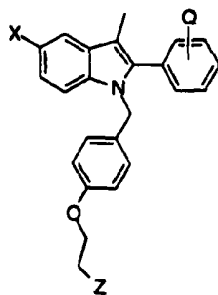
Smp = 103 - 105°C; 1H NMR (DMSO) 7,47 – 7,45 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,41 – 7,35 (m, 7 H), 7,32 – 7,29 (t, 2 H, 7,0 Hz), 7,23 – 7,21 (d, 1 H, J = 8,7 Hz), 7,13 – 7,12

(d, 1 H, $J = 2,1$ Hz), 7,06 – 7,03 (m, 1 H), 6,95 – 6,91 (m, 2 H), 6,83 – 6,80 (m, 1 H), 6,75 – 6,73 (m, 4 H), 5,13 (s, 2 H), 5,11 (s, 2 H), 5,02 (s, 2 H), 3,90 – 3,87 (t, 2 H, $J = 6,0$ Hz), 2,76 – 2,73 (t, 2 H, $J = 6,0$ Hz), 2,49 – 2,48 (m, 4H), 2,13 (s, 3 H), 1,51 (s, 8 H); IR 3400, 2900 cm^{-1} ; MS el m/z 650 (M+); CHN beregnet for

5 $\text{C}_{44}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_3$.

**Data og prosedyrer for forbindelsene fra tabell 11 (ER Reseptor Data
Tabell, *infra*) av teksten**

10



15

20

Tabell 7













Eksempel	X	Q	Z
Nr. 85	H	H	
Nr. 86	H	4'-OH	

25

30




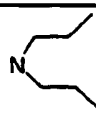
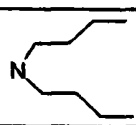
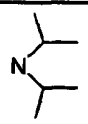


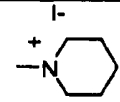
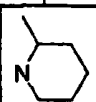
35

Tabell 7 fortsettelse




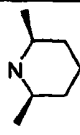







Eksempel nr.	Σ	Ω	Z
Nr. 87	OH	H	
Nr. 88	OMe	4'-OH	
Nr. 89	OH	4'-OMe	
Nr. 90	OMe	4'-OMe	
Nr. 91	OMe	4'-OMe	
Nr. 92	OH	4'-OEt	
Nr. 93	OH	4'-OEt	
Nr. 94	F	4'-OH	
Nr. 95	OH	H	
Nr. 96	OH	4'-OH	
Nr. 97	OH	4'-OH	
Nr. 98	OH	4'-OH	

30

Tabell 7 fortsettelse

Eksempel nr.	Σ	Ω	Z
Nr. 99	OH	4'-OH	
Nr. 100	OH	4'-OH	
Nr. 101	OH	4'-OH	
Nr. 102	OH	4'-OH	
Nr. 103	OH	4'-OH	
Nr. 104	OH	4'-OH	
Nr. 105	OH	4'-OH	
Nr. 106	OH	4'-OH	
Nr. 107	OH	4'-OH	
Nr. 108	OH	4'-OH	

Tabell 7 fortsettelse

Eksempel nr.	X	Q	Z
Nr. 109	OH	4'-OH	
Nr. 110	OH	4'-OH	
Nr. 111	OH	4'-OH	
Nr. 112	OH	4'-OH	
Nr. 113	OH	4'-OH	
Nr. 114	OH	4'-OH	
Nr. 115	OH	4'-OH	
Nr. 116	OH	4'-F	
Nr. 117	OH	4'-F	
Nr. 118	OH	3'-OMe,4'-OH	
Nr. 119	OH	3',4'-OCH ₂ O-	

5

10

15

20

25

30

Tabell 7 fortsettelse

5

10

15

20














25

30

35

40

45

Eksempel nr.	X	Q	Z
Nr. 120	OH	4'-O-iPr	
Nr. 121	OH	4'-O-iPr	
Nr. 122	OH	4'-O-Cp	
Nr. 123	OH	4'-CF ₃	
Nr. 124	OH	4'-CH ₃	
Nr. 125	OH	4'-Cl	
Nr. 126	OH	2',4',-Dimethoxy	
Nr. 127	OH	3'-OH	
Nr. 128	OH	3'-OH	
Nr. 130	OH	4'-OH,3'-F	
No. 130	OH	4'-OH, 3'-F	
Nr. 131	OH	3'-OMe	
Nr. 132	OH	4'-OCF ₃	

Hydrogenering av indoler inneholdende benzyleter(e)

Metode 7

illustrert for eksempel nr. 97

5 2-(4-hydroksyfenyl)-3-metyl-1-[4-(2-piperidin-1-yl-etoksy)-benzyl]-1H-indol-5-ol

En suspensjon av 10% Pd(C (1,1 g) i EtOH ble behandlet med en løsnign ifølge nr. 63 (2,2 g, 3,4 mmol) i THF/EtOH. Cykloheksadien (6,0 ml, 63 mmol) ble tilsatt, og reaksjonen ble omrørt i 48 timer. Katalysatoren ble filtrert gjennom celitt og reaksjonsblandingen ble konsentrert og kromatografert på silika gel ved anvendelse av en gradienteluering av MeOH/CH₂Cl₂ (1:19 til 1:10) for å tilveiebringe 0,8 g av produktet som et hvitt faststoff.

10 Smp = 109 - 113°C; CHN beregnet for C₂₉H₃₂N₂O₃ + H₂O; ¹H NMR 9,64 (s, 1 H), 8,67 (s, 1 H), 7,14 (d, 2 H, J = 8,6 Hz), 7,05 (d, 1 H, J = 8,6 Hz), 6,84 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 6,79 (d, 1 H, J = 2,2 Hz), 6,74 (s, 4 H), 6,56 (dd, 1 H, J = 8,8, 2,4 Hz),
15 5,09 (s, 2 H), 3,95 – 3,93 (m, 2 H), 2,60 – 2,51 (m, 2 H); IR (KBr) 3350 (br), 2920, 1620, 1510 cm⁻¹; MS (EI) m/z 456.

Alternativt kan forbindelsene bli oppløst i en THF(EtOH løsning (eller annet hensiktsmessig løsningsmiddel) og hydrogenert med H₂ og 10% Pd/C ved anvendelse av enten en ballong eller Parr hydrogenator. Hvilken som helst prosedyre er effektiv. I mange av eksemplene ble forbindelsene dannet til syreaddisjonssalter. Prosedyren for fremstilling av et HCl salt er gitt nedenfor (metode 8).

Metode 8

1,0 g av eksempel nr. 97 fri base fra hydrogeneringsproseduren ovenfor i et stor testrør ble løst opp i 20 ml MeOH. Dette ble behandlet med sakte tilsetning av 2,6 ml 1,0 N HCl og deretter 4,0 ml deionisert vann. Røret ble delvis åpnet for atmosfæren for å frembringe sakte avdampning av løsningsmidlene. Etter omtrent 10 minutter fremkom krystaller, og etter 4 timer ble løsningen filtrert, og faste krystaller ble vasket med vann. Produktet var til stede som 0,42 g av hvite krystallinske plater med et smeltepunkt på 184-185°C. Morvæsken ta en ytterligere mengde 0,30 g hvitt faststoff med et smeltepunkt på 177-182°C. CNH beregnet for C₂₉H₃₂N₂O₃ + 1 H₂O.

Alternativt kan forbindelsene bli dannet til kvaternære ammoniumsalter. Et eksempel på en prosedyre ifølge eksempel nr. 107 er gitt nedenfor (metode 9).

Metode 9

Eksempel nr. 107 2-(4-hydroksyfenyl)-3-metyl-1-[4-(2-piperidin-1-yletoksy)-benzyl]-1H-indol-5-ol metjiodid

5 0,8 g av eksempel nr. 97 ble løst opp i 18 ml THF og ble behandlet med 2 ml metyljodid. Løsningen ble oppvarmet til tilbakeløp i en time. Reaksjonen ble brakt til romtemperatur og faststoffene filtrert for å tilveiebringe 0,72 g som et krystallinsk faststoff.

Smp = 214 - 217°C, CHN beregnet for $C_{29}H_{32}N_2O_3 + CH_3I + 0,5 H_2O$.

Eksempel nr. 106 2-4-hydroksyfenyl)-3-metyl-1-[4-(2-dimetyl-1-yletoksy)-benzyl]-1H-indol-5-ol metjo

10 ble fremstilt som nr. 106 med unntak av anvendelse av nr. 100 for utgangsmaterial: Smp = 245 - 250°C; 1H NMR (DMSO) 9,66 (s, 1 H), 8,69 (s, 1 H), 7,16 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,05 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 6,85 (d, 1 H, J = 8,6 Hz), 6,81 – 6,75 (m, 6 H), 6,56 (dd, 1 H, J = 2,4 Hz, 8,7 Hz), 5,12 (s, 2 H), 4,34
15 (m, 2 H), 3,70 (t, 2 H, J = 4,6 Hz), 3,11 (s, 9 H), 2,09 (s, 3 H); IR (KBr) 3250, 1500, 1250; MS el m/z 416 (M+); CHN beregnet for $C_{26}H_{28}N_2O_3 + 1,09 CH_3I + 0,8 H_2O$.

Fysiske data for endelige, avbeskyttete forbindelser

20 Følgende forbindelser er enten frie baser, HCl salter eller acetatsalter. De ble fremstilt ifølge prosedyren beskrevet i metode 7 ved anvendelse av hensiktsmessig benzyleter for forløper. Når en forbindelse fra tabell 1 ikke inneholder len fri fenol-funksjonalitet, var det unødvendig å debenzylere den, og metode 7 ble ikke anvendt. Fysiske data for disse forbindelsene (nr. 85, nr. 90 – nr. 91) er fortsatt presentert
25 nedenfor.

Eksempel nr. 85 4-(3-metyl-1-[4-(2-piperidin-1-yletoksy)-benzyl]-1H-indol) HCl

30 Smp = 134 - 137°C; 1H NMR (DMSO) 10,33 (s, 1 H), 7,56 – 7,38 (m, 6 H), 7,32 (d, 1 H, J = 8,1 Hz), 7,14 – 7,0 (m, 2 H), 6,80 (s, 4 H), 5,24 (s, 2 H), 4,28 (t, 2 H, J = 5,0 Hz), 3,50 – 3,40 (m, 4 H), 3,0 – 2,95 (m, 2 H), 2,10 (s, 3 H), 1,80 – 1,60 (m, 5 H), 1,40 – 1,35 (m, 1 H); IR 3400, 2900, 1510, 1250 cm^{-1} ; MS (+) FAB m/z 425 [M+H]⁺; CHN beregnet for $C_{29}H_{32}N_2O + 1,0 HCl + 1,0 H_2O$.

Eksempel nr. 86 4-{3-metyl-1-[4-(2-piperidin-1-yletoksy)-benzyl]-1H-indol-2-yl}-fenol hydroklorid (HCl)

Smp = 192 - 94°C; ¹H NMR (DMSO) 10,28 (s, 1 H), 9,75 (s, 1 H), 7,51 – 7,49 (m, 1 H), 7,27 (dd, 1 H, J = 7,0 Hz, 0,7 Hz), 7,18 (d, 2 H, J = 7,6 Hz), 7,09 – 7,02 (m, 2 H), 6,86 (d, 2 H, J = 8,6 Hz), 6,80 (s, 4 H), 5,20 (s, 2 H), 4,28 (t, 2 H, J = 4,9 Hz), 3,50 – 3,35 (m, 4 H), 3,0 – 2,85 (m, 2 H), 2,20 (s, 3 H), 1,80 – 1,60 (m, 5 H), 1,40 – 1,30 (m, 1 H); IR 3400, 3100, 2600, 1500, 1225 cm⁻¹; MS el m/z 440 (M+); CHN beregnet for C₂₉H₃₂N₂O₃ + HCl.

Eksempel nr. 87 3-metyl-2-fenyl-1-[4-(2-piperidin-1-yletoksy)-benzyl]-1H-indol-5-ol (HCl)

Smp = 228 – 230°C; ¹H NMR 10,1 (brs, 1 H), 8,76 (s, 1 H), 7,55 – 7,45 (m, 5 H), 7,10 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 6,85 – 6,80 (m, 5 H), 6,61 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 5,15 (s, 2 H), 4,25 (t, 2 H, J = 4,8 Hz), 3,47 – 3,35 (m, 4 H), 2,96 – 2,87 (m, 2 H), 2,12 (s, 3 H), 1,75 – 1,65 (m, 5 H), 1,31 – 1,28 (m, 1 H); MS el m/z 440 CHN beregnet for C₂₉H₃₂N₂O₂ + 1 HCl + .33 H₂O; IR (KBr) 3200, 2500, 1450, 1200 cm⁻¹.

Eksempel nr. 88 4-{5-metyoksy-3-metyl-1-[4-[2-(piperidin-1-yl)-etoksy]-benzyl]-1H-indol-2-yl}-fenol

Smp = 87 - 90°C; ¹H NMR (DMSO) 9,67 (s, 1 H), 7,16 (d, 2 H, J = 8,6 Hz), 7,16 (1 H dekket), 6,98 (d, 1 H, J ? 2,4 Hz), 6,85 (d, 2 H, J = 8,6 Hz), 6,73 (s, 4 H), 6,69 (dd, 1 H, J = 8,8, 2,4 Hz), 5-13 (s, 2 H), 3,94 (t, 2 H, J = 5,7 Hz), 3,76 (s, 3 H), 2,63 – 2,50 (m, 2 H), 2,43 – 2,31 (m, 4 H), 2,15 (s, 3 H), 1,49 – 1,40 (m, 4 H), 1,39 – 1,25 (m, 2 H); IR (KBr) 3400 (br), 2920, 1610, 1520 cm⁻¹; MS el m/z 470; CHN beregnet for C₃₀H₃₄N₂O₃ + 0,1 H₂O.

Eksempel nr. 89 2-(4-metoksyfenyl)-3-metyl-1-[4-[2-(piperidin-1-yl)-etoksy]-benzyl]-1H-indol-5-ol

Smp = 188 - 189°C; ¹H NMR (DMSO) 8,70 (s, 1 H), 7,27 (d, 2 H, J = 8,6 Hz), 7,06 (d, 1 H, J = 8,6 Hz), 7,02 (d, 2 H, J ? 8,8 Hz), 6,81 (d, 1 H, J = 2,2 Hz), 6,73 (s, 4

H), 6,58 (dd, 1 H, J = 8,8 Hz, 2,4 Hz), 5,10 (s, 2 H), 3,93 (t, 2 H, J = 5,9 Hz), 3,79 (s, 3 H), 2,56 (t, 2 H, J = 5,9 Hz), 2,41 – 2,32 (m, 4 H), 2,10 (s, 3 H), 1,46 – 1,41 (m, 4 H), 1,34 – 1,31 (m, 2 H); MS el m/z 470; CHN beregnet for $C_{20}H_{34}N_2O_3 + 0,1 H_2O$.

5

Eksempel 90 **5-metoksy-2-(4-metoksyphenyl)-3-metyl-1-[4-(2-piperidin-1-yltoksy)-benzyl]-1H-indol (HCl)**

Smp = 188 - 191°C; 1H NMR (DMSO) 10,35 (brs, 1 H), 7,27 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 7,17 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 7,03 (d, 2 H, J = 8,6 Hz), 6,99 (d, 1 H, J = 2,5 Hz), 6,82 – 6,78 (m, 4 H), 6,71 (dd, 1 H, J = 8,8 Hz, J = 2,5 Hz), 5,17 (s, 2 H), 4,31 – 4,22 (m, 2 H), 3,79 (s, 3 H), 3,76 (s, 3 H), 3,43 – 3,36 (m, 4 H), 2,97 – 2,83 (m, 2 H), 2,16 (s, 3 H), 1,80 – 1,59 (m, 5 H), 1,41 – 1,26 (m, 1 H); IR (KBr) 2920, 1450, 1250 cm^{-1} ; MS el m/z 484 (M+); CHN beregnet for $C_{31}H_{36}N_2O_3 + 1 HCl$.

15 **Eksempel nr. 91** **1-[4-(2-azepan-1-yltoksy)-benzyl]-5-metoksy-2-(4-metoksyphenyl)-3-metyl-1H-indol (HCl)**

Smp = 161 - 163°C; 1H NMR (DMSO) 10,65 (brs, 1 H), 7,27 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 7,17 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 7,03 (d, 2 H, J = 8,6 Hz), 6,99 (d, 1 H, J = 2,5 Hz), 6,82 – 6,77 (m, 4 H), 6,71 (dd, 1 H, J = 8,8 Hz, J = 2,5 Hz), 5,17 (s, 2 H), 4,27 (m, 2 H), 3,79 (s, 3 H), 3,76 (s, 3 H), 3,44 – 3,30 (m, 4 H), 3,17 (m, 2 H), 2,16 (s, H), 1,82 – 1,77 (m, 4 H), 1,63 – 1,48 (m, 4 H); MS el m/z 499 (M+); CHN beregnet for $C_{32}H_{38}N_2O_3 + 1 HCl$.

25 **Eksempel nr. 92** **2-(4-etoksyphenyl)-3-metyl-1-[4-(2-piperidin-1-yltoksy)-benzyl]-1H-indol-5-ol**

Smp = 173 - 175°C; 1H NMR (DMSO) 8,69 (s, 1 H), 7,25 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 7,04 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 6,99 (dd, 2 H, J = 6,8 Hz, J = 2,0 Hz), 6,80 (d, 1 H, J = 2,2 Hz), 6,73 (s, 4 H), 6,59 (dd, 1 H, J = 8,5, J = 2,2), 5,09 (s, 2 H), 4,05 (q, 2 H, J ? 7,03 Hz), 3,93 (t, 2 H, J = 6,0 Hz), 2,62 – 2,56 (m, 2 H), 2,41 – 2,36 (m, 4 H), 2,09 (s, 3 H), 1,45 – 1,41 (m, 4 H), 1,38 – 1,30 (m, 5 H); MS el m/z (M+); CHN beregnet for $C_{31}H_{36}N_2O_3 + .25 H_2O$.

30

Eksempel nr. 93 1-[4-(2-azepan-1-yletoksy)-benzyl]-2-(4-etoksyfenyl)-e-metyl-1H-indol-5-ol

Smp = 133 - 135°C; ¹H NMR (DMSO) 8,69 (s, 1 H), 7,25 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 7,04 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 6,99 (dd, 2 H, J = 6,8 Hz, J = 2,0 Hz), 6,80 (d, 1 H, J = 2,2 Hz), 6,73 (s, 4 H), 6,59 (dd, 1 H, J = 8,5 Hz, J = 2,2 Hz), 5,09 (s, 2 H), 4,05 (q, 2 H, J = 7,03 Hz), 3,90 (t, 2 H, J = 6,1 Hz), 2,75 (t, 2 H, J = 6,0 Hz), 2,62 – 2,58 (m, 4 H), 2,09 (s, 3 H), 1,58 – 1,44 (m, 8 H), 1,33 (t, 3 H, J = 7,0 Hz); IR (KBr) 2930, 1470, 1250 CM⁻¹; MS el m/z 498 (M+); CHN beregnet for C₃₂H₃₈N₂O₃.

Eksempel nr. 94 4-[5-fluor-3-metyl-1-[4-(2-piperidin-1-yletoksy)-benzyl]-1H-indol-2-yl]-fenol (HCl)

Smp = 223 - 225°C; ¹H NMR (DMSO) 10,30 (br s, 1 H), 7,27 – 7,23 (m, 2 H), 7,17 (d, 2 H, J = 8,6 Hz), 6,88 – 6,79 (m, 7 H), 5,20 (s, 2 H), 4,28 (t, 2 H, J = 5,0 Hz), 3,42 – 3,35 (m, 4 H), 3,00 – 2,85 (m, 2 H), 2,14 (s, 3 H), 1,78 – 1,70 (m, 4 H), 1,67 – 1,59 (m, 1 H), 1,40 – 1,26 (m, 1 H); MS el m/z 458 (M+).

Eksempel nr. 95 1-[5-(2-azepan-1-yletoksy)-benzyl]-3-metyl-2-fenyl-1H-indol-5-ol (HCl)

Smp = 203 - 204°C; ¹H NMR (DMSO) 10,50 (brs, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 7,50 – 7,38 (m, 5 H), 7,10 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 6,83 – 6,77 (m, 5 H), 6,60 (d, 1 H, J = 6,6 Hz), 5,15 (s, 2 H), 4,26 (t, 2 H, J = 5,2 Hz), 3,45 – 3,35 (m, 4 H), 3,21 – 3,10 (m, 2 H), 2,12 (s, 3 H), 1,85 – 1,75 (m, 4 H), 1,70 – 1,51 (m, 4 H); MS cl m/z 454 (M+); CHN beregnet for C₃₀H₃₄N₂O₃ + 1 HCl.

Eksempel nr. 96 2-(4-hydroksyfenyl)-3-metyl-1-[4-(2-pyrollidin-1-yletoksy)-benzyl]-1H-indol-5-ol

Smp = 105 - 110°C; CHN beregnet for C₂₈H₃₀N₂O₃ + 0,4 H₂O; ¹H NMR (DMSO) 9,65 (s, 1 H), 8,67 (s, 1 H), 7,15 (d, 2 H, J = 8,6 Hz), 7,05 (d, 1 H, J = 8,6 Hz), 6,84 (d, 2 H), 6,79 (d, 1 H, J = 2,4 Hz), 6,56 (dd, 1 H, J = 8,6, 2,2 Hz), 6,74 (s, 4 H), 5,09 (s, 2 H), 3,95 (t, 2 H, J = 5,7 Hz), 3,39 – 3,23 (m, 4 H), 2,80 – 2,75 (m, 2 H), 2,09 (s, 3 H), 1,67 – 1,64 (m, 4 H); IR (KBr) 3410 (br), 1620, 1510 cm⁻¹; MS (EI) m/z 442.

Eksempel nr. 97 1-[4-(2-azepan-1-yletoksy)-benzyl]-2-(4-hydrokfenyl)-3-metyl-1H-indol-5-ol (CHI)

Smp = 168 - 171°C; ¹H NMR (DMSO) 10,11 (br s, 1 H), 9,70 (s, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 7,15 (d, 2 H, J = 8,6 Hz), 7,05 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 6,85 (d, 2 H, J = 8,8 Hz),
 5 6,80 – 6,77 (m, 5 H), 6,56 (dd, 1 H, J = 8,8 Hz, 2,2 Hz), 5,11 (s, 2 H), 4,26 (t, 2 H, J = 4,6 Hz), 3,48 – 3,30 (m, 4 H), 3,22 – 3,08 (m, 2 H), 2,09 (s, 3 H), 1,83 – 1,76 (m, 4 H), 1,67 – 1,48 (m, 4 H); IR (KBr) 3500 br, 3250 br, 2900, 1610; MS FAB m/z 471 (M+H+); CHN beregnet for C₃₀H₃₄N₂O₃ + 2,5 H₂O + HCl.

10 **Eksempel nr. 98 Acetatsalt av eksempel nr. 97**

Dannet ved presipitering av nr. 97 fri base fra aceton og eddiksyre.

Smp = 174 - 178°C.

15 **Eksempel nr. 99 1-[4-(2-azokan -1-yletoksy)-benzyl]-2-(4-hydroksyfenyl)-3-metyl-1H-indol-5-ol**

Smp = 98 - 102°C; ¹H NMR (DMSO) 9,63 (s, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 7,15 – 7,13 (m, 2 H), 7,05 (d, 1 H, J = 8,5 Hz), 6,83 (dd, 2 H, J = 2,0 Hz, 6,6 Hz), 6,79 (d, 1 H, J = 2,2 Hz), 6,73 (s, 4 H), 6,55 (dd, 1 H, J = 2,2 Hz, 8,6 Hz), 5,08 (s, 2 H), 3,89 (t, 2 H, J = 5,7 Hz), 2,74 (t, 2 H, J = 5,4 Hz), 2,55 (bs, 4 H), 2,08 (s, 3 H), 1,55 (s, 2 H), 1,46
 20 (s, 8 H); IR 3400, 2900, 1250 cm⁻¹; MS el m/z 484 (M+); CHN beregnet for C₃₁H₃₆N₂O₃ + .30 H₂O.

Eksempel nr. 100 2-(4-hydroksyfenyl)-3-metyl-1-[4-(2-dimetyl-1-yletoksy)-benzyl]-1H-indol-5-ol

25 Smp = 95 - 105°C; IR (KBr) 3400 br, 2900, 1610 cm⁻¹; MS el m/z 416 (M+); CHN beregnet for C₂₆H₂₈N₂O₃ + 0,5 H₂O.

Eksempel nr. 101 2-(4-hydroksyfenyl)-3-metyl-1-[4-(2-dietyl-1-yletoksy)-benzyl]-1H-indol-5-ol

30 Smp = 100 - 107°C; CHN beregnet for C₂₈H₃₂N₂O₃ + 0,25 H₂O; ¹H NMR (DMSO) 9,64 (s, 1 H), 8,67 (s, 1 H), 7,14 (d, 2 H, J = 8,6 Hz), 7,05 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 6,84 (d, 2 H, J = 8,6 Hz), 6,79 (d, 1 H, 2,2 Hz), 6,74 (s, 4 H), 6,56 (dd, 1 H, J = 8,8, 2,4 Hz), 5,09 (s, 2 H), 3,95-3,85 (m, 2 H), 2,80 – 2,60 (m, 2 H), 2,58 – 2,40 (m, 4 H),

2,09 (s, 3 H), 0,93 (t, 6 H, J = 7,09 Hz); IR (KBr) 3410 (br), 2950, 1610, 1510 cm^{-1} ;
MS FAB 445 (M+H+).

Eksempel nr. 102 1-[4-(2-dipropylaminoetoksy)-benzyl]-2-(4-hydroksyfenyl)-3-metyl-1H-indol-5-ol

Smp = 83 - 86°C; ^1H NMR (DMSO) 9,64 (s, 1 H), 8,67 (s, 1 H), 7,14 (d, 2 H, J = 8,6), 7,04 (d, 1 H, J = 8,6 Hz), 6,83 (d, 2 H, J = 8,6 Hz), 6,78 (d, 1 H, J = 2,2 Hz), 6,72 (m, 4 H), 6,55 (dd, 1 H, J = 2,4 Hz, 8,2 Hz), 5,08 (s, 2 H), 3,88 (t, 2 H, J = 6,90 Hz), 2,80 - 2,63 (m, 2 H), 2,59 - 2,45 (m, 4 H), 2,10 (s, 3 H), 1,41 - 1,30 (m, 4 H), 0,79 (t, 6 H, J = 7,3 Hz); IR 4300, 2900, 1250; MS FAB m/z 473 [M+H+]; CHN beregnet for $\text{C}_{30}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_3 + .20 \text{H}_2\text{O}$.

Eksempel nr. 103 1-[4-(2-dibutylaminoetyoksy)-benzyl]-2-(4-hydroksyfenyl)-3-metyl-1H-indol-5-ol

Skum; ^1H NMR (DMDSO) 9,63 (s, 1 H), 8,66 (s, 1 H), 7,15 (d, 2 H, J = 8,6 Hz), 7,05 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 6,83 (d, 2 H, J = 8,6 Hz), 6,79 (d, 1 H, J = 4,2 Hz), 6,78 - 6,71 (m, 4, H), 6,55 (dd, 1 H, J = 8,6 Hz, J = 2,4 Hz), 5,10 (s, 2 H), 3,88 (t, 2 H, J = 5,5 Hz), 2,68 - 2,62 (m, 2 H), 2,42 - 2,34 (m, 4 H), 2,08 (s, 3 H), 1,38 - 1,19 (m, 8 H), 0,82 (t, 6 H, J = 7,2 Hz); IR (KBr) 3400, 1450 cm^{-1} ; MS el m/z 501 (M+).

Eksempel nr. 104 1-[4-(2-diisopropylaminoetoksy)-benzyl]-2-(4-hydroksyfenyl)-3-metyl-1H-indol-5-ol

Smp = 96 - 102°C; ^1H NMR (DMSO) 9,64 (s, 1 H), 8,67 (5s, 1 H), 7,14 (d, 2 H, J = 8,6 Hz), 7,04 (d, 1 H, J = 8,6 Hz), 6,83 (d, 2 H, J = 8,6 Hz), 6,79 (d, 1 H, J = 2,4 Hz), 6,77 - 6,69 (m 4 H), 6,56 (dd, 1 H, J = 8,6 Hz, 2,2 Hz), 5,08 (s, 2 H), 3,75 (t, 2 H, J = 7,0 Hz), 3,01 - 2,92 (m, 2 H), 2,67 (t, 2 H, J = 7,0 Hz), 2,09 (s, 3 H), 0,93 (d, 12 H, 6,6 Hz); IR (KBr) 3400 br, 2940, 1620 cm^{-1} ; MS FAB m/z 473 (M+H+); CHN beregnete for $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_3 + 0,5 \text{H}_2\text{O}$.

Eksempel nr. 105 1-[4-[2-(butylmetylamino)-etoksy]-benzyl]-2-(4-hydroksyfenyl)-3-metyl-1H-indol-5-ol

Smp = 102 - 107°C; ^1H NMR (DMSO) 9,60 (s, 1 H), 8,67 (s, 1 H), 7,14 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,04 (d, 1 H, J = 8,6 Hz), 6,82 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 6,78 (d, 1 H, J = 2,3

Hz), 6,73 (s, 4 H), 6,55 (dd, 1 H, J = 8,8 Hz, J = 2,4 Hz), 5,08 (s, 2 H), 3,92 (t, 2 H, J = 6,0 Hz), 2,64 – 2,59 (m, 2 H), 2,38 – 2,29 (mk 2 H), 2,20 (br s, 3 H), 2,08 (s, 3 H), 1,40-1,31 (m, 2 H), 1,25-1,19 (m, 2 H), 0,83 (t, 3 H, 7,2 Hz); IR (KBr) 340, 1460, 1230 cm^{-1} ; MS el m/z 638 (M+).

5

Eksempel nr. 108 2-(4-hydroksyfenyl)-3-metyl-1-{4-[2-(2-metylpiperidin-1-yl)-etoksy]-benzyl}-1H-indol-5-ol

Smp = 121 - 123°C; ^1H NMR (DMSO) 9,65 (s, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 7,14 (d, 2 H, J = 8,6 Hz), 7,04 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 6,84 (d, 2 H, J = 8,6 Hz), 6,79 (d, 1 H, J = 2,0 Hz), 6,74 (s, 4 H), 6,56 (dd, 1 H, J = 8,8 Hz, 2,4 Hz), 5,09 (s, 2 H), 3,97 – 3,86 (m, 2 H), 2,95 – 2,73 (m, 2 H), 2,62 – 2,53 (m, 1 H), 2,36 – 2,14 (m, 2 H), 2,09 (s, 3 H), 1,61 – 1,30 (m, 4 H), 1,28 – 1,09 (m, 2 H), 0,98 (d, 3 H, J = 5,1 Hz); IR (KBr) 3400, 2920, 2850, 1610 cm^{-1} ; CHN beregnet for $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3 + 0,25 \text{H}_2\text{O}$.

15 **Eksempel nr. 109 2-(4-hydroksyfenyl)-3-metyl-1-{4-[2-(3-metylpiperidin-1-yl)-etoksy]-benzyl}-1H-indol-5-ol**

Smp = 121 - 123°C; ^1H NMR (DMSO) 9,64 (s, 1 H), 8,67 (s, 1 H), 7,14 (dd, 2 H, J = 8,3 Hz, 1,4 Hz), 7,04 (dd, 1 H, J = 8,6 Hz, 1,2 Hz), 6,84 (dd, 2 H, J = 8,6 Hz, 1,7 Hz), 6,79 (s, 1 H), 6,79 (s, 4 H), 6,56 (d, 1 H, J = 8,6 Hz), 5,08 (s, 2 H), 3,94 (t, 2 H, J = 5,0), 2,86 – 2,71 (m, 2 H), 2,63 – 2,50 (m, 2 H), 2,48 (s, 3 H), 1,92 – 1,79 (m, 2 H), 1,63 – 1,35 (m, 5 H), 0,79 (d, 3 H, J = 5,2 Hz); IR (KBr) 3400, 2910 1625 cm^{-1} ; CHN beregnet for $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3 + 0,25 \text{H}_2\text{O}$.

25 **Eksempel nr. 110 2-(4-hydroksyfenyl)-3-metyl-1-{4-[2-(4-metylpiperidin-1-yl)-etoksy]-benzyl}-1H-indol-5-ol (HCl)**

Smp = 154 - 162°C; ^1H NMR (DMSO) 10,00 (brs, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 7,15 (d, 2 H, J = 8,6 Hz), 7,05 (d, 1 H, J = 8,6 Hz), 6,85 (d, 2 H, J = 8,6 Hz), 6,83 – 6,77 (m, 4 H), 6,57 (dd, 1 H, J = 8,6 Hz, 2,2 Hz), 5,11 (s, 2 H), 4,27 (s, 2 H, J = 4,8 Hz), 3,51 – 3,35 (m, 4 H), 3,01 – 2,87 (m, 2 H), 2,09 (s, 3 H), 1,74 (d, 2 H, J = 13,4 Hz), 1,61 – 1,37 (m, 4 H), 0,88 (d, 3 H, J = 6,4 Hz); IR (KBr) 3410, 2910, 1620 cm^{-1} ; MS el m/z 470 (M+H+); CHN beregnet for $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3 + \text{HCl} + 2 \text{H}_2\text{O}$.

30

Eksempel nr. 111 1-{4-[2-(3,3-dimetylpiiperidin-1-yl)-etoksy]-benzyl}-2-(4-hydroksyfenyl)-3-metyl-1H-indol-5-ol

Smp = 100°C; ¹H NMR (DMSO) 9,65 (s, 1 H), 8,67 (s, 1 H), 7,15 (d, 2 H, J = 8,6 Hz), 7,05 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 6,84 (d, 2 H, J = 8,6 Hz), 6,79 (d, 1 H, J = 2,4 Hz),
 5 6,74 (s, 4 H), 6,56 (dd, 1 H, J = 8,8, 2,4 Hz), 5,09 (s, 2 H), 3,93 (t, 2 H, J = 5,7 Hz),
 2,60 – 2,50 (m, 2 H), 2,37 – 2,25 (m, 2 H), 2,09 (s, 3 H), 2,10 – 1,99 (m, 2 H), 1,46
 (t, 2 H, J = 5,9 Hz), 1,13 (t, 2 H, J = 6,4 Hz), 0,97 (s, 6 H); MS el m/z 484.

Eksempel nr. 112 1-{4-[2-((cis)-2,6-dimetylpiiperidin-1-yl)-etoksy]-benzyl}-2-(4-hydroksyfenyl)-3-metyl-1H-indol-5-ol

10 Smp = 114 - 121°C; ¹H NMR (DMSO) 9,62 (s, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 7,11 (d, 2 H, J = 8,6 Hz), 7,01 (d, 1 H, J = 8,6 Hz), 6,81 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 6,76 (d, 1 H, J = 2,2 Hz), 6,72 – 6,66 (m, 4 H), 6,53 (dd, 1 H, J = 8,6 Hz, 2,2 Hz), 5,06 (s, 2 H), 3,86 –
 15 3,72 (m, 2 H), 2,86 – 2,76 (m, 2 H), 2,43 – 2,35 (m, 2 H), 2,06 (s, 3 H), 1,78 – 1,59
 (m, 3 H), 1,29 – 1,17 (m, 1 H), 1,12 – 0,92 (m, 8 H); IR (KBr) 3400 br, 2920, 1630
 cm⁻¹; MS FAB m/z 485 (M+H+); CHN beregnet for C₃₁H₃₆N₂O₃ + 0,1 aceton +
 0,75 H₂O.

Eksempel nr. 113 2-(4-hydroksyfenyl)-1-{4-[2-(4-hydroksypiperidin-1-yl)-etyoksy]-benzyl}-3-metyl-1H-indol-5-ol

20 Smp = 80 - 90°C; ¹H NMR (DMSO) 9,66 (s, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 7,15 (d, 2 H, J = 7,6 Hz), 7,04 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 6,84 (dd, 2 H, J = 2,0 Hz, 6,6 Hz), 6,78 (d, 1 H, 2,2 Hz), 6,73 (s, 4 H), 6,55 (dd, 1 H, J = 2,2 Hz, 8,6 Hz), 5,09 (s, 2 H), 4,50 (d, 1 H, J = 4,2 Hz), 3,92 (s, 2 H, J = 5,8 Hz), 3,40 (m, 2 H), 2,72 (m, 2 H), 2,60 (m, 2 H),
 25 2,10 (s, 3 H), 2,15 – 2,05 (m, 1 H), 1,75 – 1,63 (m, 2 H), 1,42 – 1,28 (m, 2 H); IR (KBr) 3400, 2900, 1250 cm⁻¹; MS el m/z 472 (M+); CHN beregnet for C₂₉H₃₂N₃O₄ + .11 CH₂Cl₂.

Eksempel nr. 114 (1S,4R)-1-{4-[2-(2-azabicyklo[2,2,1]hept-2yl)-etoksy]-benzyl}-2-(4-hydroksyfenyl)-3-metyl-1H-indol-5-ol

30 SMP = 125 - 130°C; ¹H NMR (DMSO) 9,65 (s, 1 H), 8,67 (s, 1 H), 7,13 (d, 2 H, J = 8,6 Hz), 7,04 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 6,83 (dd, 2 H, J = 2,0 Hz, 6,6 Hz), 6,78 (d, 1 H, J = 2,2 Hz), 6,73 (s, 4 H), 6,55 (dd, 1 H, J = 2,2 Hz, 8,6 Hz), 5,08 (s, 2 H), 3,95 –

3,8 (m, 2 H), 2,90 – 2,70 (3 H), 2,30 – 2,20 (m, 2 H), 2,10 (s, 3 H), 1,70 – 1,60 (m, 1 H), 1,60 – 1,30 (m, 4 H), 1,25 – 1,15 (m, 2 H); IR (KBr) 3400, 2950, 1500; MS (+) FAB m/z 469 [M+H]⁺; CHN beregnet for C₃₀H₃₂N₂O₃ + .34 EtOAc.

5 **Eksempel nr. 115 2-(4-hydroksyfenyl)-3-metyl-1-[4-(1,2,3-trimetyl-6-azabicyklo[3,2,1]okt-6-yl)-etoksy]-benzyl}-1H-indol-5-ol**

Smp = 98 - 100°C; ¹H NMR (DMSO) 9,64 (2, 1 H), 8,67 (s, 1 H), 7,14 (d, 2 H, J = 8,6 Hz), 7,05 (d, 1 H, J = 8,6 Hz), 6,84 (d, 2 H, J = 8,6 Hz), 6,79 (d, 1 H, J = 2,4 Hz), 6,75 – 6,69 (m, 4 H), 6,56 (dd, 1 H, J = 8,6 Hz, 2,4 Hz), 5,08 (s, 2 H), 3,83 (t, 2 H, J = 5,9 Hz), 3,12 – 3,07 (m, 1 H), 2,97 – 2,87 (m, 1 H), 2,85 (d, 1 H, J = 9,2 Hz), 2,78 – 2,70 (m, 1 H), 2,17 (d, 1 H, J = 9,2 Hz), 2,09 (s, 3 H), 1,55 – 1,42 (m, 2 H), 1,29 (q, 2 H, J = 13,6 Hz), 1,14 (s, 3 H), 1,11 – 1,02 (m, 2 H), 0,96 (s, 3 H), 0,82 (s, 3 H); IR (KBr) 3400 br, 2940, 2900, 1630 cm⁻¹; MS ESI m/z 525 (M+H⁺); CHN beregnet for C₃₄H₄₀N₂O₃ + 0,5 H₂O.

15

Eksempel nr. 116 2-(4-fluorfenyl)-3-metyl-1-[4-(2-piperidin-1-yletoksy)-benzyl]-1H-indol-5-ol (HCl)

Smp = 201 – 203°C; ¹H NMR (DMSO) 10,22 (s, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 7,45 – 7,35 (m, 2 H), 7,34 – 7,25 (m, 2 H), 7,11 (d, 1 H, J = 8,6 Hz), 6,90 – 6,70 (m, 5 H), 6,61 (dd, 1 H, J = 2,4 Hz, 8,8 Hz), 5,15 (s, 2 H), 4,27 (t, 2 H, 4,8 Hz), 3,50 – 3,34 (m, 4 H), 3,0 – 2,85 (m, 2 H); 2,10 (s, 3 H), 1,80 (m, 5 H), 1,40 – 1,25 (m, 1 H); MS el m/z 458 (M⁺); CHN beregnet for C₂₉H₃₁N₂O₂ + 1 HCl.

25 **Eksempel nr. 117 1-[4-(2-azepan-1-yletoksy)-benzyl]-2-(4-fluorfenyl)-3-metyl-1H-indol-5-ol**

Smp = 181 - 184°C; ¹H NMR (DMSO) 10,68 (s, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 7,50 – 7,36 (m, 2 H), 7,34 – 7,26 (m, 2 H), 7,12 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 6,86 – 6,73 (m, 5 H), 6,63 (dd, 1 H, J = 2,2 Hz, 8,5 Hz), 5,13 (s, 2 H), 4,29 (t, 2 H, J = 5,2 Hz), 3,50 – 3,30 (m, 4 H), 3,20 – 3,08 (m, 2 H), 2,11 (s, 3 H), 1,90 – 1,70 (m, 4 H), 1,68 – 1,45 (m, 4 H); 30 IR (KBr) 3500, 3100, 2910, 1450, 1250 cm⁻¹; MS e/l m/z 472 (M⁺); CHN beregnet for C₃₀H₃₃FN₂O₂ + 1 HCl.

Eksempel nr. 118 2-(3-metoksy-4-hydrokfenyl)-3-metyl 1- [4-(2-piperidin-1-yletoksy)-benzyl]-1H-indol-5-ol (HCl)

Smp = 161 - 163°C; ¹H NMR (DMSO) 10,12, (brs, 1 H), 9,25 (s, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 7,05 (d, 1 H, J = 8,5 Hz), 6,85 – 6,79 (m, (H), 6,57 (dd, 1 H, J = 8,5 Hz, J = 2,2 Hz), 5,13 (s, 2 H), 4,27 (t, 2 H, J = 5,0 Hz), 3,64 (s, 3 H), 3,44 – 3,37 (m, 4 H), 2,93 – 2,85 (m, 2 H), 2,11 (s, 3 H), 1,80 – 1,60 (m, 5 H), 1,40 – 1,25 (m, 1 H); MS el m/z 486 (M+); CHN beregnet for C₃₀H₃₄N₂O₄ + 1 HCl + 1 H₂O; (IR (KBr) 3190, 1470, 1230 cm⁻¹).

Eksempel nr. 119 2-benzo[1,3]dioksol-5-yl-3-metyl-1-[4-(2-piperidin-1-yletoksy)-benzyl]-1H-indol-5-ol (HCl)

Smp = 122 - 125°C; ¹H NMR (DMSO) 9,80 (brs, 1 H), 8,73 (s, 1 H), 7,07 (d, 1 H, J = 8,7 Hz), 7,02 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 6,89 (d, 1 H, J = 1,7 Hz), 6,80 – 6,75 (m, 6 H), 6,58 (dd, 1 H, J = 6,4 Hz, J = 2,2 Hz), 6,06 (s, 2 H), 5,13 (s, 2 H), 4,30 – 4,19 (m, 2 H), 3,51 – 3,30 (m,m 4 H), 2,99 – 2,85 (m, 2 H), 2,10 (s, 3 H), 1,81 – 1,59 (m, 5 H), 1,41 – 1,26 (m, 1H); MS el m/z 484 (M+); CHN beregnet for C₃₀H₃₂N₂O₄ + HCl + .26 H₂O.

Eksempel nr. 120 2-(4-isopropoksyfenyl)-3-metyl-1-[4-(2-piperidin-1-yletoksy)-benzyl]-1H-indol-5-ol (Cl)

Smp = 120 - 125°C; ¹H NMR (DMSO) 10,18 (s, 1 H), 8,73 (s, 1 H), 7,25 (d, 2 H, J = 8,6 Hz), 7,04 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 6,99 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 6,82 – 6,80 (m, 5 H), 6,59 (dd, 1 H, J = 2,2 Hz, 8,6 Hz), 5,12 (s, 2 H), 4,67 – 4,51 (m, 1 H), 4,27 (t, 2 H, J = 4,8 Hz), 3,50 – 3,35 (m, 4 H), 3,0 – 2,85 (m, 2 H), 2,10 (s, 3 H), 1,80 – 1,60 (m, 5 H), 1,40 – 1,25 (m, 7 H); IR (KBr) 3400, 3000, 1500, 1250; MS el m/z 498 (M+); CHN beregnet for C₃₂H₃₈N₂O₃ + 1,0 HCl + .70 H₂O.

Eksempel nr. 121 1-[4-(2-azepan-1-yletoksy)-benzyl]-2-(4-isopropoksyfenyl)-3-metyl-1H-indol-5-ol (CHI)

Smp = 120 - 125°C; ¹H NMR (DMSO) 10,36 (s, 1 H), 8,73 (s, 1 H), 7,26 – 7,23 (m, 2 H), 7,05 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 7,01 – 6,98 (m, 2 H), 6,85 – 6,75 (m, 5 H), 6,57 (dd, 1 H, J = 2,2 Hz, 8,6 Hz), 5,12 (s, 2 H), 4,67 – 4,61 (m, 1 H), 4,27 (t, 2 H, J = 4,8 Hz), 3,50 – 3,30 (m, 4 H), 3,20 – 3,10 (m, 2 H), 2,10 (s, 3 H), 1,85 – 1,75 (m, 4 H),

1,65 – 1,50 (m, 4 H), 1,27 (d, 6 H, J = 6,1 Hz); IR (KBr) 3400, 1500, 1250; MS el m/z 512 (M+); CHN beregnet for $C_{33}H_{40}N_2O_3 + 1,0 \text{ HCl} + .5 \text{ H}_2\text{O}$.

Eksempel nr. 122 2-(cyklopenyloksyfenyl)-3-metyl-1-[4-(2-piperidin-1-yletoksy)-benzyl]-1H-indol-5-ol

5 Smp = 121 - 135°C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 9,80 (br s, 1 H), 8,72 (2, 1 H), 7,24 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 7,05 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 6,98 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 6,83 – 6,78 (m, 5 H), 6,57 (dd, 1 H, J = 8,8 Hz, 2,4 Hz), 5,13 (s, 2 H), 4,86 – 4,82 (m, 1 H), 4,25 (t, 2 H, J = 4,8 Hz), 3,50 – 3,38 (m, 4 H), 2,92 (1, 2 H, J = 8,8 Hz), 2,11 (s, 3 H), 1,98 – 1,85
10 (m, 2 H), 1,81 – 1,56 (m, 11 H), 1,41 – 1,29 (m, 1H); IR (KBr) 3400, 2920, 1720 cm^{-1} ; MS el m/z 524 (M+); CHN beregnet for $C_{34}H_{40}N_2O_3 + 0,5 \text{ H}_2\text{O}$.

Eksempel nr. 123 3-metyl-1-[4-(2-piperidin-1-yletoksy)-benzyl]-2-(4-triluormetylfenyl)-1H-indol-5-ol

15 Smp = 174°C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 8,8 (s, 1 H), 7,82 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,59 (d, 2 H, J = 7,9 Hz), 7,17 (d, 1 H, J = 8,6 Hz), 6,86 (d, 1 H, J = 2,4 Hz), 6,75 – 6,68 (m, 4 H), 6,65 (dd, 1 H, J = 8,8 Hz, 2,4 Hz), 5,16 (s, 2 H), 3,93 (t, 2 H, J = 5,7 Hz), 2,62 – 2,56 (m, 2 H), 2,42 – 2,32 (m, 4 H), 2,15 (s, 3 H), 1,48 – 1,40 (m, 4 H), 1,39 – 1,29 (m, 2 H); IR (KBr) 3410, 2910, 2850, 1620 cm^{-1} ; MS el m/z 508 (M+); CHN beregnet
20 for $C_{30}H_{31}F_3N_2O_2 + 0,25 \text{ H}_2\text{O}$.

Eksempel nr. 124 3-metyl-1-[4-(2-piperidin-1-yletoksy)-benzyl]-2-p-tolyl-1H-indol-5-ol

25 Smp = 162 - 164°C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 8,70 (s, 1 H), 7,38 – 7,24 (m, 4 H), 7,07 (d, 1 H, J = 8,4 Hz), 6,81 (d, 1 H, J = 2,2 Hz), 6,73 (s, 4 H), 6,58 (dd, 1 H, J = 2,4 Hz, 8,8 Hz), 5,11 (s, 2 H), 3,92 (t, 2 H, J = 5,9 Hz), 2,55 (t, 2 H, J = 5,9 Hz), 2,45 – 2,30 (m, 7 H), 2,10 (s, 3 H), 1,50 – 1,40 (m, 4 H), 1,48 – 1,35 (m, 2 H); IR (KBr) 3400, 2900 1200; MS el m/z 454 (M+); CHN beregnet for $C_{30}H_{34}N_2O_2$.

30 **Eksempel nr. 125 2-(4-klorfenyl)-3-metyl-1-[4-(2-piperidin-1-yletoksy)-benzyl]-1H-indol-5-ol (HCl)**

Smp = 161 – 164°C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 10,12 (brs, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 7,53 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 7,36 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 7,12 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 6,85 – 6,75 (m, 5

H), 6,63 (dd, 1 H, J = 8,8 Hz, J = 2,4 Hz), 5,14 (s, 2 H), 4,29 – 4,22 (m, 2 H), 3,45 – 3,36 (m, 4H), 2,97 – 2,84 (m, 2 H), 2,11 (s, 3 H), 1,83 – 1,61 (m, 5 H), 1,37 – 1,25 (m, 1 H); MS el m/z 475 (M+); CHN beregnet for $C_{29}H_{31}ClN_2O_2 + HCl + .25 H_2O$.

5

Eksempel nr. 126 2-(2,4-dimetoksyfenyl)-3-metyl-1-[4-(2-piperidin-1-yletoksy)-benzyl]-1H-indol-5-ol

Smp = 85 - 92°C; 1H NMR (DMSO) 8,62 (s, 1 H), 7,10 (d, 1 H, J = 8,4 Hz), 7,01 (d, 1 H, J = 8,6 Hz), 6,80 – 6,70 (m, 5 H), 6,69 (d, 1 H, 2,2 Hz), 6,59 (dd, 1 H, J = 2,4 Hz, 8,5 Hz), 6,52 (dd, 1 H, J = 2,4 Hz, 8,8 Hz), 5,02 (d, 1 H, J = 6,5 Hz), 4,83 (d, 1 H, J = 6,3 Hz), 4,0 – 3,90 (m, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 3,67 (s, 3 H), 2,65 – 2,50 (m, 2 H), 2,45 – 2,30 (m, 4 H), 2,0 (s, 3 H), 1,55 – 1,40 (m, 4 H), 1,39 – 1,30 (m, 2 H); IR (KBr) 3400, 2900, 1520, 1250; MS el m/z 500 (M+); CHN beregnet for $C_{31}H_{36}N_2O_4 + .05 CH_2Cl_2$.

15

Eksempel nr. 127 2-(3-hydroksyfenyl)-3-metyl-1-[4-(2-piperidin-1-yletoksy)-benzyl]-1H-indol-5-ol

Smp = 115 - 118°C; 1H NMR (DMSO) 9,57 (s, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 7,27 – 7,23 (t, 1 H, J = 8,1 Hz), 7,06 – 7,04 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 6,81 – 6,74 (m, 8 H), 6,59 – 6,56 (dd, 1 H, J = 2,3 Hz, J = 6,3 Hz), 5,12 (s, 2 H), 3,94 – 3,91 (t, 2 H, J = 5,9 Hz), 2,57 – 2,54 (t, 2 H, J = 5,8 Hz), 2,36 (s, 4 H), 2,11 (s, 3 H), 1,45 – 1,41 (m, 4 H), 1,34 – 1,33 (m, 2 H); IR (KBr) 3400, 2900 cm^{-1} ; MS el m/z 456 (M+); CHN beregnet for $C_{29}H_{32}N_2O_3 + 1,0 H_2O$.

Eksempel nr. 128 1-[4-(2-azepan-1-yletoksy)-benzyl]-2-(3-hydroksyfenyl)-3-metyl-1H-indol-5-ol

Smp = 94 - 97°C; 1H NMR (DMSO) 9,58 (s, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 7,27 – 7,23 (t, 1 H, J = 7,9 Hz), 7,07 – 7,04 (d, 1 H, J = 8,7 Hz), 6,81 – 6,74 (m, 8 H), 6,59 – 6,56 (dd, 1 H, J = 2,4 Hz, J = 6,3 Hz), 5,12 (s, 2 H), 3,9 (m, 2 H), 2,80 (s, 2 H), 2,65 (s, 4 H), 2,11 (s, 3 H), 1,54 – 1,50 (m, 8 H); IR 3400, 2900 cm^{-1} ; MS el m/z 470 (M+); CHN beregnet for $C_{30}H_{34}N_2O_3 + 0,23$ etylacetat.

30

Eksempel nr. 129 2-(3-fluor-4-hydroksyfenyl)-3-metyl-1-[4-(2-piperidin-1-yletoksy)-benzyl]-1H-indol-5-ol

Smp = 117 - 119°C; ¹H NMR (DMSO) 10,1 (s, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 7,10 – 6,95 (m, 4 H), 6,80 (d, 1 H, J = 2,2 Hz), 6,74 (s, 4 H), 6,59 (dd, 1 H, J = 2,2 Hz, 8,5 Hz), 5,1 (s, 2 H), 3,93 (t, 2 H, J = 5,9 Hz), 2,56 (t, 2 H, J = 5,8 Hz), 2,44 – 2,30 (m, 4 H), 2,10 (s, 3 H), 1,45 – 1,40 (m, 4 H), 1,36 – 1,32 (m, 2 H); MS el m/z 475 (M+); CHN beregnet for C₂₉H₃₁FN₂O₃.

Eksempel nr. 130 2-(3-fluor-4-hydroksyfenyl)-3-metyl-1-[4-azepan-1-yletoksy)-benzyl]-1H-indol-5-ol

Smp = 88 - 91°C; ¹H NMR (DMSO) 10,10 (s, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 7,12 – 6,94 (m, 4 H), 6,80 (d, 1 H, J = 2,2 Hz), 6,74 (s, 4 H), 6,58 (dd, 1 H, J = 2,2 Hz, 8,5 Hz), 5,10 (s, 2 H), 3,91 (t, 2 H, J = 5,9 Hz), 2,76 (t, 2 H, J = 5,9) 2,72 – 2,60 (m, 4 H), 2,10 (s, 3 H), 1,70 – 1,40 (m, 8 H); MS el m/z 488 (M+); CHN beregnet for C₃₀H₃₃FN₂O₃.

Eksempel nr. 131 2-(3-metoksyfenyl)-3-metyl-1-[4-(2-piperidin-1-yletoksy)-benzyl]-1H-indol-5-ol

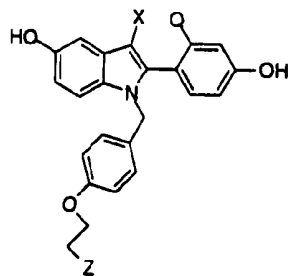
Smp = 120 - 123°C; ¹H NMR (DMSO) 8,76 (s, 1 H), 7,42 – 7,46 (s, 1 H, J = 7,9 Hz), 7,12 – 7,09 (d, 1 H, J = 8,7 Hz), 6,99 – 6,92 (m, 2 H), 6,86 – 6,83 (m, 2 H), 6,76 (s, 4 H), 6,63 – 6,60 (dd, 1 H, J = 2,1 Hz, J = 6,5 Hz), 5,14 (s, 2 H), 3,96 – 3,92 (t, 2 H, J = 5,9 Hz), 3,70 (s, 3 H), 2,59 – 2,55 (t, 2 H, J = 5,9 Hz), 2,37 (s, 4 H), 2,14 (s, 3 H), 1,49 – 1,44 (m, 4 H), 1,35 – 1,34 (m, 2 H); IR 3400, 2950, 1600 cm⁻¹; MS el m/z 471 (M+); CHN beregnet for C₃₀H₃₄N₂O₃.

Eksempel nr. 132 3-metyl-1-[4-(2-piperidin-1-yletoksy)-benzyl]-2-(4-trifluormetoksyfenyl)-1H-indol-5-ol

Smp = 122 - 125°C; ¹H NMR (DMSO) 8,80 (s, 1 H), 7,51 – 7,45 (m, 4 H), 7,17 – 7,14 (d, 1 H, J = 8,7 Hz), 6,85 – 6,84 (d, 1 H, J = 2,0 Hz), 6,75 – 6,69 (m, 4 H), 6,66 – 6,62 (m, 1 H), 5,14 (s, 2 H), 3,95 – 3,92 (t, 2 H, J = 5,8 Hz), 2,59 – 2,55 (t, 2 H, J = 5,6 Hz), 2,49 – 2,38 (m, 4 H), 2,13 (s, 3 H), 1,46 – 1,44 (m, 4 H), 1,36 – 1,34 (d, 2 H, J = 4,8 Hz); IR 3400, 2900, 1600 cm⁻¹; MS el m/z 525 (M+); CHN beregnet for C₃₀H₃₁F₃N₂O₃ + 0,25 H₂O.

Synteseprosedyrer og fysiske data for forbindelser substituert med klor, etyl eller cyanogrupeer i 3-posisjonen til indolet

5



10

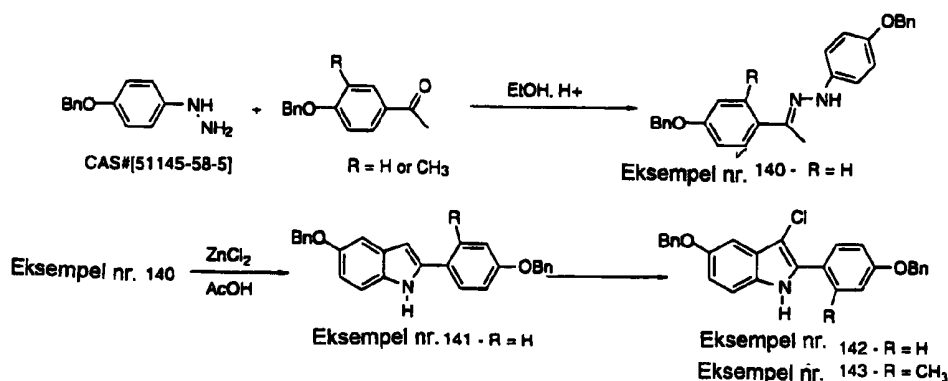
Tabell 8

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

Syntese av 3-kloranaloger nr. 113 – nr. 136**Skjema 14****Syntese av 3-klorindol**

5

10



15

Eksempel nr. 140 Dannelse av hydrazon

4-benzyloksyfenylhydrazin CAS nr. [51145-58-5] (50,0 g, 233,4 mmol) ble blandet med 4-benzyloksyacetofenon CAS nr. [54696-05-8] (63,0 g, 2,80,0 mmol) i ren etanol (800 ml). En katalytisk mengde eddiksyre (5 dråper) ble tilsatt.

20

Reaksjonen ble oppvarmet til tilbakebøp i 2,5 timer. I løpet av tilbakstrømmingen stivnet det kondenserte produktet ut av den varme løsningen. Reaksjonen ble kjølt ned til romtemperatur. Det ønskete produktet ble samlet ved vakuumfiltrering som et lysegult faststoff (85 g, 86%). Smp = 165 - 174°C; ¹H NMR (DMSO) 8,91 (s, 1 H), 7,68 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 7,48 – 7,32 (m, 10 H), 7,12 (d, 2 H, J = 9 Hz) 7,00 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 6,88 (d, 2 H, J = 9,0 Hz), 5,11 (s, 2 H), 5,01 (s, 2 H), 2,17 (s, 3 H); MS el m/z 422 (M+).

25

Eksempel nr. 141 Dannelse av indol fra hydrazon: 5-benzyloksy-2-(4-benzyloksyfenyl)-1H-indol

30

En flaske ble tilført N-(4-benzyloksyfenyl)-N'-[1-(4-benzyloksyfenyl)-etuytiden]-hydrazin (nr. 140) 10,0 g, 23,7 mmol), ZnCl₂ (8,06 g, 59,17 mmol), eddiksyre (70ml). Reaksjonsflasken ble oppvarmet til 105°C i ikke mer enn 20 min. I løpet av oppvarmingsperioden ble reaksjonen forsiktig registrert ved TLC for fjerning av

utgangsmaterialet. Progresjon av reaksjonen kunne bli vist når produktet stivnet ut av løsningsen ved oppvarming. Reaksjonen ble deretter avkjølt til rt, og ytterligere produkt som stivnet, ble observert. Reaksjonsinnholdet ble helt inn i en skilletrakt inneholdende eter (100 ml) og H₂O (200 ml), som ble omfattende omrørt. Den uopløselige resten som ønsket produkt forble i eterlaget som ble samlet ved vakuumsfiltrering. Produktet ble ytterligere rensert ved triturering i eter for å tilveiebringe et lysegrått faststoff (4,4 g, 46%).

Smp = 202 - 204°C; ¹H NMR (DMSO) 11,24 (s, 1 H), 7,73 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 7,48 – 7,41 (m, (4 H), 7,45 – 7,27 (m, 6 H), 7,25 (d, 1 H, J = 8,6 Hz), 7,12 – 7,04 (m, 3 H), 6,77 (dd, 1 H, J = 2,4 Hz, 8,6 Hz), 6,65 (d, 1 H, J = 1,5 Hz), 5,14 (s, 2 H), 5,08 (s, 2 H); IR 3420, 3000, 1625 cm⁻¹; MS el m/z 405 (M⁰); CHN beregnet for C₂₉H₂₃NO₂ + 0,40 H₂O.

Eksempel nr. 142 Klorinering av indol for tilveiebringning av 5-benzylloksy-3-klor-2-(4-benzylloksyfenyl)-1H-indol

En flaske ble tilført 5-benzylloksy-2-(4-benzylloksyfenyl)-1H-indol nr. 141 (8,0 g, 20,0 mmol) og CH₂Cl₂ (50 ml). Reaksjonen ble avkjølt til 0°C, og n-klorsuksinimid (2,9 g, 22 mmol) ble tilsatt. Reaksjonen ble omrørt ved 0°C i 20 min. Reaksjonen ble deretter vasket med 10% natriumsulfittløsning, tørket over MgSO₄ og konsentrert. Til det resulterende brune faststoffet ble det tilsatt MeOH, og blandingen ble omrørt i 15 min. Faststoffet ble filtrert for å tilveiebringe 6,8 g av et brunt faststoff (78%).

Smp = 157 - 160°C; ¹H NMR (DMSO) 11,5 (s, 1 H), 7,80 (d, 2 H, J = 7,0 Hz), 7,42 – 7,28 (m, 1 H), 7,17 (d, 2 H, J = 8,7 Hz), 7,01 (d, 1 H, J = 2,2 Hz), 6,88 (d, 1 H, J = 8,8 Hz, J = 2,4 Hz), 5,17 (s, 2 H), 5,13 (s, 2 H); MS el m/z 439 (M⁺).

Eksempel nr. 143 5-benzylloksy-3-klor-2-(2-metyl-4-benzylloksyfenyl)-1H-indol

Dette indolet syntetisert analogt med indol nr. 142 rett etter; Smp = ¹H NMR (DMSO) 11,34 (s, 1 H), 7,48 – 7,44 (m, 4 H), 7,42 – 7,24 (m, 8 H), 7,02 (dd, 2 H, J = 9,3 Hz, J = 2,4 Hz), 6,95 (dd, 1 H, J = 8,4 Hz, J = 2,6 Hz), 6,88 (dd, 1 H, J = 8,8 Hz, J = 2,4 Hz), 5,16 (s, 2 H), 5,14 (s, 2 H), 2,23 (s, 3 H); MS el m/z 453 (M⁺).

Eksempel nr. 144 alkylering av indol for å tilveiebringe 4-[5-benzylloksy-2-(4-benzylloksyfenyl)-3-klorindol-1-ylmetyl]-fenoksy)-eddiksyreetyler

Denne prosedyren ble utført analogt som beskrevet for syntese av 3-metylindoleddiksyreetyler beskrevet i metode 3.

5 Smp = 90 – 94°C; ¹H NMR (DMSO) 7,45 (d, 4 H, J = 7,8 Hz), 7,41 – 7,26 (m, 9 H), 7,14 (d, 2 H, J = 8,7 Hz), 7,04 (d, 1 H, J = 2,4 Hz), 6,91 (dd, 1 H, J = 9,0 Hz, J = 2,5 Hz), 6,80 – 6,74 (m, 4 H), 5,24 (s, 2 H), 5,15 (s, 2 H), 5,14 (s, 2 H), 4,66 (s, 2 H), 4,12 (q, 2 H, J = 7,2 Hz), 1,16 (t, 3 H, J = 7,5 Hz); MS el m/z 631 (M+).

10 **Eksempel nr. 145** reduksjon av nr. 144 for å gi nr. 145 2-(4-[5-benzylloksy-2-(4-benzylloksyfenyl)-3-klorindol-1-ylmetyl]-fenoksy)-etanol

Denne reaksjonen ble utført analogt som beskrevet for syntese av 3-metylindoler beskrevet i metode 4. Forbindelsen var ikke rensset eller karakterisert, men anvendt som oppnådd i neste trinn.

15

Eksempel nr. 146 brominering av nr. 145 for å tilveiebringe benzylloksy-2-(4-benzylloksyfenyl)-1-[4-(2-brometoksy)-benzyl]-3-klor-1H-indol

Denne reaksjonen ble utført analogt som beskrevet for syntese av 3-metylindoler beskrevet i metode 5. Smp = 155 - 158°C; ¹H NMR (DMSO) 7,45 (d, 4 H, J = 7,8 Hz), 7,41 – 7,25 (m, 9 H), 7,14 (d, 2 H, J = 8,7 Hz), 7,04 (d, 1 H, J = 2,4 Hz), 6,91 (dd, 1 H, J = 9,9 Hz, J = 2,5 Hz), 6,74 (s, 4 H), 5,24 (s, 2 H), 5,15 (s, 2 H), 5,14 (s, 2 H), 4,20 (t, 2 H, J = 5,3 Hz), 3,74 (t, 2 H, J = 5,3 Hz); MS el m/z 651 (M+).

20

25 **Eksempel nr. 147** substitusjon av nr. 146 med piperidin for å tilveiebringe 5-benzylloksy-2-(4-benzylloksyfenyl)-3-klor-1-[4-(2-piperidin-1-yletoksy)-benzyl]-1H-indol

Denne reaksjonen ble utført analogt med det som er beskrevet for syntese av 3-metylindoler beskrevet i metode 6 ved anvendelse av piperidin for å substituere bromid.

30

Smp = 96 - 98°C; ¹H NMR (DMSO) 7,45 (d, 4 H, J = 7,8 Hz), 7,40 – 7,30 (m, 9 H), 7,14 (d, 2 H, J = 8,7 Hz), 7,04 (d, 1 H, J = 2,4 Hz), 6,91 (dd, 1 H, J = 9,0 Hz, J = 2,5 Hz), 6,74 (s, 4 H), 5,24 (s, 2 H), 5,15 (s, 2 H), 5,14 (s, 2 H), 3,93 (t, 2 H, J = 6,0

Hz), 2,56 (t, 2 H, J = 6,0 Hz), 2,41 – 2,32 (m, 4 H), 1,48 – 1,39 (m, 4 H), 1,38 – 1,31 (m, 2H).

Eksempel nr. 148 5-benzyloksi-2-(4-benzyloksifenyl)-3-klor-1-[4-(2-azepan-1-yletoksy)-benzyl]-1H-indol

Reaksjonen ble utført på samme måte som ovenfor med unntakelse av substituerende amin som ble anvendt var heksametylenamin.

Smp = 94 - 97°C; ¹H NMR (DMSO) 7,45 (d, 4 H, J = 7,8 Hz), 7,42 – 7,30 (m, 9 H), 7,14 (d, 2 H, j = 8,7 Hz), 7,04 (d, 1 H, J = 2,4 Hz), 6,91 (dd, 1 H, J = 9,0 Hz, J = 2,5 Hz), 6,74 (s, 4 H), 5,24 (s, 2 H), 5,15 (s, 2 H), 5,14 (s, 2 H), 3,93 (t, 2 H, J = 6,9 Hz), 6,74 (s, 4 H), 5,24 (s, 2 H), 5,15 (s, 2 H), 5,14 (s, 2 H), 3,93 (t, 2 H, J = 6,0 Hz), 2,75 (t, 2 H, J = 6,0 Hz), 2,63 – 2,59 (m, 4 H), 1,58 – 1,44 (m, 4 H); MS el m/z 671 (M+).

Eksempel nr. 149 5-benzyloksi-2-(2-metyl-4-benzyloksifenyl)-3-klor-1-[4-(2-piperidin-1-yletoksy)-benzyl]-1H-indol

Reaksjoner for å danne denne forbindelsen var analoge med de som ble anvendt for å danne nr. 147.

Olje; ¹H NMR (DMSO) 7,50 – 7,29 (m, 11 H), 7,17 (d, 1 H, J = 8,4 Hz), 7,05 (d, 1 H, J = 2,4 Hz), 7,02 (d, 1 H, J = 2,4 Hz), 6,93 – 6,85 (m, 2 H), 6,74 – 6,65 (m, 4 H, J = 5,9 Hz), 2,42 – 2,29 (m, 4 H), 1,94 (s, 3 H), 1,44 – 1,40 (m, 4 H), 1,38 – 1,34 (m, 2 H).

Eksempel nr. 133 3-klor-2-(4-hydroksyfenyl)-1-[4-(2-pyrrolidin-1-yletoksy)-benzyl]-1H-indol-5-ol (HCl)

Syntetisert som beskrevet for eksempel nr. 134.

Smp = 233 - 235°C; ¹H NMR (DMSO) 10,50 (s, 1 H), 9,88 (s, 1 H), 9,01 (s, 1 H), 7,30 – 7,20 (m, 3 H), 6,90 – 6,80 (m, 7 H), 6,68 (dd, 1 H, J = 2,4 Hz, 8,8 Hz), 5,20 (s, 2 H), 4,22 (t, 2 H, J = 4,8 Hz), 3,47 (t, 2 H, J = 4,8 Hz), 3,10 (bm, 4 H), 1,90 (s, 4 H); IR (KBr) 3400, 1625, 1475, 825 cm⁻¹; MS el m/z 462 (M+); CHN beregnet for C₂₇H₂₇ClN₂O₃ + 1 HCl + .75 H₂O.

Eksempel nr. 134 fjerning av benzyletere for å tilveiebringe 3-klor-2-(4-hydroksyfenyl)-1-[4-(2-piperidin-1-yletoksy)-benzyl]-1H-indol-5-ol (HCl)

Benzyletere ble fjernet analogt med prosedyren beskrevet for 3-metyлиндoler beskrevet i metode 7. Denne forbindelsen ble deretter omdannet til hydrokloridsaltet som tidligere beskrevet i metode 8; Smp = 207 - 209°C; ¹H NMR (DMSO) 10,10 (bs, 1 H); 9,86 (s, 1 H), 9,07 (s, 1 H), 7,26 (d, 2 H, J = 8,6 Hz), 7,22 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 6,87 (d, 2 H, J = 8,6 Hz), 6,81 – 6,78 (m, 5 H), 6,65 (dd, 1 H, J = 8,8 Hz, J = 2,2 Hz), 5,20 (s, 2 H), 4,27 (t, w H, J = 5,9 Hz), 3,44 – 3,37 (m, 4 H), 3,00 – 2,85 (m, 2 H), 1,81 – 1,60 (m, 5 H), 1,41 – 1,26 (m, 1 H); IR (KBr) 3350, 1470, 1250 cm⁻¹; MS el m/z 476 (M⁺); CHN beregnet for C₂₈H₂₉ClN₂O₃ + HCl + 1,5 H₂O.

Eksempel nr. 135 3-klor-2-(4-hydroksyfenyl)-1-[4-(2-azepan-1-yletoksy)-benzyl]-1H-indol-5-ol (HCl)

Syntetisert som beskrevet for nr. 134.

Smp = 196 - 198°C; ¹H NMR (DMSO) 10,10 (brs, 1 H), 9,86 (s, 1 H), 9,07 (s, 1 H), 7,26 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 7,22 (d, 1 H, J = 9,0 Hz), 6,87 (d, 2 H, J = 8,6 Hz), 6,84 – 6,78 (m, 5 H), 6,65 (dd, 1 H, J = 8,8 Hz, J = 2,2 Hz), 5,209 (s, 2 H), 4,27 (t, 2 H, J = 5,0 Hz), 3,45 – 3,30 (m, 4 H), 3,21 – 3,10 (m, 2 H), 1,82 – 1,76 (m, 4 H), 1,65 – 1,46 (m, 4 H); MS el m/z 491 (M⁺).

CHN beregnet for C₂₉H₃₁ClN₂O₃ + 1 HCl + .37 H₂O; IR (KBr) 3400, 3200, 1450, 1125.

Eksempel nr. 136 3-klor-2-(4-hydroksy-2-metylfenyl)-1-[4-(2-piperidin-1-yletoksy)-benzyl]-1H-indol-5-ol

Syntetisert som beskrevet for nr. 134 med unntakelse av at forbindelsen ikke ble omdannet til et salt.

Skum; ¹H NMR (DMSO) 9,64 (s, 1 H), 9,01 (s, 1 H), 7,25 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 7,03 (d, 1 H, J = 8,1 Hz), 6,79 (d, 1 H, J = 2,4 Hz), 6,78 – 6,65 /m, 7 H), 5,06 – 4,92 (m, 2 H), 3,94 (t, 2 H, J = 5,9 Hz), 2,62 – 2,57 (m, 2 H), 2,42 – 2,32 (m, 4 H), 1,90 (s, 3 H), 1,48 – 1,49 (m, 4 H), 1,40 – 1,32 (m, 2 H); MS el m/z 490 (M⁺); IR (KBr) 3430, 2900, 1450 cm⁻¹; CHN beregnet for C₂₉N₃ClN₂O₃ + 1,0 H₂O.

Syntese av 3-etylindol analog nr. 137

Denne forbindelsen ble syntetisert analogt med eksempelet gitt for 3-metylindoler, ovenfor, ved anvendelse av metodene 1 og 2-8. Den eneste forskjellen er at utgangsmaterialet som ble anvendt, er 4'-(benzyloksy)-butyrofenon CAS nr. [26945-71-1-) istedenfor 4'-(benzyloksy)-propiofenon. Data for mellomproduktene er som følger.

Eksempel nr. 150 5-benzyloksy-2-(4-benzyloksyfenyl)-3-etyl-1H-indol

Smp = 101 - 198°C; MS el m/z 433 (M+).

Eksempel nr. 151 {4-[5-benzyloksy-2-(4-benzyloksyfenyl)-3-etylindol-1-ylmetyl]-fenoksy}-eddiksyreetyler

Smp = 72 - 75°C; MS el m/z 625 (M+).

Eksempel nr. 152 2-(4-[5-benzyloksy-2-(4-benzyloksyfenyl)-3-etylindol-1-ylmetyl]-fenoksy)-etanol

Smp = 105 - 113°C; MS el m/z 583 (M+).

Eksempel nr. 153 benzyloksy-2-(4-benzyloksyfenyl)-1-[4-(2-brometoksy)-benzyl]-3-etyl-1H-indol

Smp = 140°C; (decomp.); MS el m/z 647, 645 (M +, Br til stede).

Eksempel nr. 154 5-benzyloksy-2-(4-benzyloksyfenyl)-3-etyl-1-[4-(2-piperidin-1-yletoksy)-benzyl]-1H-indol

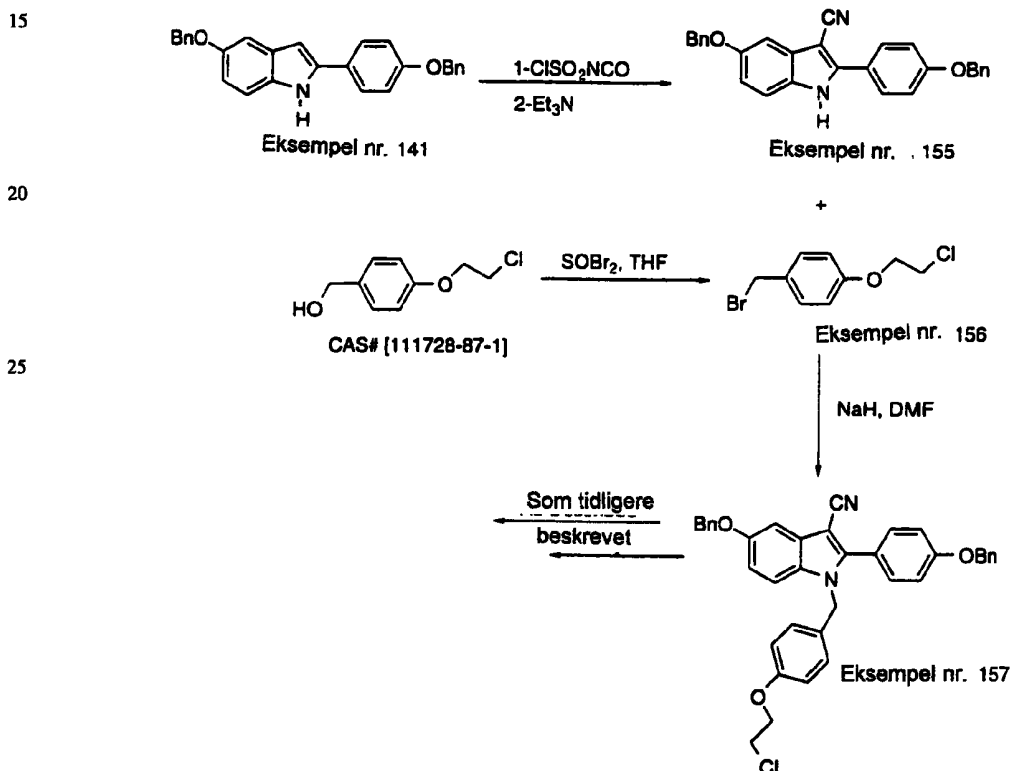
Smp = 92 - 96°C; ¹H NMR (DMSO) 7,47 (d, 4 H, J = 7,2 Hz), 7,42 – 7,39 (m, 4 H), 7,36 – 7,30 (m, 2 H), 7,27 (d, 2 H, J = 8,6 Hz), 7,18 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 7,14 (d, 1 H, J = 2,4 Hz), 7,10 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 6,79 (dd, 1 H, J = 8,8 Hz, 2,2 Hz), 6,73 (s, 4 H), 5,13 (s, 2 H), 5,11 (s, 4 H), 3,93 (t, 2 H, J = 5,9 Hz), 2,62 – 2,53 (m, 4 H), 2,40 – 2,33 (m, 4 H), 1,49 – 1,42 (m, 4 H), 1,37 – 1,39 (m, 2 H), 1,10 (t, 3 H, J = 7,2); MS el m/z 650 (M+H+).

Eksempel nr. 137 2-(4-hydroksyfenyl)-3-etyl-1-[4-(2-piperidin-1-yletoksy)-benzyl]-1H-indol-5-ol (HCl)

Smp = 160 - 164°C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 9,78 (br s, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 7,14 (d, 2 H, $J = 8,6$ Hz), 7,05 (d, 1 H, $J = 8,6$ Hz), 6,87 – 6,78 (m, 7 H), 6,56 (dd, 1 H, $J = 8,8$ Hz, 2,4 Hz), 5,08 (s, 2 H), 4,25 (t, 2 H, $J = 4,4$ Hz), 3,45 – 3,38 (m, 5 H), 3,00 – 2,86 (m, 2 H), 2,57 – 2,50 (m, 2 H), 1,83 – 1,59 (m, 5 H), 1,41 – 1,28 (m, 1 H), 1,19 (t, 2 H, $J = 7,5$ Hz); IR (KBr) 3400 br, 3200 br, 2920, 1610 cm^{-1} ; MS el m/z 470 (M^+); CHN beregnet for $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3 + \text{HCl} + 1,5 \text{H}_2\text{O}$.

10 **Skjema 15**

Syntese av 3-cyanoindol analoger



Eksempel nr. 155 5-benzyloksy-3-cyano-2-(4-benzyloksyfenyl)-1H-indol

I en reaksjonsflaske ble 5-benzyloksy-2-(4-benzyloksyfenyl)-1H-indol nr. 141 (5,90 g, 14,6 mmol) blandet med CH₂Cl₂ (90 ml) og nedkjølt til 0°C (utgangsmaterialet ble ikke fullstendig oppløst i CH₂Cl₂). Ven omfattende omrøring ble en løsning av klorsulfonylisocyanat (2,26 g, 16,0 mmol) i CH₂Cl₂ (25 ml) tilsatt dråpevis over en periode på 45 min. Reaksjonen ble kjørt ved 0°C i 2 t. mens detektering med TLC for dannelsen av uoppløselig N-klorsulfonylamid mellomprodukt. Etter denne perioden ble Et₃N (1,47 g, 14,6 ml) i CH₂Cl₂ (25 ml) dråpevis tilsatt over 45 min. ved 0°C. Den uoppløselige resten ble oppløselig i reaksjonsoppløsningsmiddel i det Et₃N tilsetningen nærmest var fullført. Reaksjonen ble fortsatt i ytterligere i 1 t. ved 0°C og 2 t. ved rt. Progresjon av reaksjonen kunne bli observert ved dannelse av uoppløselig faststoff av produktet når reaksjonstiden forløp. Løsningsmidlet ble strippet ned, og faststoffresten ble rensset ved triturering med metanol for å tilveiebringe (4,0 g, 63,8%). Smp = 238 - 242°C; ¹H NMR (DMSO) 12,31 (s, 1 H), 7,88 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 7,48 (d, 4 H, J = 7,25 Hz), 7,55 – 7,30 (m, 7 H), 7,23 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 7,14 (d, 1 H, J = 2,4 Hz), 6,97 (dd, 1 H, J = 2,2 Hz, 8,8 Hz), 5,20 (s, 2 H), 5,17 (s, 2 H); MS el m/z 430 (M+).

Eksempel nr. 156 4-(2-kloretoksy)benzylbromid

Til 4-(2-kloretoksy)benzylalkohol CAS nr. [111728-87-1] (6,4 g, 34,31 mmol) i doksan (100 ml) ved 0°C ble det sakte tilsatt tionylbromid (7,13 g, 34,31 mmol). Reaksjonen ble kjørt ved 0°C etter 5 min. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med eter (200 ml) og vasket med H₂O (1,30 ml) og deretter NaHCO₃ (2 x 25 ml) og saltvann (30 ml). Det organiske ekstraktet ble tørket over MgSO₄ og konsentrert. Råproduktet ble rensset ved silika gel kromatografi (15% EtOAc/heks) for å tilveiebringe 5,0 g (58%) av ønsket produkt. Smø = 64-66°C; ¹H NMR (DMSO) 7,37 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 6,93 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 4,68 (s, 2 H), 4,24 (t, 2 H, J = 5,05 Hz), 3,93 (t, 2 H, J = 5,27 Hz); MS el m/z 248 (M+).

Eksempel nr. 157 benzyloksy-2-(4-benzyloksyfenyl)-1-[4-(2-kloretoksy)-benzyl]-3-cyano-1H-indol

I en reaksjonsflaske ble 3-cyanoindol utgangsmateriale nr. 155 (2,86 g, 6,64 mmol) løst opp i DMF (25 ml) ved 0°C, og det ble sakte tilsatt NaH (191,2 mg, 8 mmol). Reaksjonen ble omrørt ved 0°C i 20 min. I en separat reaksjonsflaske inneholdende 4-(2-kloretoksy)benzylbromid nr. 156 (1,81 g, 7,28 mmol) i DMF (15 ml) ved 0°C ble ovennevnte indolanionløsning tatt opp med sprøyte, sakte tilsatt. Reaksjonen ble omrørt ved 0°C i 20 min. og fremmet til rt i 1 t. Reaksjonen ble stoppet med noen få dråper H₂O. Reaksjonsblandingne ble fordelt mellom EtOAc (2 x 100 ml) og H₂O (80 ml). Det organiske ekstraktet ble vasket med saltvann (80 ml), tørket over MgSO₄ og konsentrert. Råproduktet ble rensset ved triturering med eter for å tilveiebringe produktet som et hvitt faststoff (2,80 g, 70,4%). Smp = 160-162°C; ¹H NMR (DMSO) 7,53 – 7,28 (m, 13 H), 7,23 (m, 3 H), 6,97 (dd, 1 H, J = 2,4 Hz, 9,0 Hz), 6,86 – 6,78 (m, 4 H), 5,37 (s, 2 H), 5,18 (s, 4 H), 4,15 (t, 2 H, J = 4,8 Hz), 3,87 (t, 2 H, J = 5,3 Hz); MS el m/z 598 (M+).

Eksempel nr. 158 og 159

Substitusjon av klorgruppen med piperidin og heksametylenamin ble utført analogt med prosedyren beskrevet i metode 6 ved anvendelse av nr. 157 som et utgangsmateriale.

Eksempel nr. 158 5-benzyloksy-2-(4-benzyloksyfenyl)-3-cyano-1-[4-(2-piperidin-1-yl-etoksy)-benzyl]-1H-indol

Smp = 148 - 150°C; ¹H NMR (MSO) 7,54 – 7,30 (m, 13 H), 7,25 – 7,18 (m, 3 H), 6,98 (dd, 1 H, J = 2,4 Hz, 9,0 Hz), 6,84 – 6,74 (m, 4 H), 5,35 (s, 2 H), 5,17 (s, 4 H), 3,94 (t, 2 H, 5,9 Hz), 2,55 (t, 2 H, 5,7 Hz), 2,35 (bs, 4 H), 1,50 – 1,40 (m, 4 H), 1,38 – 1,25 (m, 2 H); IR 3400, 2910 2250, 1250 cm⁻¹; MS FAB 648 [M+H]⁺.

Eksempel nr. 159 5-benzyloksy-2-(4-benzyloksyfenyl)-3-cyano-1-[4-(2-azepan-1-yletoksy)-benzyl]-1H-indol

¹H NMR (DMSO) 8,60 (br s, 1 H), 7,80 – 7,28 (m, 12 H), 7,25 – 7,16 (m, 3 H), 6,97 (dd, 1 H, J = 2,4 Hz, 9,0 Hz), 6,88 – 6,75 (m, 4 H), 5,35 (s, 2 H), 5,17 (s, 4 H), 3,92

(t, 2 H, J = 6,2 Hz), 3,08 – 3,00 (m, 2 H), 2,77 (t, 2 H, J = 5,9 Hz), 2,63 (t, 4 H, J = 4,8 Hz), 1,78 – 1,68 (m, 2 H), 1,60 – 1,40 (m, 4 H); MS el m/z (M+).

Eksemplene nr. 138 og nr. 139

Benzyletere ble fjernet ved hydrogenoverføring ved anvendelse av 1,4-cykloheksadien og 10% Pd/C som beskrevet i metode 7. Forbindelser ble omdannet til deres respektive hydrokloridsalter som beskrevet i metode 8.

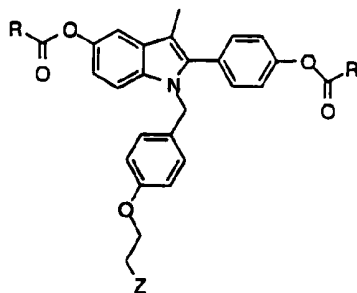
Eksempel nr. 138 5-hydroksy-2-(4-hydroksyfenyl)-1-[4-(2-piperidin-1-yletoksy)-benzyl]-1H-indol-3-karbonitril (HCl)

Smp = 173 – 175°C; ¹H NMR (DMSO) 10,40 (s, 1 H), 0,12 (s, 1 H), 9,40 (s, 1 H), 7,38 (m, 2 H), 7,30 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 7,02 – 6,90 (m, 3 H), 6,88 (s, 4 H), 6,75 (dd, 1 H, J = 2,4 Hz, 9 Hz), 5,33 (s, 2 H), 4,30 (t, 2 H, J = 4,8 Hz), 3,51 – 3,38 (m, 4 H), 2,92 (m, 2 H), 1,85 – 1,73 (m, 4 H), 1,68 – 1,59 (m, 1 H), 1,26 – 1,21 (m, 1 H); IR 3400, 2200, 1250 cm⁻¹; MS el m/z 467 (M+); CHN beregnet for C₂₉H₂₉N₃O₃ + 1,0 HCl + 1,0 H₂O.

Eksempel nr. 139 1-[4-(2-azepan-1-yl-etoksy)-benzyl]-5-hydroksy-2-(4-hydroksyfenyl)-1H-indol-3-karbonitril (HCl)

Smp = 160 - 163°C; ¹H NMR (DMSO) 10,22 (s, 1 H), 10,08 (s, 1 H), 9,35 (s, 1 H), 7,40 – 7,37 (m, 2 H), 7,30 (d, 1 H, 8,8 Hz), 7,0 – 6,90 (m, 3 H), 6,87 (s, 4 H), 6,74 (dd, 1 H, J = 2,41 Hz, 9 Hz), 5,33 (s, 2 H), 4,27 (t, 2 H, J = 5,0 Hz), 3,50 – 3,30 (m, 4 H), 3,20 (m, 2 H), 1,85 – 1,70 (m, 4 H), 1,65 – 1,50 (m, 4 H); IR 3300, 2200, 1250 cm⁻¹; MS el m/z 481 (M+); CHN beregnet for C₃₀H₃₁N₃O₃ + 1 HCl + 1 H₂O.

Estere av indol nr. 97 og 98



Tabell 9

Eksempel nr.	R	Z
Nr. 160	Et	
Nr. 161	t-Bu	
Nr. 162	t-Bu	

Metode 9

Eksempel nr. 162 di-pivalatester av 2-(4-hydroksyfenyl)-3-metyl-1-[4]-2-piperidin-1-yletoksy)-benzyl]-1H-indol-5-ol

Eksempel nr. 97 fri base ble anvendt som utgangsmateriale i denne syntesen. Nr. 97 (1,0 g, 2,5 mmol) i 20 ml CH₂Cl₂ ble behandlet med diisopropyletylamin (0,7 g, 6,3 mmol) og katalytisk DMAP. Reaksjonen ble avkjølt til 0°C og behandlet med pivaloylchlorid (0,7 ml, 5,6 mmol) og latt komme til rt og omrørt over natt. Reaksjonen ble opparbeidet ved fortynning med CH₂Cl₂ og vasket med vann og saltvann. Etter tørking over MgSO₄ ble løsningen konsentrert og kromatografert på silika gel (MeOH/CH₂Cl₂, 1:19) for å tilveiebringe det ønskete mateialet som et oransjefarvet skum (1,08 g). Dette materialet ble deretter tatt opp i 15 ml etylacetat og behandlet med 2,5 ml av en 1 M HCl/Et₂O løsning. Heksan ble tilsatt helt til løsningen ble sløret. Produktet presipiterte ut som HCl saltet. Dette materialet ble omkrystallisert fra etylacetat/heksan for tilveiebringning av 0,42 g ren nr. 162; Smp = 182 - 185°C; CHN beregnet for C₃₉H₄₈N₂O₅ + HCl + 0,25 H₂O.

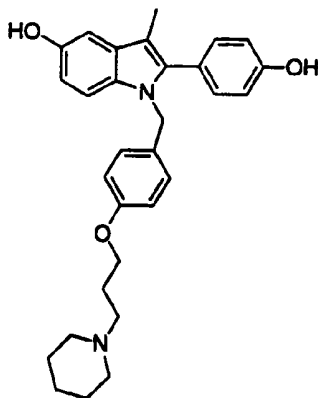
Eksempel nr. 160 di-propionat av 1-[4-(2-azepan-1-yletoksy)-benzyl]-2-(4-hydroksyfenyl)-3-metyl-1H-indol-5-ol HCl

Forbindelsen ble analogt fremstilt som eksempel nr. 162 med unntakelse av at anvendt utgangsmateriale var eksempel nr. 98 og acyleringsmidlet som ble anvendt, var prionylklorid. Smp = 170,5 - 172°C CHN beregnet for $C_{36}H_{42}N_2O_5 + HCl + 0,75 H_2O$; MS FAB 605 (M+Na)+.

Eksempel nr. 161 di-pivalat av 1-[4-(2-azepan-1-yletoksy)-benzyl]-2-(4-hydroksyfenyl)-3-metyl-1H-indol-5-ol (HCl)

Forbindelsen ble fremstilt analogt med eksempel nr. 162 med unntakelse av at utgangsmaterialet som ble anvendt, var eksempel nr. 98: Smp = 143 - 151°C; CHN beregnet for $C_{40}H_{50}N_2O_5 + HCl + 0,75 H_2O$.

Eksperimentelt for eksempel nr. 166

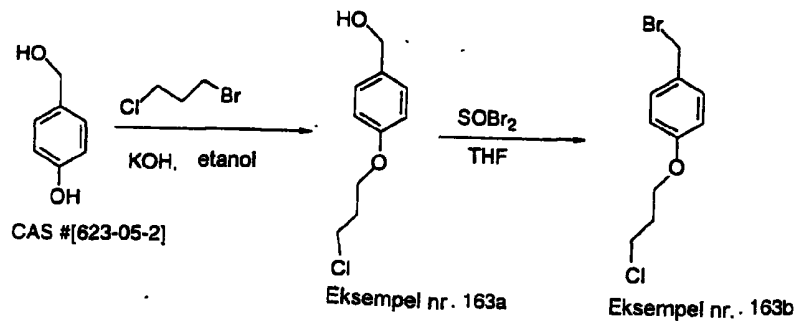


Skjema 16

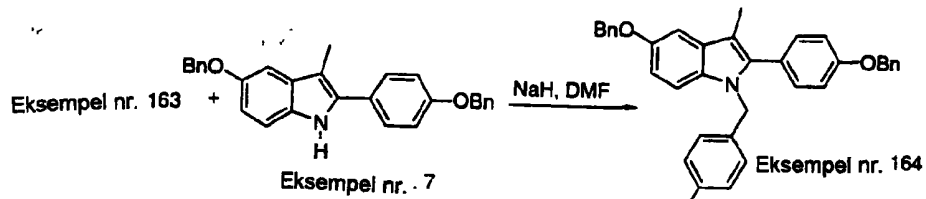
Syntese av nr. 166

5

10

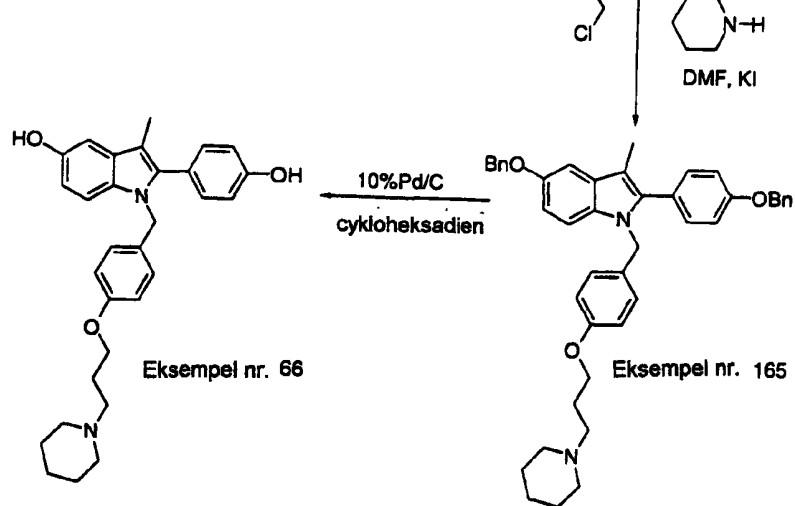


15



20

25



30

35

40

EKSEMPEL Nr. 166**2-(4-hydroksyfenyl)-3-metyl-1-[4-[3-(piperidin-1-yl)-propoksy]-benzyl]-1H-indol-5-ol**

Tittelforbindelsen ble fremstilt ifølge skjema 16 og trinnene angitt nedenfor:

5

Metode 11**Eksempel nr. 163a 4-(3-klorpropoksy)-benzylalkohol**

En løsning av 4-hydroksybenzylalkohol CAS nr. [623-05-2] (10 g, 80,5 mmol) i etanol (70 ml) ble behandlet med 1,3 bromklorpropan (16,0 g, 100 mmol) og kaliumhydroksid (5,0 g, 89 mmol) ble tilbakestrømmet i 2 timer. Løsningen ble avkjølt og filtrert, og deretter ble filtratet konsentrert. Konsentratet ble tatt opp i eter og vasket med vann, saltvann og tørket over magnesiumsulfat. Materialet ble kromatografert på silika gel ved anvendelse av etylacetat/heksaner (3:7) for å tilveiebringe 11,6 g av produktet som et hvitt faststoff; Smp = 65°C. ¹H NMR (DMSO) 7,21 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 6,88 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 5,03 (t, 1 H, J = 5,7 Hz), 4,40 (d, 2 H, J = 5,5 Hz), 4,05 (t, 2 H, J = 6,1 Hz), 3,77 (t, 2 H, J = 6,4 Hz); MS el m/z 200.

Metode 12**Eksempel nr. 163b 4-(3-klorpropoksy)-benzylbromid**

En løsning bestående av 4-(3-klorpropoksy)-benzylalkohol nr. 162 (10,6 g, 52,8 mmol) i dioksan (0,125 l) ble avkjølt til 0°C og behandlet ved dråpevis tilsetning av tionylbromid (12,0 g, 58,9 mmol). Etter 10 minutter var reaksjonen fullført. Dioksan ble fortynnet med etyleter og vasket med vann, saltvann og deretter tørket over MgSO₄. Materialet ble konsentrert ned for å tilveiebringe 15 g av en olje: ¹H NMR (DMSO) 7,36 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 6,92 (d, 2 H, J = 8,6 Hz), 4,68 (s, 2 H), 4,08 (t, 2 H, J = 5,9 Hz), 3,77 (t, 2 H, J = 6,4 Hz); MS (FAB) 266 (M+H⁺).

Metode 13**Eksempel nr. 164 5-benzyloksi-2-(4-benzyloksyfenyl)-1-[4-(3-klorpropoksy)-benzyl]-3-metyl-1H-Indol**

En løsning bestående av 5-benzyloksi-2-(4-benzyloksyfenyl)-3-metyl-1H-indol nr. 7 (6,5 g, 15,5 mmol) i DMF (60 ml) ble avkjølt til 0°C og behandlet ved tilsetning

30

av natriumhydrid (0,68 g, 17,0 mmol) og omrørt i 20 minutter. En løsning av 4-(3-klorpropoksy)-benzylbromid nr. 163 i DMF (10ml) ble deretter sakte tilsatt.

Reaksjonen ble brakt til rt og omrørt i 2 timer. Reaksjonen ble helt i vann og ekstrahert med etylacetat. Etylacetat ble vasket med vann, saltvann og tørket over magnisiumsulfat og konsentrert. Konsentratet ble behandlet med metanol, og 5 g av ønsket produkt presipiterte som et hvitt faststoff med et smeltepunkt på 130-132°C.

Metode 14

Eksempel nr. 165 5-benzyloksi-2-(4-benzyloksyfenyl)-1-[4-(3-piperidin-1-ylpropoksy)-benzyl]-3-metyl-1H-indol

En løsning av 5-benzyloksi-2-(4-benzyloksyfenyl)-1-[4-(3-klorpropoksy)-benzyl]-3-metyl-1H-indol nr. 164 (3 g, 5,1 mmol), kaliumjodid (2,5 g, 15,3 mmol) og piperidin (3,0 ml, 30,6 mmol) ble oppvarmet i DMF (30 ml) ved 100°C i 18 timer. Reaksjonen ble opparbeidet ved å helle den i vann og ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble vasket med vann, saltvann og tørket over magnesiiumsulfat. Løsningen ble konsentrert til en olje, og produktet ble presipitert ut ved tilsetning av metanol. Produktet ble oppnådd som et hvitt faststoff: Smp = 104-106°C. ¹H NMR (DMSO) 7,47 (d, 4 H, J = 7,5 Hz), 7,38 (t, 4 H, J = 7,9 Hz), 7,36 – 7,30 (m, 1 H), 7,28 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 7,19 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 7,12 – 7,10 (m, 4 H), 6,80 (dd, 1 H, J = 8,8, 2,0 Hz), 6,72 (s, 4 H), 5,14 (m, 6 H), 2,14 (s, 3 H), 1,78 – 1,75 (m, 2 H), 1,47 – 1,42 (m, 4 H), 1,40 – 1,31 (m, 2 H); MS el m/z 650.

Metode 15

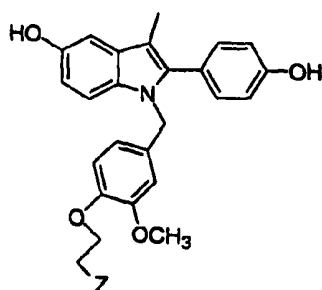
Eksempel nr. 166 2-(4-hydroksyfenyl)-3-metyl-1-[4-(3-(piperidin-1-yl)propoksy)-benzyl]-1H-indol-5-ol

En løsning av 5-benzyloksi-2-(4-benzyloksyfenyl)-1-[4-(3-piperidin-1-ylpropoksy)-benzyl]-3-metyl-1H-indol nr. 165 (2,35 g) i tetrahydrofuran (25 ml) og etanol (25 ml) ble tilsatt til 2,3 g 10% palladium på karbon. Cykoheksadien (10 ml) ble tilsatt, og reaksjonen omrørt ved romtemperatur i 18 timer. Katalysatoren ble filtrert gjennom celitt, og reaksjonsblandingen ble konsentrert og kromatografert på silika gel ved anvendelse av diklormetan/metanol (4:1) for å eluere produktet (0,8 g) som et hvitt skum; Smp = 125 - 130°C; ¹H NMR (DMSO) 9,68 (s, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 7,15 (d, 2 H, J = 8,6 Hz), 7,05 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 6,85 (d, 2 H, J = 8,6 Hz),

6,80 (d, 1 H, $J = 2,4$ Hz), 6,74 (d, 4 H, $J = 2,6$ Hz), 6,57 (dd, 1 H, $J = 8,6, 2,2$ Hz), 5,09 (s, 2 H), 3,88 (t, 2 H, $J = 6,4$ Hz), 3,60 – 3,15 (m, 2 H), 2,62 – 2,38 (m, 4 H), 2,09 (s, 3 H), 1,92 – 1,78 (m, 2 H), 1,55 – 1,43 (m, 4 H), 1,42 – 1,30 (m, 2 H); IR (KBr) 3400 (br), 2900, 1620, 1515 cm^{-1} ; MS el m/z 470.

5

Syntese av nr. 167 og nr. 168



10

15

Tabell 10

20

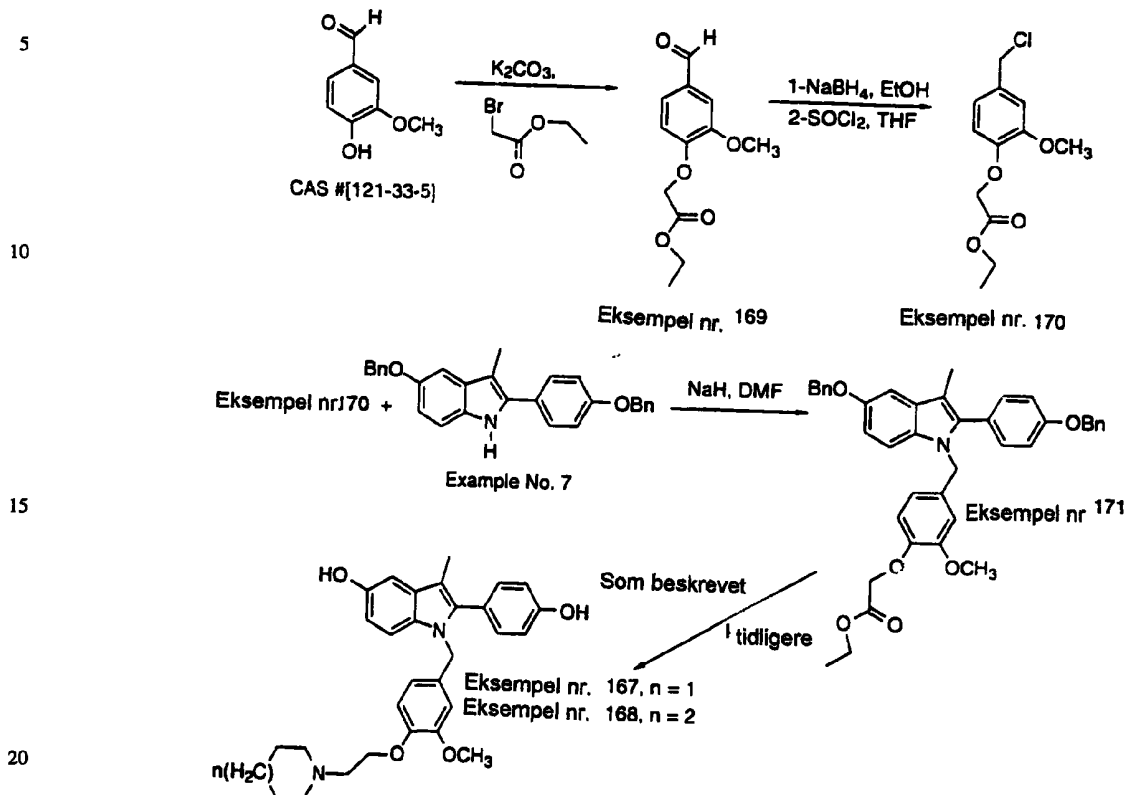
Eksempel nr.	Z
Nr. 167	
Nr. 168	

25

30

Skjema 17

Synteseskjema for eksemplene nr. 167 og nr. 168

**Syntese av eksempel nr. 167****2-(4-hydrokfenyl)-1-[3-metoksy-4-(2-piperidin-1-yletoksi)-benzyl]-3-metyl-1H-indol-5-ol****Eksempel nr. 169 4-formyl-2-metoksyfenoksy)eddiksyreetylester**

En flaske inneholdende vanilin (20 g, 0,13 mol), etylbromacetat (28,4 g, 0,17 mol) og kaliumkarbonat (32,7 g, 0,24 mol) og aceton 200 ble oppvarmet til tilbakeløp i 3 timer. Reaksjonen ble brakt til rt. Acetonen ble strippet ut og resten fordelt mellom vann og etylacetat. Etylacetatet ble vasket med saltvann og tørket

over magnesiumsulfat. Det organiske laget ble konsentrert og faststoffet trituret med heksaner for tilveiebringning av 28,4 gram av eksempel nr. 169.

Smp = 56 - 59°C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 9,83 (s, 1 H), 7,50 (dd, 1 H, $J = 2,9$ Hz, 8,3 Hz), 7,42 (d, 1 H, $J = 1,7$ Hz), 7,07 (d, 1 H, $J = 8,4$ Hz), 4,91 (s, 2 H), 4,16 (q, 2 H, $J =$
5 7,2 Hz), 3,84 (s, 3 H), 1,20 (s, 3 H, $J = 7,1$ Hz); MS el m/z 238 (M+); CHN beregnet for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_5$.

Eksempel nr. 170 **(4-klormetyl-2-metoksyfenoksy(-eddiksyreetyl)ester**

En løsning av eksempel nr. 169 (28,8 g, 0,119 mol) i 600 ml EtOH/HF (1:1)
10 ble behandlet med natriumborhydrid (2,25 g, 0,06 mol) ved 0°C og omrørt i 45 minutter. Løsningsmidlene ble avdampet, og reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat og vasket med 1 N HCl løsning. Produktet oppnådd på denne måten (14,2 g, 0,059 mol) som en olje ble løst opp i 140 ml THF og avkjølt til 0°C. Denne løsningen ble deretter behandlet ved dråpevis tilsetning av tionylklorid (7,38 g, 0,062
15 mol) ved 0°C. Etter 1 time ble reaksjonen helt i 400 ml vann og ekstrahert med eter. Eterlaget ble vasket med en natriumbikarbonatløsning og tørket over magnesiumsulfat. Dette ble konsentrert og kromatografert ved silika gel kromatografi ved anvendelse av acetat/hexaner (1:9). Produktet ble oppnådd som 10,5 g av et hvitt faststoff. Smp = 64 - 66°C. $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 7,06 (d, 1 H, $J = 2,0$ GHz), 6,91
20 (dd, 1 H, $J = 2,0$ Hz, 2,2 Hz), 6,83 (d, 1 H, $J = 2,1$ Hz), 4,75 (s, 2 H), 4,70 (s, 2 H), 4,13 (t, 2 H, $J = 7,2$ Hz), 3,77 (s, 3 H), 1,19 (t, 3 H, $J = 7,1$ Hz); MS el m/z 258 (M+); CHN beregnet for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ClO}_4$.

Eksempel nr. 171 **(2-metoksy-4-[5-benzyloksi-2-(4-benzyloksyfenyl)-3-metyllindol-1-ylmetyl]-fenoksy)-eddiksyreetyl ester**

Alkylering av indol nr. 7 ble utført øsom tidligere beskrevet i metode nr. 3 ved anvendelse av eksempel nr. 170 som elektrofil.

Smp = 120 - 123°C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 7,48 - 7,20 (m, 13 H), 7,18 - 7,10 (m, 3 H), 5,80 (dd, 1 H, $J = 2,5$ Hz, 8,8 Hz), 6,64 (d, 1 H, $J = 8,4$ Hz), 6,52 (d, 1 H, $J = 2,9$
30 Hz), 6,24 (dd, 1 H, $J = 1,9$ Hz, 8,1 Hz), 5,13 (s, 4 H), 5,10 (s, 2 H), 4,61 (s, 2 H), 4,10 (q, 2 H, $J = 7,0$ Hz), 3,59 (s, 3 H), 2,15 (s, 3 H), 1,15 (t, 3 H, $J = 7,0$ Hz); MS el m/z 641 (M+).

Eksempel nr. 172 3-{2-metoksy-4-[5-benzylloksy-2-(4-benzylloksyfenyl)-3-metylindol-1-ylmetyl]-fenoksy}-etanol

Reduksjon av ester nr. 171 ble utført som tidligere beskrevet i metode 4.

Smp = 86 - 90°C; ¹H NMR (DMSO) 7,48 – 7,20 (m, 13 H), 7,18 – 7,10 (m, 3 H),
 5 6,80 (dd, 1 H, J = 2,5 Hz, 8,8 Hz), 6,64 (d, 1 H, J = 8,4 Hz), 6,52 (d, 1 H, J = 2,0
 Hz), 6,24 (dd, 1 H, J = 5,5 Hz), 3,83 (t, 2 H, J = 5,1 Hz), 3,63 (q, 2 H, J = 5,3 Hz),
 3,56 (s, 3 H), 2,15 (s, 3H); MS el m/z 599 (M+).

Eksempel nr. 173 5-benzylloksy-2-(4-benzylloksyfenyl)-1-[3-metoksy-4-(2-brometoksy)-benzyl]-3-metyl-1H-indol

Omdanning av alkoholen i eksempel nr. 172 til bromid ble utført analogt som beskrevet i metode 5.

Smp = 150 - 152°C; ¹H NMR (DMSO) 7,48 – 7,20 (m, 13 H), 7,18 – 7,10 (m, 3 H),
 6,80 (dd, 1 H, J = 2,5 Hz, 8,8 Hz), 6,64 (d, 1 H, J = 8,4 Hz), 6,52 (d, 1 H, J = 2,0
 15 Hz), 6,24 (dd, 1 H, J = 1,9 Hz, 8,1 Hz), 5,13 (s, 4 H), 5,10 (s, 2 H), 4,15 (t, 2 H, J =
 5,3 Hz), 3,70 (t, 2 H, J = 5,7 Hz), 3,58 (s, 3 H), 2,15 (s, 3 H); MS el m/z 661 (M+).

Eksempel nr. 174 5-benzylloksy-2-(4-benzylloksyfenyl)-3-metyl-1-[3-metoksy-4-(2-piperidin-1-yletoksy)-benzyl]-1H-indol

20 Substitusjon av bromidet med piperidin ble utført som tidligere beskrevet i metode 6.

¹H NMR (DMSO) 7,48 – 7,20 (m, 13 H), 7,18 – 7,10 (m, 3 H), 6,80 (dd, 1 H, J =
 2,5 Hz, 8,8 Hz), 6,64 (d, 1 H, J = 8,4 Hz), 6,52 (d, 1 H, J = 2,0 Hz), 6,24 (dd, 1 H, J
 = 1,9 Hz, 8,1 Hz), 5,13 (s, 4 H), 5,10 (s, 2 H), 3,90 (t, 2 H, J = 5,7 Hz), 3,55 (s, 3
 25 H), 2,62 – 2,50 (bs, 2 H), 2,45 – 2,30 (bs, 4 H), 2,15 (s, 3 H), 1,50 – 1,40 (m, 4 H),
 1,40 – 1,35 (m, 2 H); MS FAB m/z 667 (M+H+).

Eksempel nr. 175 5-benzylloksy-2-(4-benzylloksyfenyl)-3-metyl-1-[2-metoksy-4-(2-azepan-1-yletoksy)-benzyl]-1H-indol

30 Reaksjonen ble utført nøyaktig som for nr. 174 med unntakelse av at heksametylenamin ble anvendt for å erstatte bromid med piperidin.

Skum; ¹H NMR (DMSO) 7,48 – 7,20 (m, 13 H), 7,18 – 7,10 (m, 3 H), 6,80 (dd, 1 H,
 J = 2,5 Hz, 8,8 Hz), 6,64 (d, 1 H, J = 8,4 Hz), 6,52 (d, 1 H, J = 2,0 Hz), 6,24 (dd, 1

H, J = 1,9 Hz, 8,1 Hz), 5,13 (s, 4 H), 5,10 (s, 2 H), 3,90 (t, 2 H, J = 5,7 Hz), 3,55 (s, 3 H), 2,85 – 2,70 (bs, 2 H), 2,70 – 2,55 (s, 4 H), 2,10 (s, 3 H), 1,60 – 1,15 (m, 8 H); MS FAB m/z 681 (M+H+).

5 **Eksempel nr. 167 2-(4-hydroksyfenyl)-1-[3-metoksy-4-(2-piperidin-1-yletoksy)-benzyl]-3-metyl-1H-indol-5-ol**

Forbindelsen nr. 173 ble hydrogenert ved overføringshydrogenering som tidligere beskrevet i metode 7. Forbindelsen ble isolert som hydrokloridsaltet ved oppløsning i eter og behandling med 1,2 ekvivalenter 1 N eter/HCl løsning (dette er en variasjon av metode 8).

10 Smp = 123 - 127°C; ¹H NMR (DMSO) 10,20 (bs, 1 H), 9,72 (s, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 7,17 (d, 2 H, J = 8,6 Hz), 7,11 (d, 1 H, J ? 8,8 Hz), 6,87 (d, 2 H, J = 8,6 Hz), 6,79 (m, 2 H), 6,57 (dd, 1 H, J ? 2,4 Hz, 8,8 Hz), 6,55 (d, 1 H, J = 1,7 Hz), 6,33 (dd, 1 H, J = 1,7 Hz, 8,1 Hz), 5,11 (s, 2 H), 4,23 (t, 2 H, J = 4,8 Hz), 3,60 (s, 3 H), 3,45 (m, 2 H), 3,35 (m, 2 H), 2,95 (m, 2 H), 2,10 (s, 3 H), 1,70 (m, 5 H), 1,35 (m, 1 H); IR 15
3500, 1500, 1275 cm⁻¹; MS (+) FAB m/z 487 (M+H)⁺; CHN beregnet for C₃₀H₃₄N₂O₄ + 1 HCl + 1,0 H₂O.

20 **Eksempel nr. 168 2-(4-hydroksyfenyl)-1-[3-metoksy-4-(2-azepan-1-yletoksy)-benzyl]-3-metyl-1H-indol-5-ol**

Fremstilt på samme måte som beskrevet i eksempel nr. 167.

Smp = 142 - 146°C; ¹H NMR (DMSO) 10,36 (s, 1 H), 9,72 (s, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 7,18 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 7,11 (d, 1 H, J = 8,6 Hz), 6,87 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 6,82 (d, 1 H, J = 8,1 Hz), 6,79 (d, 1 H, J = 2,3 Hz), 6,57 (dd, 1 H, J = 2,2 Hz, 8,6 Hz), 25 6,55 (d, 1 H, J = 1,8 Hz), 6,33 (dd, 1 H, J = 1,5 Hz, 8,1 Hz), 5,11 (s, 2 H), 4,24 (t, 2 H, J = 4,6 Hz), 3,60 (s, 3 H), 3,40 (m, 4 H), 3,20 (m, 2 H), 2,10 (s, 3 H), 1,75 (m, 4 H), 1,55 (m, 4 H); IR (KBr) 3300, 1500, 1270, 1200 cm⁻¹; MS (+) FAB m/z 501 (M+H)⁺; CHN beregnet for C₃₁H₃₀N₂O₄ + 1,0 HCl + 0,12 CH₃OH.

Biologiske data

Metode 16

***In vitro* østrogenreseptorbindingsanalyse**

5 **Reseptorpreparering**

CHO celler som overtrykker østrogenreseptoren, ble dyrket i 150 mm² skåler i DMEM + 10% dekstran belagt trekull, strippet fetalt bovint serum. Platene ble vasket to ganger med PBS og en gang med 10 mM Tris-HCl, pH 7,4, 1 mM EDTA. Cellene ble høstet ved skraping av overflaten og deretter ble cellesuspensjonen plassert på 10 is. Cellene ble brutt opp med en håndholdt motorisert vevsmaler ved anvendelse av to, 10-sekunder lange utbrudd. Råpreparatet ble sentrifugert ved 12.000 g i 20 minutter etterfulgt av en 60 minutter lang spinning ved 100.000 g for å danne en ribosomfri cytosol. Cytosolen ble deretter frosset og lagret ved -80°C. Proteinkonsentrasjonen av cytosolen ble vurdert ved anvendelse av BCA analyse 15 med referansestandardprotein.

Betingelser for bindingsanalyse

Konkurreringsanalyse ble utført i en 96-brønn plate (polystyren*) som binder <2,0% av totalt tilført [³H]-17β-østradiol og hvert datapunkt ble samlet i triplikat. 20 100 µg/100 µl av reseptorpreparatet ble alikvotet pr. brønn. En metningsdose på 2,5 nM [³H]17β-østradiol + kompetitor (eller buffer) i et µl volum ble tilsatt i preliminær konkurranse når 100x og 500x konkurrent ble vurdert, og bare 0,8 nM [³H] 17β-østradiol ble anvendt. Skålen ble inkubert ved romtemperatur i 2,5 t. Etter endt inkubasjonsperiode ble 150 µl is-kald dekstranbelagt trekull (5% aktivert trekull belagt 25 med 0,05% 69K dekstran) tilsatt til hver brønn, og platen ble øyeblikkelig sentrifugert ved 99 g i 5 minutter ved 4°C. 200 µl av supernatantløsningen ble deretter fjernet for scintillasjonstilling. Prøvene ble opptelt til 2% eller 10 minutter, avhengig hva som 30 skjedde først. På grunn av at polystyren absorberer en liten mengde av [³H] 17β-østradiol, ble brønner inneholdende radioaktivitet og cytosol, men ikke bearbeidet med trekull innbefattet til kvantitative mengder tilgjengelig isotop. Videre ble celler inneholdende radioaktivitet, men ikke cytosol, bearbeidet med trekull for å vurdere ikke-fjernbar DPM av [³H] 17β-østradiol. Corning nr. 25880-96, 96-brønn plater ble anvendt på grunn av at de har vist at de binder den minste mengden østradiol.

Analyse av resultatene

Tellinger pr. minutt (CMP) av radioaktiviteten ble automatisk omdannet til desintegrert pr. minutt (DMP) av Beckman LS 7500 Scintillation Counter ved anvendelse av et sett stoppete standarder for å generere et H nr. for hver prøve. For
5 å beregne % østradiolbinding i nærvær av 100 eller 500 ganger konkurrent, ble følgende formel anvendt:

$$\left(\frac{\text{DPM prøve} - \text{DPM ikke fjernet av trekull}}{\text{DPM østradiol} - \text{DPM ikke fjernet av trekull}} \right) \times 100\% = \% \text{ av østradiobinding.}$$

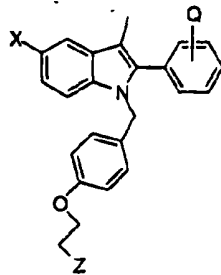
10

For dannelse av IC50 kurver, er % binding plottet vs forbindelse. IC50 ble dannet for forbindelser som viser >30% konkurransen ved 500x konsentrasjon av konkurrent. For en beskrivelse av disse metodene, se Hulme, E.C. utg. 1992. Respetor-Ligand Interactions; A practical Approach. IRL Press, New York (se
15 spesielt kapittel 8).

Tabell 11

Østrogenreseptorbinding

5
















10

15

Eksempel nr.	X	Q	Z	Reseptorbinding IC50's uM
Nr. 85	H	H		0.45
Nr. 86	H	4'-OH		0.12
Nr. 87	OH	H		0.030
Nr. 88	OMe	4'-OH		0.35
Nr. 89	OH	4'-OMe		0.30
Nr. 90	OMe	4'-OMe		0.60
Nr. 91	OMe	4'-OMe		0.52
Nr. 92	OH	4'-OEt		0.062

35

Tabell 11 (fortsettelse)

Eksempel nr.	X	Q	Z	Reseptorbinding
				IC50's uM
Nr. 93	OH	4'-OEt		0.090
Nr. 94	F	4'-OH		0.20
Nr. 97	OH	4'-OH		0.060
Nr. 98	OH	4'-OH		0.050
Nr. 99	OH	4'-OH		0.03
Nr. 100	OH	4'-OH		0.06
Nr. 101	OH	4'-OH		0.04
Nr. 102	OH	4'-OH		0.08
Nr. 103	OH	4'-OH		0.2
Nr. 104	OH	4'-OH		0.1
Nr. 105	OH	4'-OH		0.028
Nr. 106	OH	4'-OH		0.1
Nr. 107	OH	4'-OH		0.06

5

10

15

20



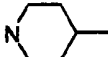

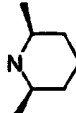
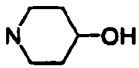






25

30














35

40

Tabell 11 (fortsettelse)

Eksempel nr.	X	Q	Z	Reseptorbinding IC ₅₀ 's μ M
Nr. 108	OH	4'-OH		0.02
Nr. 109	OH	4'-OH		0.17
Nr. 110	OH	4'-OH		0.037
Nr. 111	OH	4'-OH		0.15
Nr. 112	OH	4'-OH		0.07
Nr. 113	OH	4'-OH		0.047
Nr. 114	OH	4'-OH		0.001
Nr. 115	OH	4'-OH		0.15
Nr. 116	OH	4'-Fl		0.04
Nr. 117	OH	4'-Fl		0.10
Nr. 118	OH	3'-OMe,4'-OH		N/A
Nr. 119	OH	3',4'-OCH ₂ O-		0.070

Tabell 11 (fortsettelse)

Eksempel nr.	X	Q	Z	Reseptorbinding IC ₅₀ 's μ M
Nr. 120	OH	4'-O-iPr		0.10
Nr. 121	OH	4'-O-iPr		0.080
Nr. 122	OH	4'-O-Cp		0.080
Nr. 123	OH	4'-CF ₃		0.17
Nr. 124	OH	4'-CH ₃		0.11
Nr. 125	OH	4'-Cl		0.11
Nr. 126	OH	2',4', Dimetoksy		N/A
Nr. 127	OH	3'-OH		0.019
Nr. 128	OH	3'-OH		0.009
Nr. 129	OH	4'-OH,3'-Fl		0.0055
Nr. 130	OH	4'-OH, 3'-Fl		0.013
Nr. 131	OH	3'-OMe		0.12
Nr. 132	OH	4'-OCF ₃		0.05

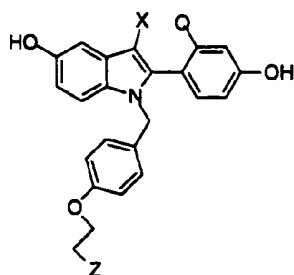
35

40








Tabell 12

Østrogenreseptorbinding

5



10

Eksempel nr.	X	Q	Z	Reseptorbinding IC ₅₀ 's μ M
Nr. 133	Cl	H		0.004
Nr. 134	Cl	H		0.024
Nr. 135	Cl	H		0.029
Nr. 136	Cl	CH ₃		0.013
Nr. 137	Et	H		0.15
Nr. 138	CN	H		0.011
Nr. 139	CN	H		0.023

20

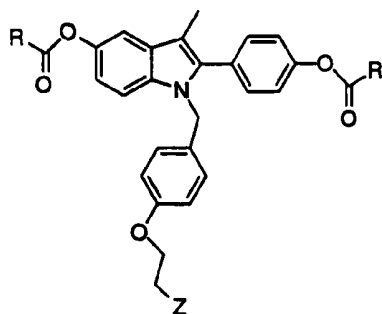
25

30

35

Tabell 12

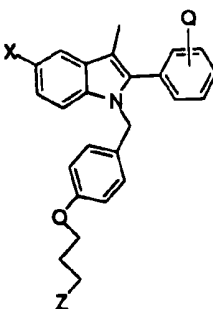
Østrogenreseptorbinding



Eksempel nr.	R	Z	Reseptorbinding IC50's μM
Nr. 160	Et		N/A
Nr. 161	t-Bu		N/A
Nr. 162	t-Bu		Does not Bind

Tabell 14

Østrogenreseptorbinding

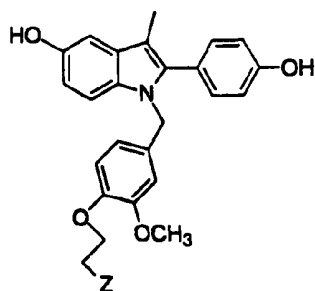


Eksempel nr.	X	Q	Z	Reseptorbinding IC50's μM
Nr. 166	OH	4'-OH		0.099

Tabell 15

Østrogenreseptorbinding

5



10

Eksempel nr.	Z	Reseptorbinding IC ₅₀ 's uM
Nr. 167		0.08
Nr. 168		0.057

15

20 Metode 7

Ishikawa cellealaktisk fosfataseanalyse

Celleopprettholdelse og behandling

Ishikawacellene ble opprettholdt i DMEM/F12 (50%:50%) inneholdende fenolrød + 10% fetalt bovint serum, og mediet ble supplementert med 2 mM
 25 Glutamax, 1% Pen/Strap og 1 mM natriumpyruvat. Fem dager før begynnelsen av hvert eksperiment (behandling av cellene) ble mediet skiftet til fenolrødt-fritt DMEM/F12 + 10% dekstran belagt trekullstrippet serum. Dagen før behandlingen ble cellene høstet ved anvendelse av 0,5% trypsin EDTA, og sådd ut i en tetthet på 5×10^4 celler/brønn i 96-brønn ved skulpturplater. Testforbindelsene ble dosert med 10^6 , 10^7 og 10^8 M i tillegg til 10^{-6} M (forbindelse) + 10^{-9} M 17 β -østradiol for å vurdere
 30 evnen som forbindelsene har til å virke som antiøstrogener. Cellene ble behandlet i 48 t. før analysering. Hver 96-brønn skål inneholdt en 17 β -østradiolkontroll. Prøvepopulasjonen for hver dose var n=8.

Alkalisk fosfataseanalyse:

Etter 48 t. ble mediet sugd ut, og cellene ble vasket tre ganger med fosfatbufret saltvann (PBS). 50 μ l lyseringsbuffer (0,1 M Tris-HCl, pH 9,8, 0,2% Triton X-100) ble tilsatt til hver brønn. Skålene ble plassert ved -80°C i minst 15 minutter. Skålene blir tint ved 37°C etterfulgt av tilsetning av 150 μ l 0,1 M Tris-HCl, pH 9,8, inneholdende 4 mM para-nitrofenylsfosfat (pNPP) til hver brønn (sluttkonsentrasjon, 3 mM pNPP).

Absorbanse og vurderinger av stigning ble utført ved anvendelse av KienticCale Application program (Bio-Tek Instruments, Inc., Winooski, VT). Resultatene blir uttrykt som gjennomsnitt +/- S.D. av raten av enzymreaksjon (stigning) som det ble tatt et gjennomsnitt av over den lineære delen av kinetisk reaksjonskurve (avlesninger av optisk tetthet hvert 5. minutt for 30 minutter lang absorbanseavlesning). Resultater for forbindelsene er oppsummerte som prosent av respons relatert til 1 nM 17 β -østradiol.

Forskjellige forbindelser ble analysert for østrogenaktivitet ifølge alkalisk fosfatase metode og tilsvarende ED50 verdier (95% C.I.) ble beregnet. De fire oppførte angitt nedenfor ble anvendt som referansestandarder:

17 β -østradiol	0,03 nM
17 β -østradiol	1,42 nM
østriol	0,13 nM
østron	0,36 nM

En beskrivelse av disse metodene er angitt i Holinka, C.F., Hata, H., Kuramoto, H, og Gurpide, E. (1986). Effekter av steroidhormoner og antisteroider på alkalisk fosfataseaktivitet i humane endometrie-cancerceller (Ishikawa Line), Cancer Research, 46:2771-2774, og av Littlefield, B.A., Gurpide, E., Markiewicz, L., McKinley, B. og Hochberg, R.B. (1990). En enkel og sensitiv mikrotiterskål østrogenbioanalyse basert på stimulering av alkalisk fosfatase i Ishikawaceller; Østrogen-virkningen av D5 adrenalsteroider. Endocrinology, 6:2757-2762.

Ishikawa alkalisk fosfataseanalyse

<u>Forbindelse</u>	<u>% Aktivering</u>
17 β -østradiol	100% aktivitet
5 tamoksifen	0% aktivitet (45% med 1 nM 17 β -østradiol)
raloksifen	5% aktivitet (5% med 1 nM 17 β -østradiol)
eksempel nr. 98	1% aktivitet (1% med 1 nM 17 β -østradiol)

Metode nr. 18

10

2X VIT ERE infeksjonsanalyse**Celleopprettholdelse og behandling**

15 Kinesisk hamsterovarieceller (CHO) som var blitt stabilt transfektert med human østrogenreseptor, ble opprettholdt i DMEM + 10% fetalt bovint serum (FBS). 48 t. før behandling ble vekstmediet erstattet med DMEM manglende fenolrød + 10% dekstranbelagt trekullstrippet FBS (behandlingsmedium). Cellene ble sådd ut i en tetthet på 5000 celler/brønn i 96-brønn skåler inneholdende 200 μ l medium/brønn.

20 Kalsiumfosfattransfeksjon

Reporter DNA (Promega plasmid pGL2 inneholdende to tandemkopier av vitellogenin ERE foran minimal tymidinkinasepromoter som driver luciferasegenet), ble kombinert med B-galaktosidaseekspressjonsplasmid (pCHI10 (Pharmacia) og bærer DNA (pTZ18U) i følgende forhold:

25

- 10 μ g reporter DNA
- 5 μ g pCHI10DNA
- 5 μ g pTZ18U
- 20 μ g DNA/1 ml av transfeksjonsløsning

30

DNA (20 μ g) ble løst opp i 500 μ l 250 mM sterilt CaCl_2 og dråpevis tilatt til 500 μ l 2 X HeBS (0,28 M NaCl, 50 nM HEPES, 1,5 mM Na_2HPO_4 , pH 7,05) og inkubert ved romtemperatur i 20 minutter. 20 μ l av denne blandingen ble tilsatt til hver brønn

av cellene og forble på cellene i 16 t. Etter denne inkubasjonen ble presipitatet fjernet, og cellene ble vasket med medium. Friskt behandlingsmedium ble erstattet, og cellene ble behandlet med enten bærer, 1 nM 17 β -østradiol, 1 μ M forbindelse, 1 μ M forbindelse eller 1 μ M forbindelse + 1 nM 17 β -østradiol (testet for østrogen-antagonisme). Hver behandlingsbetingelse ble utført på 8 brønner (n=8) som ble inkubert i 24 t. før luciferaseanalysen.

Luciferaseanalyse

Etter 24 t. eksponering for forbindelser ble mediet fjernet, og hver brønn ble vasket 2 x med 125 μ l PBS manglende Mg^{++} og Ca^{++} , Etter fjerning av PBS ble 25 μ l Promega lyseringsbuffer tilsatt til hver brønn og latt stå ved romtemperatur i 15 min., etterfulgt av 15 min. ved $-80^{\circ}C$ og 15 min. ved $37^{\circ}C$. 20 μ av lysatet ble overført til en opaque 96-brønnskål for vurdering av luciferaseaktivitet og gjenværende lysat (5 μ l) ble anvendt for vurdering av B-galaktosidaseaktivitet (normalisere transfeksjon).

Luciferansubstratet (Promega) ble tilsatt i 100 μ l alikvoter til hver brønn automatisk med et luminometer, og produsert lys (relative lysenheter) ble avlest 10 sekunder etter tilsetningen.

Infeksjon luciferaseanalyse (standarder)

<u>Forbindelse</u>	<u>% aktivering</u>
17 β -østradiol	100% aktivitet
østriol	38% aktivitet
tamoksifen	0% aktivitet (10% med 1 nM 17 β -østradiol)
raloksifen	0% aktivitet (0% med 1 nM 17 β -østradiol)

B-galaktosidaseanalyse

Til gjenværende 5 μ l lysat ble 45 μ l PBS tilsatt. Deretter ble 50 μ l Promega B-galaktosidase 2X analysebuffer tilsatt, grundig blandet og inkubert ved $37^{\circ}C$ i 1 time. En skål inneholdende en standardkurve (0,1 til 1,5 millienheter i triplikate) ble satt opp for hver eksperimentelle kjøring. Skålene ble analysert på en molekylær innretning spektrofotometrisk plateavleser ved 410 nm. Optiske tettheter for den ukjente ble

omdannet til millienheter aktivitet ved matematisk ekstrapolasjon fra standardkurven.

Analyse av resultater

5 Luciferansedata ble dannet som relative lysenheter (RLU) akkumulert i løpet av 10 sekunder måling og automatisk overført til en JMP (SAS Inc) fil hvor bakgrunns RLU ble trukket fra. B-galaktosidaverider ble automatisk importert i filen, og disse verdier ble delt inn i RLU for å normalisere dataene. Gjennomsnitt og standardavvik ble bestemt fra en n=8 for hver behandling. Aktiviteten til forbindelsene ble sammen-

10 lignet med 17 β -østradiol for hver plate. Prosentaktivitet ble sammenlignet med 17 β -østradiol og ble beregnet ved anvendelse av formelen $\% = ((\text{østriadiol-kontroll}) / \text{verdi av forbindelse}) \times 100$. Disse teknikkene er beskrevet av Tzukerman, M.T., Esty, A., Santiso-Mere, D., Danielian, P., Parker, M.G. Stein, R.B., Pike, J.W. og McDonnel, D.P. (1994). Transaktiviteringskapasiteten til human østrogenreseptor ble bestemt av

15 både cellulær og promotersammenheng og mediert av to funksjonelt bestemte intramolekulære regioner (se Molecular Endocrinology, 8:21-30).

Tabell 16

Innfeksjon luciferaseaktivitet

20

Eksempel nr.	1 μ M	1 μ M + 17 β -østradiol
Nr. 85	-2	43
Nr. 86	-5	2
Nr. 87	0	0
25 Nr. 88	4	44
Nr. 89	16	18
Nr. 90	3	58
Nr. 91	-3	56
Nr. 92	-4	-2
30 Nr. 93	-3	-2
Nr. 94	-5	15
Nr. 95	-4	-4
Nr. 96	12	8
Nr. 97	-4	-5
35 Nr. 98	5	5
Nr. 99	5	6
Nr. 100	9	10
Nr. 101	14	9
Nr. 102	9	10
40 Nr. 103	13	10
Nr. 104	7	7
Nr. 105	5	5
Nr. 106	10	81

Tabell 16 (fortsettelse)

Infeksjon luciferaseaktivitet

	Eksempel nr.	1 μ M	1 μ M + 17 β - estradiol
5	Nr. 107	-1	54
	Nr. 108	11	10
	Nr. 109	6	5
	Nr. 110	8	10
10	Nr. 111	25	23
	Nr. 112	10	10
	Nr. 113	14	16
	Nr. 114	1	-1
	Nr. 115	11	10
15	Nr. 116	-1	1
	Nr. 117	0	1
	Nr. 118	N/A	N/A
	Nr. 119	-1	-1
	Nr. 120	-1	1
20	Nr. 121	0	1
	Nr. 122	1	5
	Nr. 123	-1	1
	Nr. 124	-2	-2
	Nr. 125	-3	-2
25	Nr. 126	-1	0
	Nr. 127	-3	-4
	Nr. 132	-5	-2
	Nr. 133	7	9
	Nr. 134	9	5
30	Nr. 135	7	3
	Nr. 136	16	10
	Nr. 137	6	8
	Nr. 138	-2	-1
	Nr. 139	-12	-13
35	Nr. 160	N/A	N/A
	Nr. 161	N/A	N/A
	Nr. 162	-14	-13
	Nr. 166	25	23
	Nr. 167	4	10
40	Nr. 168	3	7

Metode nr. 19

Uterotrofisk/antiuterotrofisk bioanalyse i rotter

45 O strogene og anti O strogene egenskaper til forbindelsene ble bestemt i en umoden rotte uterotrofisk analyse (4 dager) (som tidligere beskrevet av L.J. Black og R.L. Goode, Life Sciences, **26**, 1453 (1980)). Umodne Sprague-Dawley rotter (hunnkj O nn, 18 dager gamle) ble testet i grupper p a seks. Dyrene ble behandlet daglig ved ip injeksjon med 10 μ g forbindelse, (100 μ g forbindelse + 1 μ g 17 β -
50 O stradiol) for a unders O ke anti O strogenisitet, og 1 μ g 17 β - O stradiol, med 50% DMSO/50% saltvann som injeksjonsb O rer. P a dag 4 ble dyrene ofret ved CO_2

asfyksikasjon, og deres livmor ble fjernet og strippet for overskudd lipid, eventuelt væske ble fjernet og våtvekt ble bestemt. En liten del av et horn ble inngitt for histologi og gjenværende ble anvendt for å isolere total RNA for å vurdere komplementkomponent 3 gen ekspresjon.

5

Tabell 17

3 dager umoden livmoranalyse i rotter

Eksempel nr.	Livmorvekt mg	Livmorvekt mg	Livmorvekt mg	Livmorvekt mg
	100 µg kmpd	100 µg kmpd + 1 µg 17β-østradiol	1 µg 17β-østradiol	bærer
Tamoksifen	71,4 mg	N/A	98,2 mg	42,7 mg
Nr. 85	41,1 mg	92,4 mg	94,4 mg	26,6 mg
Nr. 94	28,1 mg	93,7 mg	85,5 mg	22,3 mg
Nr. 97	27,4 mg	24,3 mg	63,2 mg	30,7 mg
Nr. 98	29,4 mg	27,9 mg	94,1 mg	35,9 mg
Nr. 100	59,9 mg	68,7 mg	91,9 mg	23,4 mg
Nr. 101	65,1 mg	71,0 mg	113,7 mg	27,7 mg
Nr. 122	46,7 mg	38,7 mg	103,4 mg	30,3 mg
Nr. 123	39,2 mg	61,4 mg	94,4 mg	26,1 mg
Nr. 138	28,4 mg	37,9 mg	93,9 mg	24,6 mg
Nr. 139	30,4 mg	45,0 mg	82,1 mg	20,5 mg
Nr. 168	43,2 mg	81,7 mg	98,9 mg	25,5 mg

Metode nr. 20

10 **6-uker ovarieektromisert rottemodell**

Hunn Spargue Dawley CD rotter, ovx eller narre ovx, ble oppnådd 1 dag etter kirurgi fra Taconic Farm (vektområde 240 – 275 g). De ble huset 3 eller 4 rotter/bur i et rom i et 14/10 (lys/mørke) skjema og gitt mat (Purina 500 rottefôr) og vann ad libitum. Behandling i alle studier begynte en dag etter at dyrene ankom, og ble dosert 15 5 eller 7 dager pr. uke som indikert i 6 uker. En gruppe aldersparrede narreopererte rotter som ikke mottok behandling, virket som en intakt, østrogenappet kontrollgruppe i hver studie. Alle behandlingene ble preparert i 1% tween 80 i normalt saltvann med reduserte konsentrasjoner slik at behandlingsvolumet var 0,1 ml/100 g kroppsvekt. 17-beta østradiol ble løst opp i maisolje (20 µg/ml) og levert subkutant, 20 0,1 ml/rotte. Alle doseringer ble justert i tre ukers intervaller ifølge gruppegjennomsnittlig kroppsvektmålinger.

Fem uker etter initiering av behandling og en uke før avsluttet studie ble hver rotte vurdert for benmineralitetthet (BMD). BMD til proksimal tibiae (PT) og fjerne lumbar vertabrae (L4) ble målt i behøvde rotter ved anvendelse av et dobbelenergi 25 røntgenabsorpsjonsmeter (Eclipse XR-26, Norland Corp. Ft. Atkins. WI). Dobbel-

energi røntgen absorpsjonsmeter (DXA) målinger for hver rotte ble utført som følger: Femten minutter før DXA målingene ble rotten bedøvd med en intraperitoneal injeksjon bestående av 100 mg/kg ketamin (Bristol Laboratories, Syracuse, NY) og 0,75 mg/kg acepromazin (Aveco, Ft. Dogde, IA). Rotten ble plassert på et acryl-bord

5 under DXA skanner vinkelrett på dets vei; lemmer ble dratt ug og sikret med papir-tape til bordoverflaten. Et premilinært skan ble utført ved en skanhastighet på 50 mm/sekund med en skanopløsning på 1,5 mm X 1,5 mm for å bestemme regionen av interesse i PT og L4. "Small subject software" ble anvendt ved en skanhastighet på 10 mm/sekund med oppløsning 0,5 mm X 0,5 mm for endelige

10 BMD målinger. Programvaren muliggjør definering av 1,5 cm vidt område for å dekke totallengden til L4. BMD for respektive seter ble behandlet av programvaren som en funksjon av attenuering av dobbelstråle (46,8 KeV og 80 KeV) røntgenstråler dannet av kilden under individet og detektoren som beveger seg langs det definerte området over individet. Data for BMD verdier (uttrykt i g/cm^2) og individuelle skanninger ble

15 lagret for statistiske analyser. En uke etter BMD vurdering ble rottene ofret ved karbondioksidforgiftning, og blod ble samlet for bestemmelse av kolesterol. Livmoren ble fjernet og veid. Totalt kolesterol blir besemt ved anvendelse av en Boehringer Mannheim Hiachi 911 klinisk analysator ved anvendelse av kolesterol/HP sett. Statistikk ble sammenlignet ved anvendelse av enveis analyse av variant med

20 Dunnet's test.

Tabell 18

6-uker ovarieektomisert rottestudie ifølge eksempel nr. 98

5

Behandling	BMD (mg/cm ²) ^{a,b.}		Kroppsvekt (g) ^{a,c}	Livmorvekt (mg) ^{a,c.}	Kolesterol (mg/dl) ^{a,c.}
	Proksimal Tibia	L ₄			
Studie ^d					
Narre (intakt)	0,211"	0,183'	43,0'	426,4"	71,6"
	±0,003	±0,003	±6,0	±25,0	±5,0
Bærer (ovx)	0,189	0,169	62,7	118,2	87,2
	±0,004	±0,004	±8,2	±7,2	±3,0
Eksempel nr. 98	0,210"				
0,3 mg/kg, p.o.	±0,003	0,173	46,8	149,3	59,0"
		±0,003	±6,6	±4,4	±2,2
Raloksifen					
3 mg/kg, p.o.	0,207"	0,170	25,3"	191,6"	55,0"
	±0,006	±0,003	±5,4	±9,3	±2,4
Østradiol					
2 µg/rotte, s.c.	0,224"	0,169	33,1"	426,0"	95,5
	±0,004	±0,004	±4,9	±18,4	±3,9

^a Gjennomsnitt ± SEM

^b Etter 5 ukers behandling

^c Etter 6 ukers behandling

^d Daglig behandling x7 dager/uke x6 uker

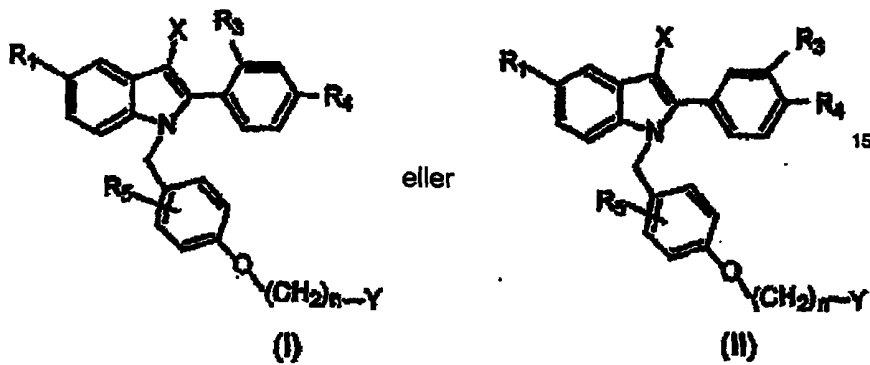
'p <0,05 vs tilsvarende bærer verdi

"p <0,01 vs tilsvarende bærer verdi

10

Patentkrav

1. Farmasøytisk sammensetning, karakterisert ved at den omfatter en eller flere østrogener og en forbindelse med strukturen:



5

hvor;

R_1 er valgt fra H, OH eller C_1 - C_{12} alkylestere (lineære eller forgrenete) derav, halogen, fenyl- C_1 - C_4 alkoksy og C_1 - C_6 -alkoksy;

10 R_3 er valgt fra H, OH, fenyl- C_1 - C_4 -alkoksy, C_1 - C_6 -alkoksy, C_1 - C_6 -alkyl, C_3 - C_7 -cykloalkoksy, CF_3 , halogen og CF_3O ;

R_4 er valgt fra H, OH eller C_1 - C_{12} alkylestere derav, fenyl- C_1 - C_4 -alkoksy, C_1 - C_6 -alkoksy, C_1 - C_6 -alkyl, C_3 - C_7 -cykloalkoksy, CF_3 , halogen og CF_3O ; eller

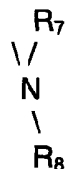
R_3 og R_4 danner sammen C_1 - C_4 -alkylendioksy;

R_5 er H eller C_1 - C_6 -alkoksy;

15 X er valgt fra C_1 - C_6 alkyl, cyano og halogen;

n er 2 eller 3; og

Y er gruppen:



20

25 hvor R_7 og R_8 er uavhengig valgt fra H, C_1 - C_6 alkyl og C_3 - C_7 -cykloalkyl; eller R_7 og R_8 danner sammen en nitrogen-inneholdende ring valgt fra piperidin, azepan, azabicyklo- C_3 - C_{10} -alkan, piperazin, pyrrolidine og azocan, hvor nevnte ring er eventuelt substituert med en eller flere grupper valgt fra hydroksyl og C_1 - C_4 -alkyl eller

et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og en farmasøytisk akseptabel bærer eller eksipient.

2. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1,

5 karakterisert ved at:

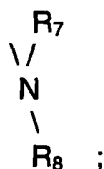
R₁ er valgt fra H, OH eller C₁-C₄ alkylestere derav og halogen;

R₃ er valgt fra H, OH, halogen, C₁-C₆ alkyl og CF₃;

R₄ er valgt fra H, OH eller C₁-C₄ alkylestere derav, halogen, C₁-C₆ alkyl og CF₃; og

10 X er valgt fra C₁-C₆ alkyl, cyano og halogen;

Y er gruppe



15

hvor R₇ og R₈ er uavhengig valgt fra H og C₁-C₆ alkyl eller R₇ og R₈ er koblet sammen som -(CH₂)_p-, hvori p er et tall fra 4 til 6, for å danne en ring, idet ringen er eventuelt substituert men en eller flere grupper valgt fra hydroksyl, og C₁-C₄ alkyl; eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og en farmasøytisk akseptabel bærer eller eksipient.

20

25 3. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1,

karakterisert ved at:

R₁ er OH;

R₃ er valgt fra H, OH, halogen, C₁-C₆ alkyl og CF₃;

R₄ er valgt fra H, OH eller C₁-C₄ alkylestere derav, halogen, C₁-C₆ alkyl og CF₃;

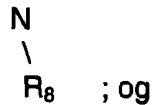
30

X er valgt fra gruppen Cl, CN, og CH₃; og

Y er gruppen



35



5 hvor R_7 og R_8 er koblet sammen som $-(\text{CH}_2)_r$, hvori r er et tall fra 4 til 6, for å danne en ring eventuelt substituert med en eller flere grupper valgt fra hydroksyl og C_1 - C_4 alkyl,; eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og en farmasøytisk akseptabel bærer eller eksipient.

10

4. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1, karakterisert ved at forbindelsen er 5-benzyloksi-2-(4-etoksyfenyl)-3-metyl-1-[4-(2-piperidin-1-yl-etoksy)benzyl]-1H-indol eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

15

5. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1, karakterisert ved at forbindelsen er 3-metyl-2-fenyl-1-(4-(2(piperidin-1-yl)etoksy)benzyl)-1H-indol eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

20

6. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1, karakterisert ved at forbindelsen er 4-{5-fluor-3-metyl-1-[4-(2-piperidin-1-yl-etoksy)-benzyl]-1H-indol-2-yl}-fenol eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

25

7. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1, karakterisert ved at forbindelsen er 1-[4-(2-azepan-1-yl-etoksy)-benzyl]-2-(4-hydroksy-fenyl)-3-metyl-1H-indol-5-ol eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

30

8. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1, karakterisert ved at forbindelsen er 2-(4-hydroksyfenyl)-3-metyl-1-[4-(2-dimetyl amino-1-yl-etoksy)benzyl]-1H-indol-5-ol eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

9. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1,

karakterisert ved at forbindelsen er 2-(4-hydroksyfenyl)-3-metyl-1-[4-(2-dietyl amino-1-yl-etoksy)benzyl]-1H-indol-5-ol eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

5 10. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1,
karakterisert ved at forbindelsen er 2-(4-cyklopentyloksyfenyl)-3-metyl-1-[4-(2-piperidin-1-yl-etoksy)benzyl]-1H-indol-5-ol eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

10 11. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1,
karakterisert ved at forbindelsen er 3-metyl-1-[4-(2-piperidin-1-yl-etoksy)benzyl]-2-(4-trifluormetylphenyl)-1H-indol-5-ol eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

15 12. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1,
karakterisert ved at forbindelsen er 2-(4-hydroksyfenyl)-1-[3-metoksy-4-(2-piperidin-1-yl-etoksy)benzyl]-3-metyl-1H-indol-5-ol eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

20 13. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1,
karakterisert ved at forbindelsen er 2-(4-hydroksyfenyl)-1-[3-metoksy-4-(2-azepan-1-yl-etoksy)benzyl]-3-metyl-1H-indol-5-ol eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

25 14. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1,
karakterisert ved at den er for samtidig, separat eller sekvensiell administrering.

30 15. Farmasøytisk sammensetning ifølge et av kravene 1 til 14,
karakterisert ved at en eller flere østrogener er valgt fra ekvilenin, østradien, etinyløstradiol, 17β-østradiol, 17alfa-dihydroekvilenin, 17β-dihydroekvilenin, menstranol, konjugerte østrogener, østeron, 17alfa-østradiolsulfat, Delta8,9.dehydroøstron, ekvol og enterolakton eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller ester derav.

16. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 15, karakterisert ved at det farmasøytisk akseptable saltet av en eller flere østrogener er et natriumsalt.

5

17. Anvendelse av et østrogen og en forbindelse ifølge Formel I eller II, ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 14, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for fremstilling av et medikament for behandling eller forebygging av bentap i et pattedyr.

10

18. Anvendelse av et østrogen og en forbindelse ifølge Formel I eller II, ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 14, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for fremstilling av et medikament for behandling eller forebygging av menopausale eller postmenopausale lidelser i et pattedyr.

15

19. Anvendelse av et østrogen og en forbindelse ifølge Formel I eller II, ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 14, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for fremstilling av et medikament for behandling eller forebygging av kardiovaskulær sykdom i et pattedyr.

20

20. Anvendelse av et østrogen og en forbindelse ifølge Formel I eller II, ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 14, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for fremstilling av et medikament for behandling eller forebygging av sykdom i et pattedyr som et resultat av proliferasjon eller unormal utvikling, virkning eller vekst av endometrie eller endometrie-lignende vev.

25

21. Anvendelse ifølge krav 20, hvor sykdommen er endometriose.

22. Anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 17 til 21 idet medikamentet er for samtidig, separat eller sekvensiell administrering.

30