

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

299 334

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLŮVÉHO
VLASTNICTVÍ

- (21) Číslo přihlášky: **2000-4254**
(22) Přihlášeno: **11.05.1999**
(30) Právo přednosti: **15.05.1998 US 1998/79561**
(40) Zveřejněno: **12.12.2001**
(Věstník č. 12/2001)
(47) Uděleno: **14.05.2008**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **25.06.2008**
(Věstník č. 26/2008)
(86) PCT číslo: **PCT/US1999/010217**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 1999/059581**

(13) Druh dokumentu: **B6**

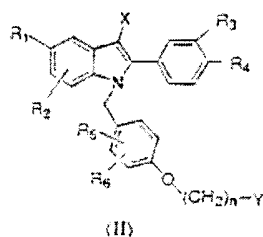
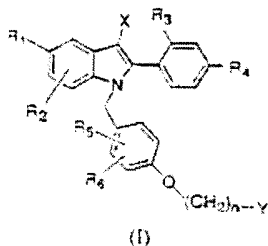
(51) Int. Cl.:
A61K 31/404 (2006.01)
A61K 31/565 (2006.01)
A61P 5/30 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 19/08 (2006.01)
A61P 15/02 (2006.01)

- (56) Relevantní dokumenty:
EP 0802183; EP 0639567; EP 0802184; DE 4426625; WO 95/17383.

- (73) Majitel patentu:
WYETH, Madison, NJ, US
- (72) Původce:
Pickar James Harrison, Springfield, PA, US
Komm Barry Samuel, Havertown, PA, US
- (74) Zástupce:
KOREJZOVÁ & SPOL., v.o.s., JUDr. Zdeňka
Korejzová, advokátka, Korunní 104/E, Praha 10, 10100

- (54) Název vynálezu:
Farmaceutický prostředek

- (57) Anotace:
Farmaceutický prostředek obsahuje alespoň jeden estrogen a 2-fenyl-1-[4-(2-aminoethoxy)-benzyl]-indolové sloučeniny obecného vzorce I nebo II, které jsou vhodné jako estrogenní látky.



CZ 299334 B6

Farmaceutický prostředekOblast techniky

5

Vynález se týká použití nových 2-fenyl-1-[4-(2-aminoethoxy)benzyl]-indolových sloučenin jako výhodných estrogenních činidel v kombinaci s estrogeny, a farmaceutických přípravků a postupů léčby těmito sloučeninami.

10

Dosavadní stav techniky

Jde především o hormonální substituční terapii k prevenci úbytku kostní tkáně u žen v postmenopauze. Běžným postupem je substituční terapie estrogeny ve formě přípravků obsahujících estron, estriol, ethynylestradiol, 17- β -estradiol, esterifikované estrogeny nebo přirozené konjugované estrogeny (tj. Premarin[®] – konjugované estrogeny fi Wyeth-Ayerst) nebo syntetické estrogeny. U některých pacientů je tato terapie kontraindikovaná pro proliferativní účinky samostatně podávaných estrogenů (estrogenů, které se nepodávají v kombinaci s progestiny) na děložní tkáň. Tato proliferace je spojená s častějším výskytem endometriózy a/nebo rakoviny endometria. Účinek samostatně podávaných estrogenů na prsní tkáň není zcela prokázán, ale je možný. Je tedy evidentní potřeba podání estrogenů, které mají požadovaný pozitivní vliv na kostní tkáň při minimalizaci proliferativních účinků na děložní a prsní tkáň. Některé nesteroidní antiestrogeny ovlivňují kostní tkáň nejen u ovariektomizovaných pokusných krys, ale i léčených pacientů. Tamoxifen (Novadex[®] – genericky tamoxifen citrát, fi. Zeneca Pharmaceuticals, Wilmington, Delaware) se například používá k paliativní léčbě rakoviny prsu a byl popsán jeho estrogenní agonistický účinek na lidskou kostní tkáň. Je nutno připomenout, že byl pozorován i částečný agonistický účinek Tamoxifenu na děložní tkáň. Je popsán účinek Raloxifenu (benzothiofenového antiestrogenu), který vede ke stimulaci růstu děložní thiofenového antiestrogenu), který vede ke stimulaci růstu děložní tkáně menšího rozsahu než Taloxifenu u ovariektomizované krys, při stejném účinku na kostní tkáň. Odkazujeme na rozbor tkáňově selektivních estrogenů uveřejněném v článku „Tissue-Selective Action of Estrogen Analogs“ (Bone sv. 17, č. 4, říjen 1995, 181S – 190S.

35

Použití indolů jako antagonistů estrogenu je popsáno Von Angererem v Chemical Abstracts, sv. 99, č. 7 (1983), článek č. 53886u, dále v J. Med. Chem. 1990, 33, 2635–2640; J. Med. Chem. 1987, 30, 131–136 a dále v Ger. Offen., DE 3821148 A1 891228 a WO 96/03375.

40

Tyto sloučeniny jsou strukturálně podobné sloučeninám podle současného vynálezu, ale funkčně rozdílné, neboť sloučeniny obsahující zásaditý amin neobsahují fenylovou skupinu, který upevňuje vedlejší řetěz.

45

Příhláška WO A95/17383 (Kara Bio AB) popisuje indolové antiestrogeny s dlouhými přímými řetězci. Mezi další přihlášky patří WO A93/10741, která popisuje 5-hydroxyindoly s velkým množstvím postranních řetězců. Mezinárodní přihláška WO 93/23374 (Otsuka Pharmaceuticals, Japonsko) popisuje sloučeniny, které jsou strukturálně podobné sloučeninám podle současného vynálezu, kromě sloučeniny, ve které R₃ v obecném vzorci I a II podle současného vynálezu je thioalkyl. Odkaz také nezahrnuje takové sloučeniny, které mají řetězec z indolového dusíku mající stejnou strukturu jako sloučeniny podle současného vynálezu.

50

Ve svém článku „Postmenopausal Hormone replacement therapy with estrogen periodically supplemented with antiestrogen“ (Am. J. Obstet. Gynecol., sv. 140, č. 7, 1981, str. 878–792) popisuje Kauppila a spol. studii postmenopauzální sedmítýdenní terapie estrogeny, a následně desetidenní terapií antiestrogenem clomifen–citrátem.

V dalším článku „Comparison of Megestrol Acetate a Clomiphene Citrate as Supplemental Medication in Postmenopausal Oestrogen Replacement Therapy (Arch. Gynecol. (1983), 234:49–58) popisuje Kauppila a spol. kombinovanou terapii žen po menopauze buď megestrol-acetátem nebo klomifencitrátem.

5

V patentu US 4 894 373 (Young) se vysvětluje použití antiestrogenů, včetně klomifenu a jeho izomerů, citrátů a derivátů, bez přítomnosti estrogenu k léčbě menopauzálních symptomů a k léčbě nebo prevenci osteoporózy. US 5 552 401 (Cillinan a spol.) popisuje benzothiofenové sloučeniny v léčbě různých lékařských indikací spojených s postmenopauzálním syndromem, fibroidním onemocněním dělohy, endometriózou a proliferací aortálních hladkých svalových buněk. Tyto sloučeniny se použili ve farmaceutických přípravcích které obsahovaly estrogen nebo progestin.

10

Patent US 5 646 137 a US 5 591 753 (obě vydané Black et al.) obsahuje popis léčby osteoporózy přípravky obsahující arylbenzothiofenové sloučeniny raloxefinového typu ve spojení s progestinem (medroxyprogesteronem, norethindronem nebo norethynodrelem) nebo jejich farmakologicky vhodných solí.

15

Patent US 5 550 107 (Labrie) předkládá vynález zahrnujícího léčbu prsního nebo endometriálního karcinomu společně s minimálně s jednou sloučeninou vybrané ze skupiny androgenů, progestinů, s minimálně jedním inhibítorem tvorby steroidních pohlavních hormonů, především 17- β -hydroxysteroiddehydrogenázy a aromatázové aktivity, s minimálně jedním inhibítorem sekrece prolaktinu, jedním inhibítorem vylučování růstového hormonu a s jedním inhibítorem vylučování ACTH.

20

25

Patent US 5 672 609 (Bryant a spol.) popisuje pyridinové sloučeniny vhodné k léčbě postmenopauzálního syndromu a přípravky obsahující estrogen nebo progestin.

Patent US 5 534 527 (Black a spol.) vysvětluje použití arylbenzothiofenů a estrogenů k léčbě řídnutí kostní tkáně.

30

Podstata vynálezu

Podstata vynálezu tvoří farmaceutické přípravky a postupy jejich užití, včetně sloučenin obecného vzorce I a II ve spojení s estrogeny, především v kombinaci s jedním nebo více farmaceuticky vhodnými nosiči a pomocnými látkami.

35

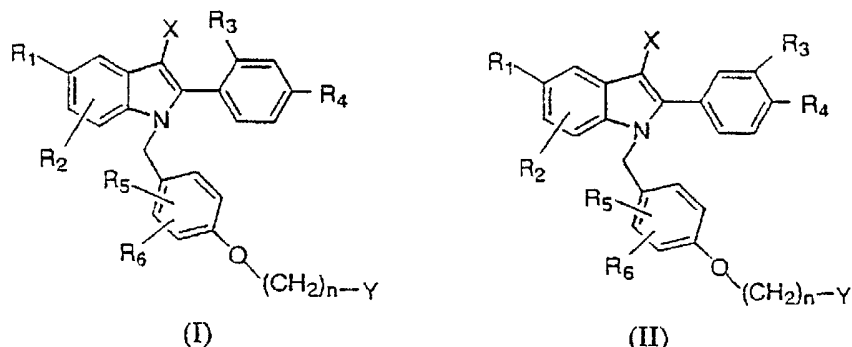
Přípravky podle současného vynálezu lze podat pro léčbu postmenopauzálního syndromu u žen, včetně perimenopauzálních a postmenopauzálních symptomů. Současné přípravky a postupy léčby lze použít ke zmenšení nežádoucích vedlejších účinků terapie estrogeny a lze je použít ke zmenšení množství estrogenů požadovaného v určitém terapeutickém postupu.

40

Sloučeniny podle obecného vzorce I a II jsou agonisté/antagonisté estrogenu vhodné k léčbě onemocnění spojených s nedostatkem estrogenu popsanych v EP-A-0802183 (vydané 22. října 1997). Sloučeniny jsou schopné působit antagonisty proti 17- β -estradiolu, přičemž způsobují malou stimulaci dělohy, pokud jsou podávány samostatně.

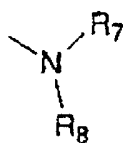
45

Podstata vynálezu se týká použití sloučeniny obecného vzorce I nebo II v kombinaci s jedním nebo více estrogenu. Jde o tyto obecné vzorce I a II:



kde:

- 5 R_1 označuje vodík, hydroxyskupinu, přímý nebo větvený řetězec C_1-C_{12} esterů nebo přímý nebo větvený řetězec C_1-C_{12} alkyletherů, halogeny nebo C_1-C_4 halogenované ethery včetně trifluormethyletheru a trichlormethyletheru,
- 10 R_2, R_3, R_4, R_5 a R_6 jsou nezávisle vodík, hydroxyskupina nebo přímý nebo větvený řetězec C_1-C_{12} esterů nebo přímý nebo větvený řetězec C_1-C_{12} alkyletherů, halogeny nebo C_1-C_4 halogenované ethery včetně trifluormethyletheru a trichlormethyletheru, kyanoskupina, přímý nebo větvený řetězec C_1-C_6 alkylu nebo trifluormethyl, za předpokladu, že R_1 je vodík a R_2 není hydroxyskupina,
- 15 X označuje vodík, C_1-C_6 alkyl, kyanoskupinu, nitroskupinu, trifluormethyl, halogen,
- n je 2 nebo 3,
- 20 Y nezávisle označuje:
- a) skupinu:



- 25 kde R_7 a R_8 nezávisle označují vodík C_1-C_6 alkyl nebo fenylyl popřípadě substituovaný kyanoskupinou, přímý nebo větvený řetězec C_1-C_6 alkylu, přímý nebo větvený řetězec C_1-C_6 alkoxy, halogen, hydroxyskupinu $-CF_3$ nebo $-OCF_3$,

- 30 nebo R_7 a R_8 jsou vzájemně spojeny jako $-(CH_2)_p$, kde p znamená celé číslo od 2 do 6, především 4 až 6. Takto připravený kruh je popřípadě substituován jedním až třemi substituenty – například C_1-C_3 alkylem, trifluormethylem, halogenem, vodíkem, fenolem, nitroskupinou a nebo kyanoskupinou.

- 35 b) pětičlenný nasycený, nenasycený nebo částečně nenasycený heterocyklus, obsahující maximálně dva heteroatomy ($-O-$, $-NH-$, $-N(C_1-C_4 \text{ alkyl})-$, $-N=$ a $-S(O)_m-$, kde m znamená celé číslo od 0 do 2), popřípadě substituovaný jedním až třemi substituenty, kterými mohou nezávisle být hydroxyl, halogen, C_1-C_4 alkyl, trihalogenmethyl, C_1-C_4 alkoxy, trihalogenmethoxy, C_1-C_4 acyloxy, C_1-C_4 alkylthio, C_1-C_4 alkylsulfanyl, C_1-C_4 alkylsulfonyl, hydroxy(C_1-C_4)alkyl,

$-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CN}$, $-\text{CONHR}_1$, $-\text{NH}_2$, $\text{C}_1\text{--C}_4$ alkylamino, $\text{di}(\text{C}_1\text{--C}_4)$ alkylamino, $-\text{NHSO}_2\text{R}_1$, NHCOR_1 , $-\text{NO}_2$ a fenyl popřípadě substituovaný jedním až třemi $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ alkyly, kde R_1 je shora definován nebo je $\text{C}_1\text{--C}_6$ alkyl,

5 c) šestičlenný nasycený, nenasycený nebo částečně nenasycený heterocyklus obsahující maximálně dva heteroatomy ($-\text{O}-$, $-\text{NH}-$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{--C}_4 \text{ alkyl})-$, $-\text{N}=\text{}$ a $-\text{S}(\text{O})_m-$, kde m znamená celé číslo od 0 do 2), popřípadě substituovaný jedním až třemi substituenty, kterými mohou nezávisle být hydroxyl, halogen, $\text{C}_1\text{--C}_4$ alkyl, trihalogenmethyl, $\text{C}_1\text{--C}_4$ alkoxy, trihalogenmethoxy, $\text{C}_1\text{--C}_4$ acyloxy, $\text{C}_1\text{--C}_4$ alkylthio, $\text{C}_1\text{--C}_4$ alkylsulfinyl, $\text{C}_1\text{--C}_4$ alkylsulfonyl, hydroxy($\text{C}_1\text{--C}_4$)alkyl, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CN}$, $-\text{CONHR}_1$, $-\text{NH}_2$, $\text{C}_1\text{--C}_4$ alkylamino, $\text{di}(\text{C}_1\text{--C}_4)$ alkylamino, $-\text{NHSO}_2\text{R}_1$, NHCOR_1 , $-\text{NO}_2$ a fenyl popřípadě substituovaný jedním až třemi $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ alkyly,

10 d) sedmičlenný nasycený, nenasycený nebo částečně nenasycený heterocyklus obsahující maximálně dva heteroatomy ($-\text{O}-$, $-\text{NH}-$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{--C}_4 \text{ alkyl})-$, $-\text{N}=\text{}$ a $-\text{S}(\text{O})_m-$, kde m znamená celé číslo od 0 do 2), popřípadě substituovaný jedním až třemi substituenty, kterými mohou nezávisle být hydroxyl, halogen, $\text{C}_1\text{--C}_4$ alkyl, trihalogenmethyl, $\text{C}_1\text{--C}_4$ alkoxy, trihalogenmethoxy, $\text{C}_1\text{--C}_4$ acyloxy, $\text{C}_1\text{--C}_4$ alkylthio, $\text{C}_1\text{--C}_4$ alkylsulfinyl, $\text{C}_1\text{--C}_4$ alkylsulfonyl, hydroxy($\text{C}_1\text{--C}_4$)alkyl, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CN}$, $-\text{CONHR}_1$, $-\text{NH}_2$, $\text{C}_1\text{--C}_4$ alkylamino, $\text{di}(\text{C}_1\text{--C}_4)$ alkylamino, $-\text{NHSO}_2\text{R}_1$, NHCOR_1 , $-\text{NO}_2$ a fenyl popřípadě substituovaný jedním až třemi $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ alkyly,

15 e) c) bicyklický heterocyklus obsahující 6–12 uhlíkových atomů, přemostěný nebo kondenzovaný a obsahující maximálně dva heteroatomy ($-\text{O}-$, $-\text{NH}-$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{--C}_4 \text{ alkyl})-$ a $-\text{S}(\text{O})_m-$, kde m znamená celé číslo od 0 do 2), popřípadě substituovaný jedním až třemi substituenty, kterými mohou nezávisle být vodík, hydroxyl, halogen, $\text{C}_1\text{--C}_4$ alkyl, trihalogenmethyl, $\text{C}_1\text{--C}_4$ alkoxy, trihalogenmethoxy, $\text{C}_1\text{--C}_4$ acyloxy, $\text{C}_1\text{--C}_4$ alkylthio, $\text{C}_1\text{--C}_4$ alkylsulfinyl, $\text{C}_1\text{--C}_4$ alkylsulfonyl, hydroxy($\text{C}_1\text{--C}_4$)alkyl, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CN}$, $-\text{CONHR}_1$, $-\text{NH}_2$, $\text{C}_1\text{--C}_4$ alkylamino, $\text{di}(\text{C}_1\text{--C}_4)$ alkylamino, $-\text{NHSO}_2\text{R}_1$, NHCOR_1 , $-\text{NO}_2$ a fenyl popřípadě substituovaný jedním až třemi $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ alkyly, a jejich farmaceuticky vhodné soli.

20 Vhodnějšími přípravky obsahujícími sloučeninu podle současného vynálezu jsou přípravky obsahující spolu s jedním nebo více farmaceutickými nosiči nebo pomocnými látkami:

a) jeden nebo více estrogenů a

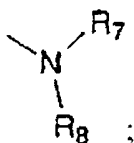
25 b) jednu nebo více sloučenin obecného vzorce I nebo II kde:

R_1 označuje vodík, hydroxyskupinu nebo $\text{C}_1\text{--C}_{12}$ estery nebo $\text{C}_1\text{--C}_{12}$ alkyletery, halogen,

30 R_2 , R_3 , R_4 , R_5 a R_6 označuje vodík, hydroxyskupinu nebo $\text{C}_1\text{--C}_{12}$ estery nebo $\text{C}_1\text{--C}_{12}$ alkyletery, halogen, kyanoskupinu, $\text{C}_1\text{--C}_6$ alkyl nebo trihalogenmethyl, především trifluormethyl, za předpokladu, že R_1 je vodík a R_2 není hydroxyskupina,

X označuje vodík, $\text{C}_1\text{--C}_6$ alkyl, kyanoskupinu, nitroskupinu, trifluormethyl, halogen,

45 Y je skupina



kde:

5 R_7 a R_8 označuje nezávisle vodík, C_1 – C_4 alkyl nebo jsou sloučené v $(CH_2)_p$ –, kde p znamená celé číslo od 2 do 6, za vzniku kruhu, který je popřípadě substituován maximálně třemi substituenty (vodík, hydroxyl, halogen, C_1 – C_4 alkyl, trihalogenmethyl, C_1 – C_4 alkoxy, trihalogenmethoxy, C_1 – C_4 alkylthio, C_1 – C_4 alkylsulfinyl, C_1 – C_4 alkylsulfonyl, hydroxy(C_1 – C_4)alkyl, $-CO_2H$, $-CN$, $-CONH(C_1$ – C_4)alkyl, $-NH_2$, C_1 – C_4 alkylamino, di(C_1 – C_4)alkylamino, $NHSO_2(C_1$ – C_4)alkyl, $-NHCO(C_1$ – C_4)alkyl a $-NO_2$;

10 a jejich farmaceuticky vhodné soli.

Kruhem, který se připraví spojením R_7 a R_8 , mohou být aziridinový, azetidinový, pyrrolidinový, piperidinový, hexamethylenaminový nebo heptamethylenaminový cyklus.

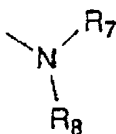
15 Nejvhodnější sloučeninou podle současného vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce I a II, kde:

R_1 je hydroxy skupina,

20 R_2 – R_6 jsou shora definovány,

X označuje chlor, NO_2 , CN , CF_3 nebo CH_3 a

Y je skupina:



25

a R_7 a R_8 jsou společně spojeny jako $-(CH_2)_r$ –, kde r znamená celé číslo od 4 do 6, za vzniku kruhu popřípadě substituovaného maximálně třemi substituenty (vodík, hydroxyl, halogen, C_1 – C_4 alkyl, trihalogenmethyl, C_1 – C_4 alkoxy, trihalogenmethoxy, C_1 – C_4 alkylthio, C_1 – C_4 alkylsulfinyl, C_1 – C_4 alkylsulfonyl, hydroxy(C_1 – C_4)alkyl, $-CO_2H$, $-CN$, $-CONH(C_1$ – C_4 alkyl), $-NH_2$, C_1 – C_4 alkylaminoskupinu, di- $(C_1$ – C_4 alkylaminoskupinu, $-NHSO_2C_1$ – C_4 alkyl, $-NHCOC_1$ – C_4 alkyl a $-NO_2$,

30

jakož i farmaceuticky přijatelné soli těchto látek.

35 V dalším provedení vynálezu mohou symboly R_7 a R_8 tvořit skupinu $-(CH_2)_p$ –, kde p znamená celé číslo 2 až 6, s výhodou 4 až 6, takto vzniklý kruh je popřípadě substituován 1 až 3 substituenty ze skupiny C_1 – C_3 alkyl, trifluormethyl, atom halogenu, fenyl, nitroskupina a kyanoskupina.

40 Vynález rovněž zahrnuje sulfáty, sulfamáty a sulfátové estery, vytvořené na fenolových skupinách. Sulfáty je možno připravit reakcí s oxidem sírovým v přítomnosti aminu, jako pyridinu, trimethylaminu, triethylaminu a podobně. Sulfamáty je možno připravit reakcí se sulfamoylchloridem, příslušně substituovaným aminoskupinou nebo alkylaminoskupinami. Estery se připravují reakcí volného fenolu s alkansulfonylchloridem v přítomnosti báze, například pyridinu.

45 Vynález zahrnuje také farmaceuticky přijatelné soli, vytvořené jako adiční soli s anorganickými nebo organickými kyselinami. Z anorganických kyselin může jít o kyselinu chlorovodíkovou, bromovodíkovou, jodovodíkovou, sírovou, fosforečnou nebo dusičnou, z organických kyselin je možno použít kyseliny octovou, propionovou, citronovou, jablečnou, maleinovou, vinnou, ftalovou, jantarovou, methansulfonovou, toluensulfonovou, naftalen-sulfonovou kyselinu, kamfor-

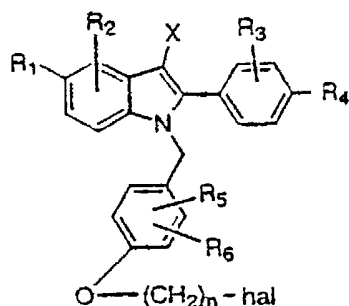
sulfonovou a benzensulfonovou kyselinou. Je známo, že sloučeniny obsahující zásaditý dusík, mohou tvořit komplex s mnoha různými kyselinami (protickými a neprotickými). Obvykle preferujeme sloučeninu podle současného vynálezu ve formě adiční soli s kyselinou.

- 5 Vynález se týká i kvarterních amoniových solí sloučenin podle současného vynálezu, které lze připravit reakcí nukleofilních aminů vedlejšího řetězce s vhodnými reakčními alkylačními činidly (alkylhalogenidem nebo benzyhalogenidem).

Sloučeniny podle současného vynálezu se připraví podle jedné z následujících možností:

10

- a) reakcí sloučeniny vzorce



kde n , R_1 – R_6 a X jsou shora definované zbytky a hal je chlór nebo bróm,

15

se sloučeninou vzorce:



kde R_7 a R_8 jsou shora definované zbytky,

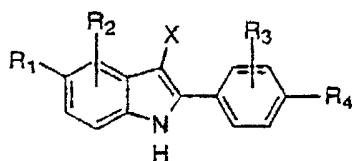
20

za vzniku a odpovídajících sloučenin vzorce I nebo II;

nebo

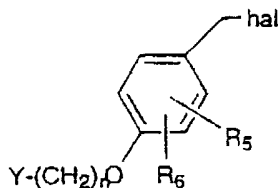
25

- b) reakcí sloučeniny vzorce



kde R_1 – R_4 a X jsou shora definované,

za přítomnosti báze (hydridu sodného) se sloučeninou vzorce:



30

kde n , R_5 , R_6 a Y jsou shora definované a hal znamená halogen (chlór nebo bróm),

za vzniku odpovídající sloučeniny obecného vzorce I.

Během přípravy lze jakoukoli reakční substituční skupinu chránit a následně ji odstranit;

lze také přeměnit fenolovou skupinu na fosfát, sulfát, sulfamát nebo ester sulfátu;

5

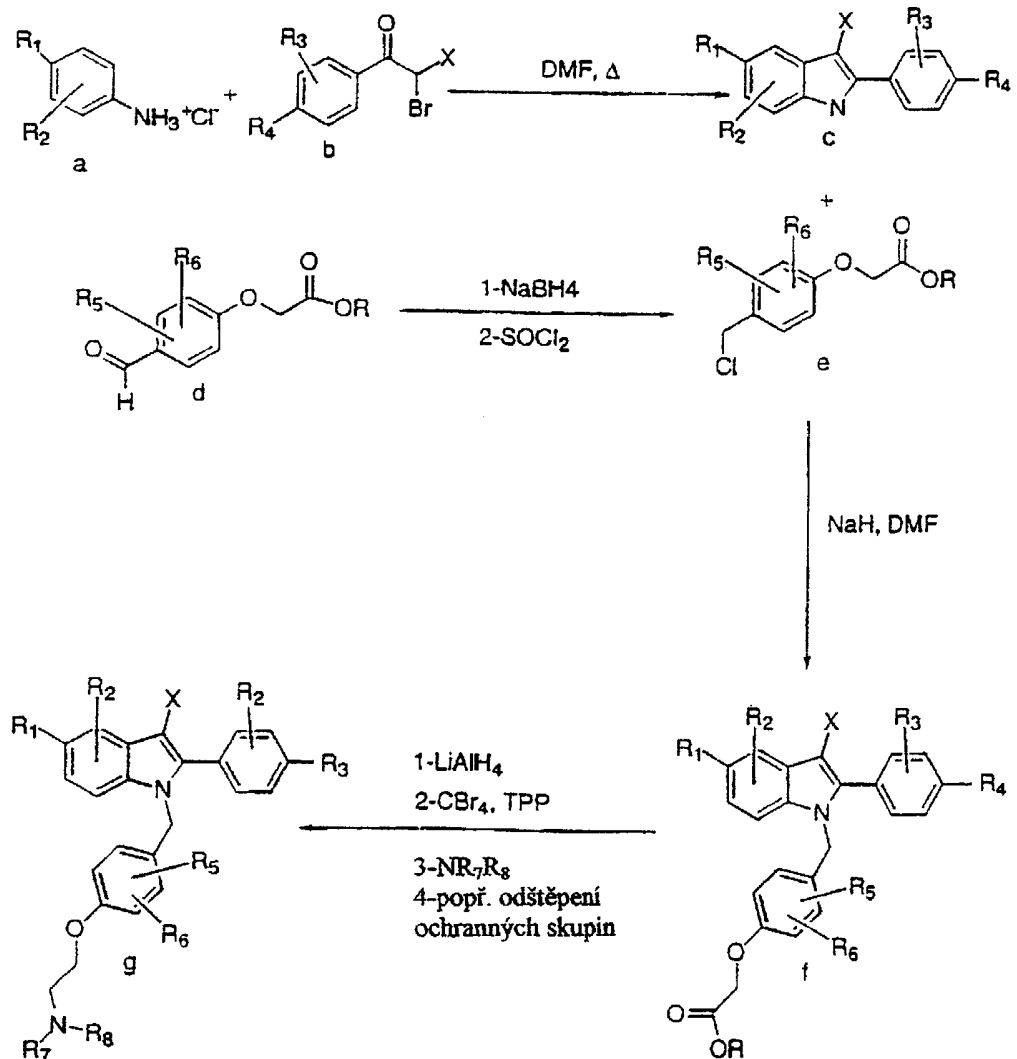
dále lze přeměnit sloučeninu obecného vzorce I nebo II na farmaceuticky vhodné soli.

Postupy přípravy

10

Sloučeniny podle současného vynálezu lze připravit podle obecného schématu 1:

Schéma 1



15

Počáteční syntéza indolu zahrnuje zahřívání vhodně substituovaného alfa-bromketonu (b) s požadovaným anilinem v dimethylformamidu za vzniku indolu (c). Produkt se alkyluje benzylchloridem (e) za vzniku substituovaného indolu (f). Benzylchlorid (e) lze přímo připravit z aldehydu (d) ve dvou uvedených krocích. Produkt (g) lze připravit z (f) redukcí na ester, konverzí alkoholu na bromid, nahrazením bromidu požadovaným aminem ve vhodném rozpouštědle (tetrahydrofuranu nebo dimethylformamidu) a konečně eventuálním odstraněním ochranných skupin. Odstranění ochranných skupin je nutné pokud R1 nebo R2 nebo oba zbytky jsou chráně-

20

ný fenol. Preferovanou ochrannou skupinou je benzylová skupina, kterou lze vhodně odstranit několika vhodnými postupy, především hydrogenolýzou.

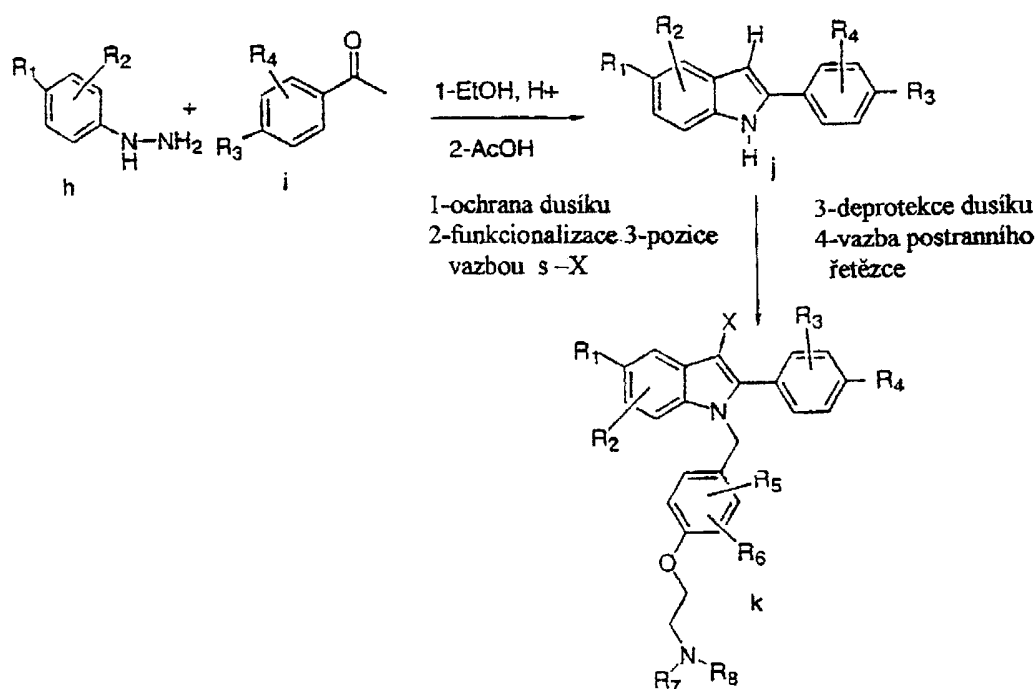
5 Vhodnějším postupem je alternativní syntéza sloučenin s X=H, halogenem, trifluormethylem, kyanoskupinou, nitroskupinou.

10 Sloučeniny s halogenem na pozici 3 lze připravit za použití N-chlorsukcinamidu, N-bromsukcinamidu nebo N-jodsukcinamidu. Získané 3-jodindolové sloučeniny lze použít jako prekurzory 3-trifluormethylových sloučenin připravených vazebnou reakcí za přítomnosti katalyzátoru paladia a bistrifluormethylu rtuťnatého.

15 Sloučeniny s kyanoskupinou v 3-pozici lze připravit elektrofilickou kyanizací nebo alternativně lze 3-pozici formylovat (například formyliminiovou solí), pak se formylskupina přemění na oxim, a následně se dehydratuje na nitril. 3-Kyanosloučeniny lze eventuálně připravit reakcí 3-nesubstituovaného indolu s chlorsulfonylizokyanátem, a následně s triethylaminem.

20 Sloučeninu s nitroskupinou v 3-pozici lze připravit působením dusitanu sodného a kyselinou octovou na indol. Tyto rutinní způsoby nejsou limitující, lze použít jiné v oboru známé způsoby přípravy.

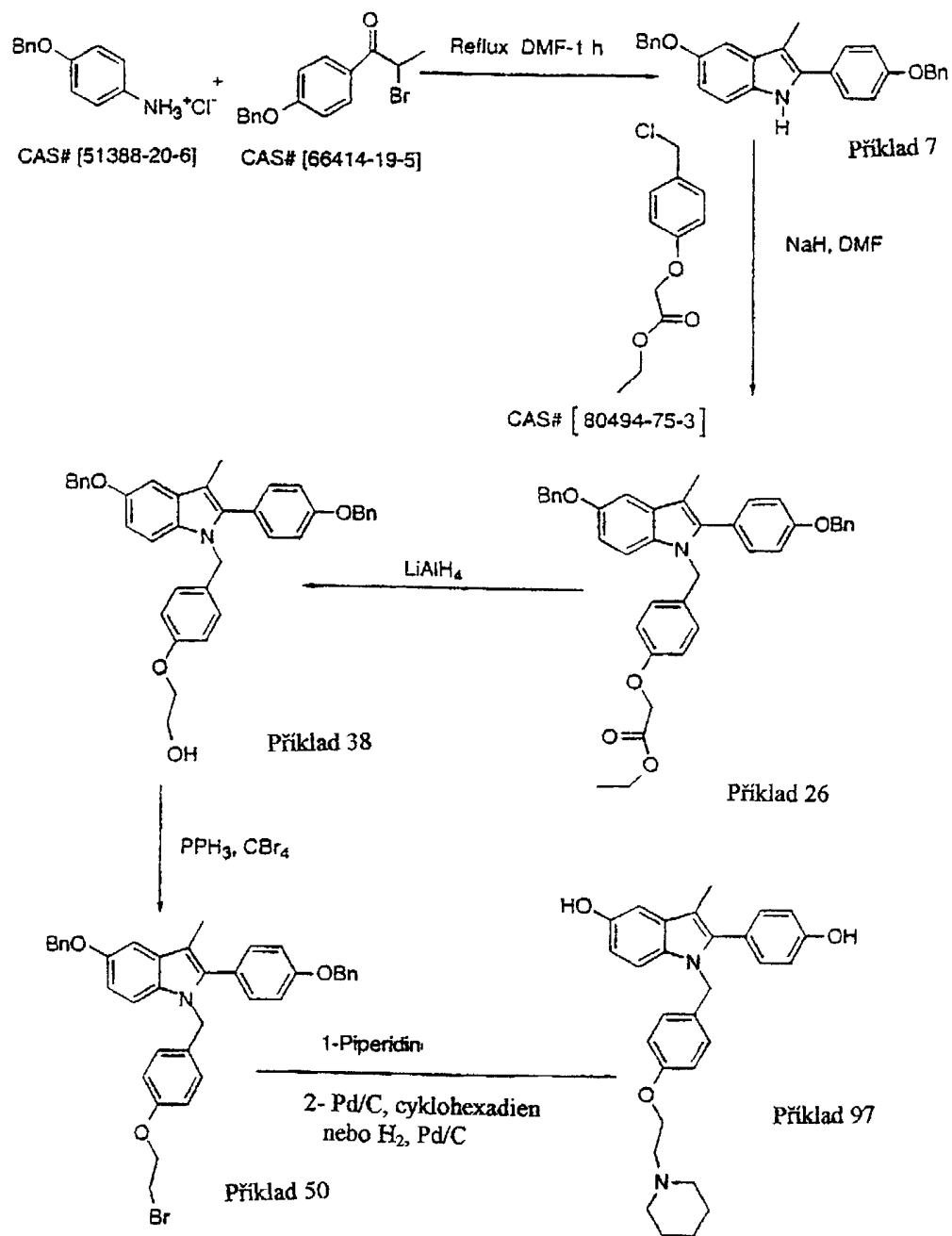
Schéma 2



V následujících schématech je znázorněna syntéza vybraných příkladů:

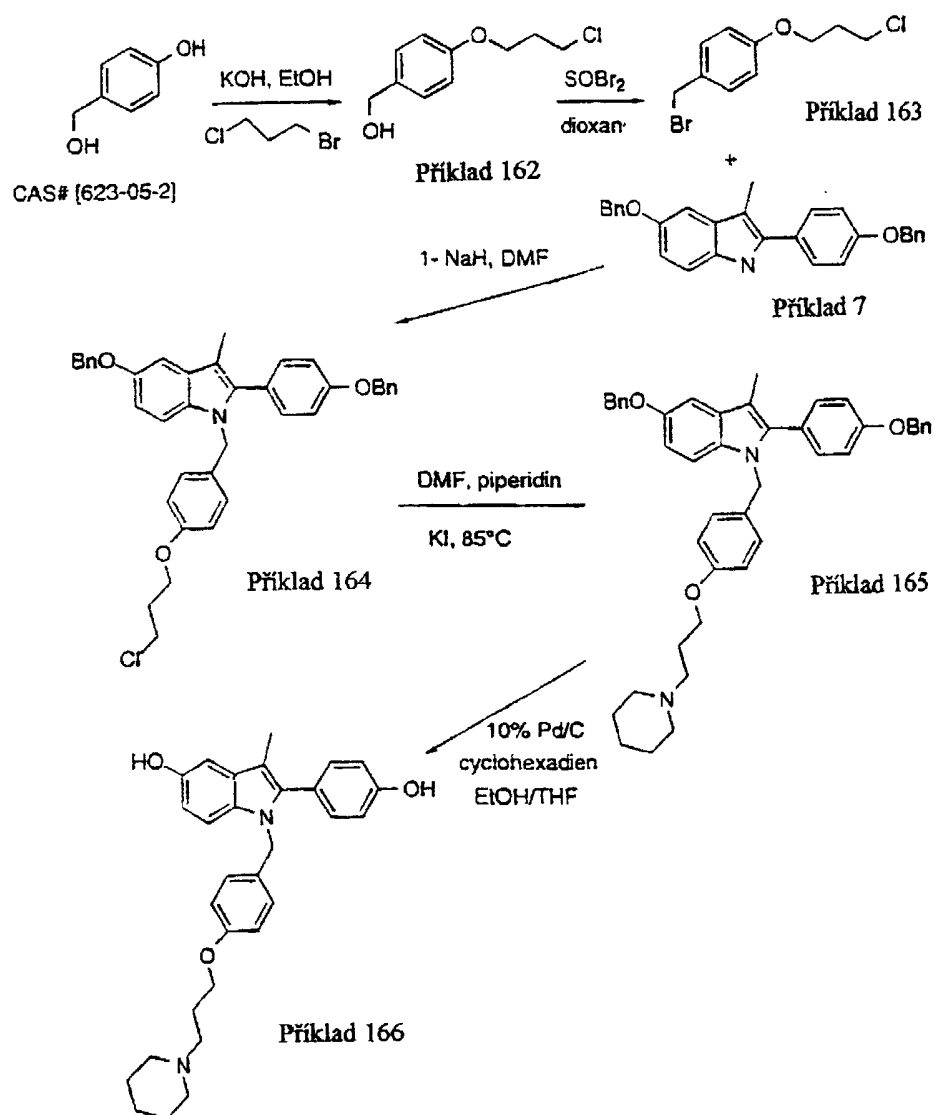
25

Schéma 3



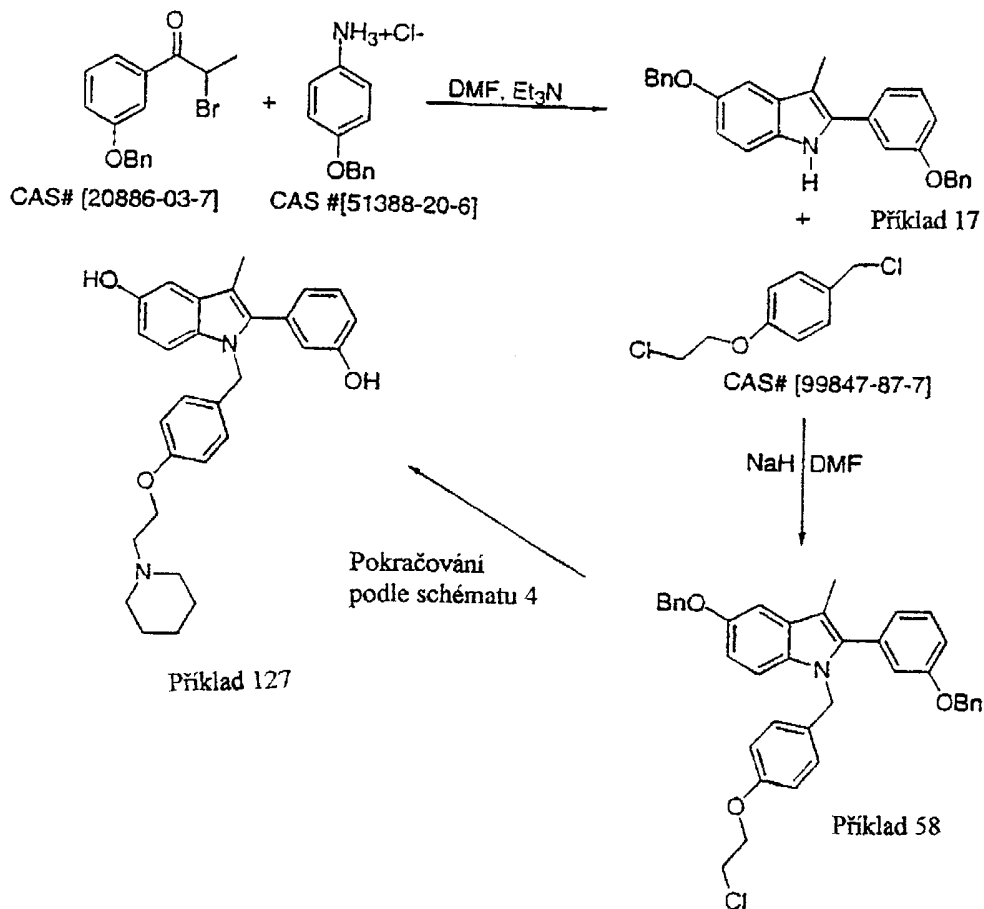
- 5 Syntézu a analogů produktu příkladu 66 s řetězcem s třemi uhlíky mezi kyslíkem a bazickým aminem lze provést podle schématu 4.

Schéma 4



- 5 Postup syntézy podle schématu 4 lze použít pro přípravu sloučenin se dvěma uhlíkovými řetězci, které jsou odpovídají sloučenině příkladu 97 ve schématu 3. Přípravu takové sloučeniny popisuje schémata 4a ilustrující přípravu sloučeniny příkladu 127.

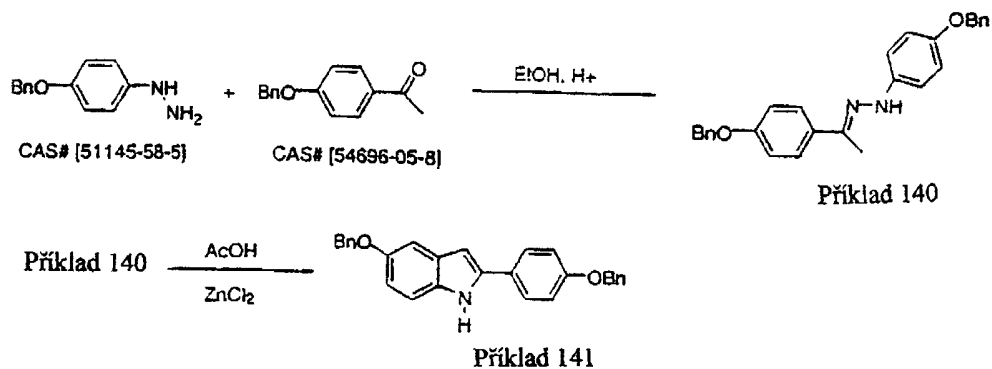
Schéma 4a



Pro přípravu indolů s alternativními substituenty (kyanoskupinou nebo chlór) v 3–pozici indolu se použije 3–nesubstituovaný indol (příklad 141) jako prekurzor. Indol se připraví metodou podle Fishera za použití hydrazonu připraveného kondenzací 4–benzyloxyacetofenonu CAS č. [54696–5–8] a 4–benzyloxyfenylhydrazinu CAS č. [51145–58–5]. Hydrazon č. 140 se cyklizuje v kyselině octové za použití chloridu zinečnatého za vzniku požadovaného indolu č. 141. Příprava je popsána schématem 5.

10

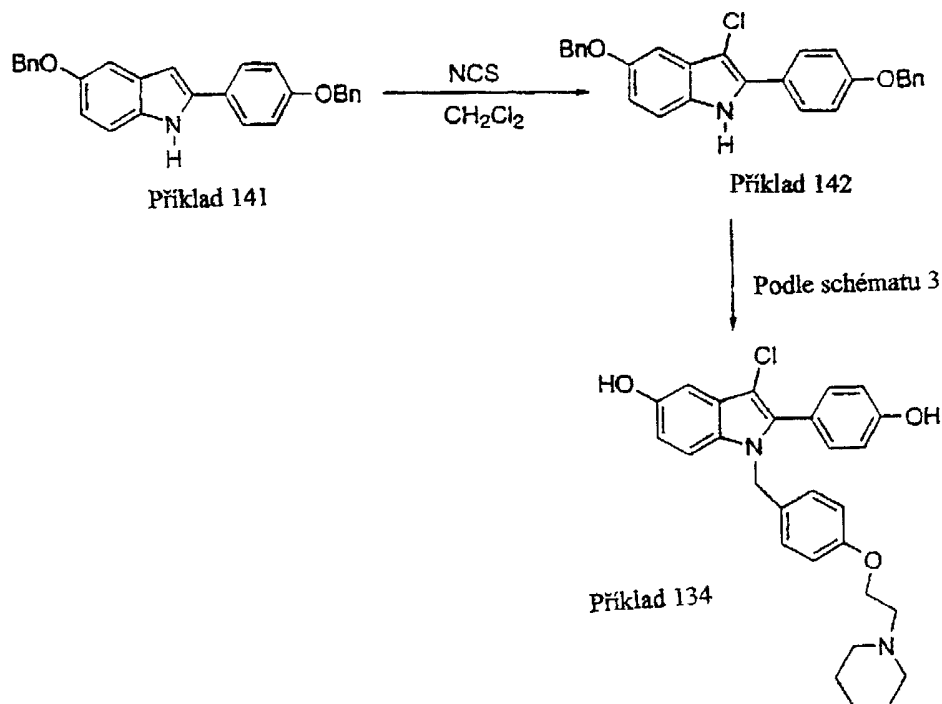
Schéma 5



Příprava 3-chloroindolových sloučenin je demonstrována na přípravě sloučeniny příkladu 134 a popsána schématem 6. Indol č. 141 schématu 5 se uvede do chlorace N-chlorsukcinamidem. Takto připravený 3-chlorindol č. 142 se zpracuje podle schématu 3 na výsledný produkt.

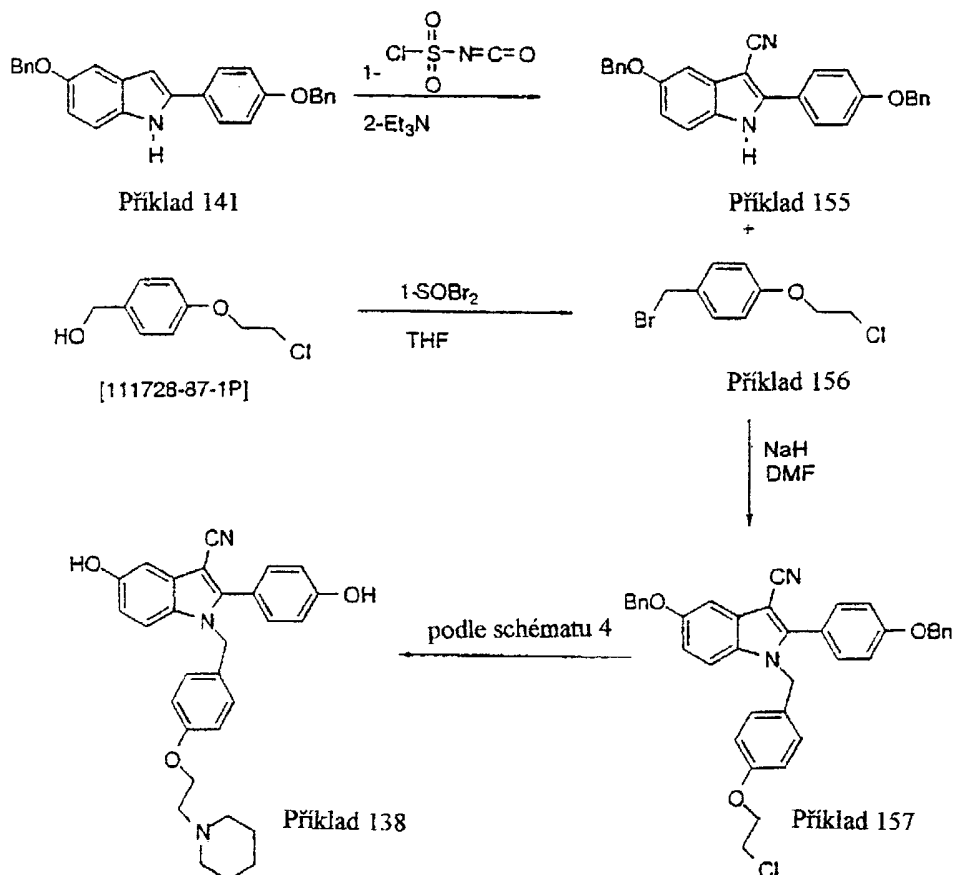
5

Schéma 6



10 3-Kyano-sloučeniny se připraví z prekurzoru indolu č. 141 podle schématu 7. Do reakce se uvede prekurzor indolu č. 141 s chlorsulfonylizokyanátem, a následně se přidá triethylamin za vzniku 3-kyanoindolu č. 155. Vedlejší řetězec se připraví konverzí benzylového roztoku alkoholu sloučeniny CAS č. [111 728-87-1] na benzylový roztok bromidu č. 156 za použití roztoku thionylbromidu v tetrahydrofuranu. Indol se za použití hydridu sodného alkyluje vedlejším řetězcem v dimethylformamidu za vzniku meziprojektu č. 157. Tento produkt lze
15 zpracovat na konečný produkt č. 138 podle schématu 4.

Schéma 7



Sloučeniny obecného vzorce I a II jsou částečnými agonisty estrogenů a vynikají vysokou afinitou k receptorům estrogenů. Sloučeniny podle současného vynálezu nezpůsobují zvýšení vlhké děložní hmotnosti na rozdíl od ostatních estrogenů. Sloučeniny podle současného vynálezu jsou vhodné pro léčbu nebo prevenci onemocnění u savců nebo stavů spojených s nedostatkem estrogenů. Tato tkáňová selektivita dovoluje využití estrogení aktivity v určitých tkáních, především v kostech, zatímco mají omezený účinek na ostatní tkáň, především děložní tkáň.

Mezi estrogeny použitelné v přípravcích podle současného vynálezu patří: estron, estriol, ekvilin, estradien, ekvilenin, ethynylestradiol, 17- β -estradiol, 17 α -dihydroekvilenin, 17- β -dihydroekvilenin (patent US 2 834 712), 17 α -dihydroekvilin, 17- β -dihydroekvilin, menstranol a konjugované estrogení hormony (Wyeth-Ayerst Laboratories' Premarin[®]).

Lze použít fytoestrogeny (ekvol nebo enterolakton).

Preferovanou podstatou tohoto vynálezu jsou farmaceutické přípravky a postup terapie pomocí konjugovaných estrogení hormonů (Wyeth-Ayerst Laboratories' Premarin[®]) s jedním nebo více sloučeninami obecného vzorce I nebo II. V současném přípravku lze použít esterifikované estrogeny (Estratab[®], Solvay Pharmaceuticals Inc.)

Vynález se týká použití solí aplikovaných estrogenů, především jejich sodných solí. Příklad takových solí jsou: sodná sůl sulfátu estronu, sodná sůl ekvilinsulfátu, sodná sůl 17 α -dihydroekvilinsulfátu, sodná sůl 17 α -estradiolsulfátu, sodná sůl delta8,9-dehydroestrone-sulfátu, sodná sůl ekvileninsulfátu, sodná sůl 17 β -dihydroekvilinsulfátu, sodná sůl 17 α -dihydroekvileninsulfátu, sodná sůl 17 β -estradiolsulfátu, sodná sůl 17 β -hydroekvileninsulfátu, estron sulfát

3-sodný, ekvilin sulfát 3-sodný, 17alfa-dihydroekvilin sulfát 3-sodný, 3beta-hydroxy-estra-5-(10),7-dien-17-onsulfát 3-sodný, 5alfa-pregnan-3beta,20R-diol sulfát 20-sodný, 5alfa-pregnan-3beta,16alfa-diol sulfát 3-sodný, delta(8,9)-dehydroestron sulfát 3-sodný, estra-3beta,17alfa-diol sulfát 3-sodný, 3beta-hydroxyestr-5(10)-en-17-on sulfát 3-sodný nebo 5alfa-Pregnan-3beta,16alfa,20R-triol sulfát 3-sodný. Vhodné soli estronu, ale nelimitující, jsou i sodné a piperátové soli.

Sloučeniny podle současného vzorce obecného I a II jsou tkáňové selektivní sloučeniny, které se chovají jako agonisté estrogenu, protože snižují hladinu cholesterolu a zabraňují úbytku kostní tkáně, nebo jako antagonisté. Sloučeniny podle současného vynálezu lze použít při léčbě osteoporózy, hypertrofie prostaty, neplodnosti, karcinomu prsu, endometriální hyperplazie, karcinomu endometria, endometriózy, cystické glandulární hyperplazie, hyperplazie děložní, cervikální hyperplazie, benigní prostatické hyperplazie, kardiovaskulárních onemocnění, Alzheimerovy choroby a melanomu nebo jako antikoncepce.

Sloučeniny podle současného vynálezu lze použít k léčbě sekundární osteoporózy, především vzniklé na základě hormonální dysbalance – při vysoké hladině glukokortikoidů, hyperparathyroidismus, hyperthyroidismus, hypogonadismus, hyperprolaktinémie a diabetes mellitus. Úbytek kostní tkáně může být způsoben léky – při léčbě heparinem, barbituráty nebo kortikosteroidy; dále při nadměrném příjmu alkoholu nebo kouřením. Lékově navozená ztráta kostní tkáně vzniká při léčbě gonadotropin uvolňujícím hormonem (GnRH nebo LHRH) nebo syntetickými antagonisty nebo agonisty GnRH (leupropide acetát inj., Tap Pharmaceuticals Inc. – Lupron® nebo goserelin acetát impl., Zeneca Pharmaceuticals – Zoladex®). Ztráta kostní tkáně může být způsobena nedostatkem pohybu, imobilizací, chronickým renálním selháním, mel-absorbčním syndromem, onemocněním jater, chronickým obstrukčním onemocněním plic, revmatickou arthritidou nebo sarkoidózou.

Přípravky obsahující sloučeninu podle současného vynálezu lze použít jako hormonální substituční terapii žen v postmenopauze nebo při jiných deficiencích estrogenu, při kterých je žádoucí substituční terapie. Symbiotická aktivita sloučenin a estrogenu(ů) podle současného postupu léčby je velmi žádoucí pro výhodné zamezení vedlejších účinků terapie estrogenu, jako je krvácení a/nebo nadměrná endometriální stimulace, která vede k endometriální hyperplazii nebo endometrióze. Tyto přípravky lze použít při léčbě nebo jako prevence nadměrné estrogení děložní stimulace u savců.

Přípravky podle současného vynálezu lze použít k léčbě úbytku kostní tkáně způsobené dysbalancí mezi tvorbou nové tkáně a resorpcí staré tkáně. K takovým ztrátám dochází u žen v postmenopauze, u žen po hysterektomii / ovariectomii, u pacientů léčených kortikosteroidy, u pacientů s gonadální dysgenézí, a u Cushingovy syndromu. Zvláštní potřebu podpory tvorby kostní tkáně mají pacienti se zlomeninami kostí, u pacientů s defektní kostní strukturou, pacientů po chirurgických operacích kostí a/nebo po implantaci protézy.

Přípravky lze použít při léčbě artritidy, Pagetovy nemoci, osteomalacie, osteomalacie, karcinomu endometria, mnohočetného myelomu nebo karcinomu se zhoubným účinkem na kostní tkáň. Postupu léčby u shora popsaných onemocnění je míněno podání farmaceuticky účinného množství jedné nebo více sloučenin podle současného vynálezu obecného vzorce I a II nebo jejich farmaceuticky vhodných solí společně s terapeuticky vhodným množstvím estrogenu indikovaným pacientům.

Podstatou vynálezu jsou také farmaceutické přípravky obsahující jeden nebo více sloučenin podle současného vynálezu a/nebo jejich farmaceuticky vhodné soli, společně s jedním nebo více farmaceuticky vhodnými nosiči a pomocnými látkami.

Estrogeny řídí mnoho fyziologických procesů. Primární cílovou tkání estrogenu jsou orgány reprodukce (vaječníky, děloha a pochva), prsní žláza, kostní skelet, kardiovaskulární systém

a centrální nervový systém. Snížení cirkulujících estrogenů vede k mnoha změnám: je zastavena reprodukční schopnost, nastává amenorea, dochází k atrofii dělohy a ke snížení vlhkosti pochvy (defekt keratinizace); prsní tkáň je relativně inaktivní; dochází ke zvýšení ztráty kostní tkáně (2 až 7 %) na rozdíl od normálních 0,5 až 1,0 % ročních ztrát pacientů nad 35 let; dochází ke 5 změnám profilu lipidů (zvýšuje se hladina lipoproteinu LDL a snižuje se hladina lipoproteinu HDL), které vedou ke zvýšenému riziku kardiovaskulárních onemocnění (infarkt myokardu, mozková mrtvice). Mezi změny centrálního nervového systému patří vazomotorické symptomy (návaly horka a pocení) a eventuální změny vědomí a paměti.

10 Substituční terapie estrogeny (ERT) některé tyto změny upravuje, především změny spojené s kardiovaskulárním systémem (snížení LDL, zvýšení HDL, snížení rizika srdečního infarktu), kosterním aparátem (přibývání kostní tkáně, snížení rizika zlomenin) a centrálního nervového systému (snížení frekvence a závažnosti horkých návalů). Odpovídající reprodukční systém není 15 vždy obrazem fyziologického stavu. Jako pozitivní hodnotíme zvýšení vlhkosti pochvy. Mezi negativní odpovědi děložní tkáně na terapii patří hypertrofie a hyperplazie, a dále menstruaci podobné krvácení. Podle studií souvisí exogenní terapie estrogeny se zvýšeným rizikem karcinomu prsní žlázy.

20 V současné době nejsou ženy s inaktivní dělohou léčeny pouze estrogeny, ale estrogeny v kombinaci s progestinem ke snížení stimulace děložní tkáně. Je tím sníženo riziko endometriálního karcinomu, ale vedlejší účinky terapie progestinem tuto substituční terapii zatěžují.

25 Sloučeniny podle současného vynálezu jako tkáňové selektivní estrogeny (TSE) mají pozitivní účinky na kardiovaskulární systém a kosterní aparát bez negativních účinků na dělohu a prsní tkáň. Kombinace TSE a estrogenů vede k pozitivním účinkům estrogenů na CNS, kosti a kardio- 30 vaskulární systém, kombinace má komplementární nebo aditivní účinky na kost a kardiovaskulární systém. Nejdůležitější proměnlivou veličinou je schopnost TSE zabránit vlivu estrogenů na dělohu a prsní tkáň, z kterého vyplývá nejzávažnější negativní účinek samostatně podávaných estrogenů.

30 Dávkování, způsob podání a schéma dávkování sloučenin obecného vzorce I a II závisí na onemocnění a stavu pacienta a může je určit ošetřující lékař. Preferujeme podání jedné nebo více sloučenin podle současného vynálezu nejprve v malých dávkách, které se zvyšují do navození 35 požadovaných účinků. Dávkování estrogenů v přípravcích podle současného vynálezu lze určit obecnými postupy. Preferujeme dávkování sledovat a určit přesnou dávku, která má požadované účinky při minimální hladině estrogenů.

40 Účinným podáním sloučenin podle současného vynálezu je jednotlivá dávka od 0,01 mg/den do 1000 mg/den. Preferuje podání, kde se velikost jednotlivé dávky pohybuje od 1 mg/den do 600 mg/den v jedné nebo ve dvou a více rozdělených dávkách. Nejvhodnějším podáním je denní dávka od 1 mg/den do 150 mg/den. Tyto dávky lze podat jakýmkoli způsobem podání účinné látky – orálně, parenterálně (včetně intravenózního, intraperitoneálního a podkožního podání), intra- 45 vaginálně a transdermálně. V tomto případě rozumíme transdermálním podáním přes tělesný povrch nebo vnitřními sliznicemi včetně epitelálních a mukózních tkání. Takto lze podat sloučeninu podle současného vynálezu nebo její farmaceutické vhodné soli podat ve formě lotion, krémů, pěn, náplastí, suspenzí, roztoků a čípků (rektálních a vaginálních).

50 Mezi orální přípravky obsahující účinné sloučeniny obecného vzorce I a II podané v orální podobě včetně tablet, kapslí, oplátek, bukálních forem, pastilky a tekuté orální přípravky, suspenze a roztoky. Kapsle mohou obsahovat směs účinných sloučenin s inertními plnivy a/nebo ředicími roztoky – s farmaceuticky vhodnými škroby (kukuřičný, bramborový nebo tapikový škrob), cukry, umělými sladidly, práškovými celulózy (krystalické a mikrokrytalický celulózy), moukou, želatínou a pryžemi.

Vhodné přípravky jako tablety lze připravit odpovídající kompresí, vlhkou granulací a suchou granulací za použití ředidel, vazných činidel, kluzných látek, desintegračních činidel, suspenzních a stabilizačních činidel, včetně stearátu hořečnatého, kyseliny stearové, talku, laurylsulfátu sodného, mikrokrytalické celulózy, karboxymethylcelulózy vápenaté, polyvinylpyrrolidonu, želatiny, kyseliny alginové, akáciové pryže, xanthanové pryže, citrátu sodného, komplexního silikátu, uhličitanu vápenatého, glycinu, dextrinu, sacharózy, sorbitolu, fosforečnanu vápenatého, sulfátu vápenatého, laktózy, kaolinu, manitolu, chloridu sodného, talku, bezvodých škrobů a práškových cukrů. Použití orálního přípravku předpokládá pomalejší absorpci přípravku, a tím i opožděný nástup účinku přípravku po jeho podání.

K přípravě čípků lze použít tradiční materiály včetně kakaového másla, s přidáním nebo bez přidání vosků k úpravě teploty tání čípků, a glycerinu. Lze také použít ve vodě rozpustných čípkových základů jako polyethylenglykolů různé molekulární hmotnosti.

Estrogeny podle současného vynálezu lze podat v obvyklých dávkovacích režimech upravených podle pacientovy tolerance k přípravku, typu terapie a možnosti zachovávat dávkovací schéma. Sloučeniny obecného vzorce I a II lze podat v množství, které působí agonisticky nebo antagonisticky vzhledem podání estrogenů. Při podání konjugovaných estrogenů (USP) jsou preferované denní dávky od 0,1 do 5,0 mg, především mezi 0,3 mg do 2,5 mg, nejvhodněji v rozmezí od 0,3 do 1,25 mg/den. Při použití mestranolu nebo ethynylestradiolu jsou denní dávky od 1 µg do 0,15 mg / den, při použití ethynylestradiolu jsou denní dávky od 1 µg do 0,3 mg / den, především mezi 2 mg do 0,15 µg / den ethynylestradiolu.

Sloučeniny podle současného vynálezu lze připravit v čisté formě nebo s farmaceutickými nosiči v poměrech určených podle rozpustnosti, chemických vlastností sloučeniny, podle vybraného způsobu podání a podle obecných farmaceutických pravidel. Farmaceutický vhodný nosič může být pevný nebo kapalný.

Mezi pevné nosiče lze počítat jednu nebo více substancí, které mohou být zároveň látkami na úpravu chuti, kluznými látkami, rozpouštědly, suspenzními činidly, plnivy, látkami umožňujícími lisování tablet, pojidly, desintegračními činidly tablet nebo obalovým materiálem tablet. U prášků je nosič jemně dělená pevná látka, která je v adiční směsi s jemně dělenou účinnou látkou. U tablet je účinná látka smíšená s nosičem. Tato směs má nutné kompresní vlastnosti umožňující výrobu tablet odpovídající velikosti a tvaru. Prášky a tablety především obsahují až 99 % účinné látky. Vhodným pevným nosičem je například fosfát vápenatý, stearát hořečnatý, talek, cukr, laktóza, dextrin, škrob, želatina, celulóza, methylcelulóza, sodný sůl karboxymethylcelulózy, polyvinylpyrrolidin, vosky o nízké teplotě tání a iontoměničové pryskyřice.

Mezi kapalné nosiče patří roztoky, suspenze, emulze, sirupy, elixíry a tlakové přípravky. Účinnou složku lze rozpustit nebo uvést do suspenze ve farmakologicky vhodných nosičích, respektive ve vodě, organických rozpouštědlech, směsi obou nebo ve farmaceuticky vhodných olejích a tucích. Kapalný nosič může obsahovat jiná vhodná farmaceutická aditiva – rozpouštědla, emulzifikační činidla, pufry, konzervační činidla, sladidla, barviva, suspenzní činidla, zahušťující činidla, činidla na úpravu chuti, činidla upravující osmotický tlak.

Vhodným příkladem kapalných nosičů pro orální nebo parenterální podání je voda (obsahující shora uvedená aditiva – deriváty celulózy, především roztok sodné soli karboxymethylcelulózy), alkoholy (jednosytné a vícesytné alkoholy) a jejich deriváty, lecitiny a oleje (frakcionovaný kokosový olej a arašídový olej). Pro parenterální podání lze použít estery olejů a izopropylmyristát. Sterilní kapalné nosiče jsou vhodné pro přípravu sterilních přípravků pro parenterální podání. Kapalnými nosiči přípravků aplikovaných pod tlakem mohou být halogenované uhlovodíky nebo ostatní farmaceuticky vhodné hnací prostředky.

Kapalné farmaceutické přípravky ve formě sterilních roztoků nebo suspenzí lze použít pro intramuskulární, intraperitoneální nebo subkutánní injekce. Sterilní roztoky lze podat intra-

venózně. Sloučeniny podle současného vynálezu lze podat orálně buď ve formě kapalného, nebo pevného lékového přípravku.

5 Sloučeniny podle současného vynálezu lze podat rektálně nebo vaginálně ve formě vhodného čípku, krému, gelu apod.

10 Pro podání intranasální, intrabronchiální inhalací nebo insuflací se sloučeniny podle současného vynálezu podávají ve formě vodného nebo částečně vodného roztoku, který lze následně upravit na aerosolu.

15 Sloučeniny podle současného vynálezu lze podat transdermálně za použití transdermálního terapeutického systému s inkorporovanou účinnou látkou a nosiče inertního k účinné látce, netoxického pro pokožku a umožňujícího přenos činidla absorpcí z pokožky do systémového oběhu. Nosič může být ve formě krému, masti, pasty, gelu nebo nosičové fólie. Krémy a masti mohou být viskózní kapaliny nebo polotuhé emulze typu olej ve vodě nebo voda v oleji. Pasty obsahují absorbující prášky jako jejich disperzi ve vazelině nebo hydrofilní vazelině obsahující účinnou látku. Jako nosičové fólie k uvolnění účinné látky do krevního řečiště lze použít semipermeabilní membránou pokrývající zásobník s léčivem s nebo bez nosiče nebo matrici s inkorporovanou účinnou látkou. Jiné nosičové fólie jsou popsány v literatuře.

20 Dávkování závisí na vybraném přípravku, na způsobu podání, na závažnosti příznaků onemocnění a na cílovém orgánu, který je předmětem léčby. Zpočátku terapie se podávají menší dávky sloučeniny podle současného vynálezu než jsou dávky optimální. Následně se dávky zvyšují k dosažení optimálního efektu léčby. Přesnou dávku pro orální, parenterální, transdermální podání, rektální nebo vaginální čípky, pro intranasální nebo intrabronchiální a ostatní podání určí lékař na základě zkušeností a momentálního stavu pacienta.

30 Preferujeme farmaceutické přípravky ve formě jednotlivých dávek (tablety nebo kapsle). V takovém případě je přípravek rozdělen na jednotlivé dávky, které obsahují odpovídající množství účinné látky, přičemž je lze v takové formě opatřit obalen jako obalené prášky, ampulky, vialky, předem plněné stříkačky nebo sáčky obsahující tekutou formu přípravku. Jednotlivé dávky lze podat samostatně jako kapsle nebo tablety nebo jako odpovídající množství takových přípravků v jednom balení.

35 Sloučeniny obecného vzorce I a II a estrogen(y) přípravku podle současného vynálezu lze podat v oddělených dávkách (odděleně v tabletách, pilulkách, práscích apod.) nebo kombinovaně v jednom přípravku. Pokud je stanoveno optimální dávkování sloučenin I a II a estrogenů, pak je výhodnější jednoduché a snadné podání kombinované. Z řečeného vyplývá, že přípravek podle současného vynálezu může a nemusí obsahovat jiné farmaceuticky účinné látky.

40 Během reakcí syntézy se používají rozpouštědla – bezvodý Aldrich Sure Seal™ – bez dalšího čištění. Reakční činidla jsou obvykle firmy Aldrich a používají se bez dalšího čištění. Všechny reakce se provádějí v atmosféře dusíku. Chromatografie se prováděla na silikagelu s velikostí ok 230 až 400 mesh (Merck Grade 60, Aldrich Chemical Company). Chromatografie na tenké vrstvě se prováděla na deskách Silica Gel 600 F₂₅₄ (EM Science). ¹H NMR spektra se získala na zařízení Bruker AM 400 v DMSO a chemický posun se udává v ppm. Teplota tání sloučenin se určovala na zařízení Thomas–Hoover a dále se neopravovala. IR spektra se získaly na zobrazovacím difrakčním zařízení Perkin–Elmer nebo na spektrofotometrech Perkin–Elmer 784. Hmotové spektrum se sledovalo na spektrometrech Kratos MS 50 nebo Finnigan 8230. Elementární analýza se prováděla na zařízení pro elementární analýzu Perkin–Elmer 2400. Hodnoty analýzy CHN sloučenin byly v rozsahu 0,4 % vypočítaných hodnot.

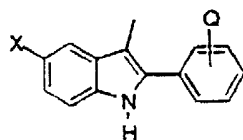
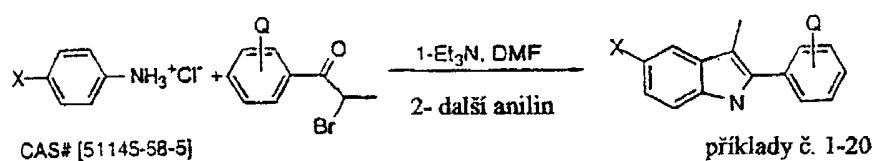
Syntéza α -bromketonů

Postup a

- 5 Syntéza alfa-bromketonů se stává zjednodušením počátečního fenyلكetonu v etyléteru (0,05–0,10 M roztok) při teplotě místnosti a po kapkách se přidává 1,1 ekv. bromu. Spotřeba počátečního materiálu se sleduje TLC. Reakční směs se zpracuje promytím vodným roztokem bikarbonátu sodného, a následně 10% vodným roztokem siřičitanu sodného. Étherový podíl se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného a suší nad síranem hořečnatým. Po
- 10 zahuštění reakční směsi se získají bromketony v dostatečném množství a čistotě. Tyto bromketony se použijí jako takové (bez dalšího čištění nebo určení) v dalším kroku syntézy.

3-methylindoly

Schéma 8



Tabulka č. 1

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

5

Postup 1

Ilustrováno jako Příklad 7

10

5-Benzyloxy-2-(4-benzyloxyfenyl)-3-methyl-1H-indol

15

Reakční nádoba se naplní 45 g (0,23 mol) 4-benzyloxyanilinhydrochloridu CAS č. (5114558-5), 21 g (0,066 mol) 4'-benzyloxy-2-bromfenylpropiofenonu CAS č. (66414-19-5) a 50 ml dimethylformamidu. Reakční směs se 30 minut zahřívá na teplotu refluxu, zchladí se na teplotu místnosti a pak se rozdělí mezi 250 ml ethylacetátu a 100 ml 1N vodného roztoku kyseliny

chlorovodíkové. Ethylacetátový podíl se promyje vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného, a pak se suší nad síranem hořečnatým. Roztok se zahustí, zbytek se zpracuje methylenchloridem a po přidání směsi hexanů vznikne 25 g surové pevné látky jako sraženiny. Pevný produkt se rozpustí v methylenchloridu, vytvořený reakční roztok se odpařuje na silikagelu a vytvořený zbytek se čistí chromatografií za použití směsi methylenchloridu a hexanu v poměru 1:5 za vzniku 9,2 g žlutohnědé pevné látky s výtěžkem 33 % o teplotě tání 150 až 152 °C.

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

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

15

Postup 2 (viz Schéma 8)

Také ilustrováno jako Příklad 7

20

Reakční činidla se neliší od reakčních činidel postupu 1, navíc se ještě použije triethylamin. Na 50,0 g (0,16 mol) bromketonu CAS č. (66414–19–5) ve 200 ml dimethylformamidu se působí s 44 g (0,22 mol) anilinhydrochloridu CAS č. (51145–58–5) a reakční směs se přibližně 10 minut probublává dusíkem. Přidá se 54,6 ml triethylaminu a reakční směs se 2 hodiny zahřívá na teplotu 120 °C. Zpracování počátečního materiálu (vytvořením skvrny o vyšší polaritě) se potvrdí použitím TLC při eluci směsí ethylacetátu ve směsi hexanů. Reakční směs se nechá zchladit a přidá se dalších 48 g anilinhydrochloridu. Reakční směs se 2 hodiny zahřívá na teplotu 150 °C, přidá se dalších 5 g anilinhydrochloridu a reakční směs se zahřívá na teplotu 150 °C dalších 30 minut. Reakční směs se nechá zchladit k teplotě místnosti, a pak se vlije do přibližně 1,5 l vody a extrahuje se 2 l ethylacetátu. Pevný produkt se eventuálně rozpustí v dalším ethylacetátu. Ethylacetátový podíl se promyje 1 litrem 1N vodného roztoku hydroxidu sodného, 1 litrem vody, nasyceným roztokem chloridu sodného a pak se suší nad sulfátem hořečnatým a filtruje se. Organické podíly se zahustí za vzniku surové pevné látky, která se míchá s 500 ml methanolu a směs se filtruje. Tento produkt se míchá s 500 ml ethyletheru a pak se filtruje. Pevný produkt se eventuálně míchá s methanolem a etherem do vytvoření bílého produktu o teplotě tání podobné jako u produktu Příkladu 7 připraveného podle postupu 1. Výtěžek reakce je 36 g produktu.

35

Fyzikální vlastnosti indolů

Následující 3–methyl–indoly (č.1–č.20) se vyrobí podle postupu popsaného schématem 2 při zachování postupu 2 za použití vhodně substituovaných bromketonů (připravených podle shora uvedených postupu) a anilinů (na trhu dostupných: Aldrich) jako počátečních materiálů.

40

Příklad 1

45

2–fenyl–3–methyl–1H–indol

Teplota tání = 90 až 94 °C

50

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

Hmotové spektrum el m/z 207 (M+).

Příklad 1a

5-fluor-2-(4-benzyloxyfenyl)-3-methyl-1H-indol

5 Teplota tání = 143 až 146 °C

Příklad 2

10 2-(4-benzyloxyfenyl)-3-methyl-1H-indol

Teplota tání = 118 až 120 °C

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

Hmotové spektrum el m/z 313 (M+).

20

Příklad 3

5-benzyloxy-2-fenyl-3-methyl-1H-indol

25 Teplota tání = 141 až 144 °C

¹H NMR (DMSO): 10,98 (s, 1H), 7,66 – 7,61 (m, 2H), 7,51 – 7,44 (m, 4H), 7,42 – 7,28 (m, 4H),
7,23 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,10 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 6,80 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 5,10 (s, 2H), 2,36
(s, 3H);

30

Hmotové spektrum el m/z 313 (M+).

Příklad 4

35

5-benzyloxy-2-(4-methoxyfenyl)-3-methyl-1H-indol

Teplota tání = 158 °C

40 ¹H NMR: 10,85 (brs, 1H), 7,56 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,48 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,45 – 7,36 (m, 2H),
7,34 – 7,28 (m, 1H), 7,21 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,09 – 7,04 (m, 3H), 6,79 (dd, 1H, J = 8,8 Hz), 5,11
(s, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,33 (s, 3H);

45 IR (KBr) 3400, 2900, 1610 cm⁻¹;

Hmotové spektrum el m/z 343 (M+);

CHN vypočteno pro C₂₃H₂₁NO₂ + 0,25 H₂O.

50

Příklad 5

5-methoxy-2-(4-methoxyfenyl)-3-methyl-1H-indol

55 Teplota tání = 139 až 142 °C

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

5

Hmotové spektrum el m/z 267 (M+);

CHN vypočteno pro C₁₇H₁₇NO₂.

10

Příklad 6

5-benzyloxy-2-(4-ethoxyfenyl)-3-methyl-1H-indol

15

Teplota tání = 143 až 145 °C

¹H NMR (DMSO): 10,86 (s, 1H), 7,54 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,46 (d, 2H, J = 7,3 Hz), 7,41 – 7,37 (m, 2H), 7,32 – 7,30 (m, 1H), 7,20 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,05 (d, 1H), 7,03 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 6,79 (dd, 1H, J = 8,6 Hz, J = 2,4 Hz), 5,10 (s, 2H), 4,07 (q, 2H, J = 6,8 Hz), 2,35 (s, 3H), 1,34 (t, 3H, J = 7,0 Hz);

20

Hmotové spektrum el m/z 357 (M+).

25

Příklad 8

5-benzyloxy-2-(4-fluorfenyl)-3-methyl-1H-indol

Teplota tání = 132 °C

30

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

35

Hmotové spektrum EI m/z 331;

CHN vypočteno pro C₂₂H₁₈FNO.

40

Příklad 9

5-benzyloxy-2-(4-benzyloxy-3-methoxyfenyl)-3-methyl-1H-indol

Teplota tání = 155 až 158 °C

45

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

50

Hmotové spektrum el m/z 449 (M+).

Příklad 10

55

2-benzo[1,3]dioxol-5-yl-5-benzyloxy-3-methyl-1H-indol

Teplota tání = 142 až 145 °C

¹H NMR (DMSO): 10,86 (s, 1H), 7,48 (d, 2H, J = 7,0 Hz), 7,40 – 7,30 (m, 3H), 7,20 (m, 2H),
5 7,10 – 7,05 (m, 3H), 6,78 (dd, 1H, J = 8,8 Hz, J = 2,4 Hz), 6,06 (s, 2H), 5,10 (s, 2H), 2,31 (s, 3H);

Hmotové spektrum el m/z 357 (M+);

10 CHN vypočteno pro C₂₃H₁₉NO₃.

Příklad 11

15 5-benzyloxy-2-(4-izopropoxyfenyl)-3-methyl-1H-indol

Teplota tání = 136 až 138 °C

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

Hmotové spektrum el m/z 371 (M+).

25

Příklad 12

5-benzyloxy-2-(4-cyklopentyloxyfenyl)-3-methyl-1H-indol

30 Teplota tání = 161 až 167 °C

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

IR (KBr) 3400, 2920, 1600 cm⁻¹;

Hmotové spektrum el m/z 397 (M+);

40

CHN vypočteno pro C₂₇H₂₇NO₂ + 0,25 H₂O.

Příklad 13

45

5-benzyloxy-2-(4-trifluormethylfenyl)-3-methyl-1H-indol

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

CHN vypočteno pro C₂₃H₁₈F₃NO.

Příklad 14

5-benzyloxy-2-(4-methylfenyl)-3-methyl-1H-indol

5 Teplota tání = 144 až 146 °C

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

10 Hmotové spektrum el m/z 327 (M+).

Příklad 15

15 5-benzyloxy-2-(4-chlorfenyl)-3-methyl-1H-indol

Teplota tání = 134 až 136 °C

20 ¹H NMR (DMSO): 11,04 (s, 1H), 7,65 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,53 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,47 (d, 2H, J = 6,8 Hz), 7,41 – 7,37 (m, 2H), 7,31 – 7,28 (m, 1H), 7,25 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,11 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 6,82 (dd, 1H, J = 8,8 Hz, J = 2,4 Hz), 5,11 (s, 2H), 2,35 (s, 3H);IR (KBr) 3380, 1210 cm⁻¹;

25 Hmotové spektrum el m/z 347 (M+);

CHN vypočteno pro C₂₂H₁₈ClNO₂.

30 Příklad 16

5-benzyloxy-2-(2,4-dimethoxyfenyl)-3-methyl-1H-indol

Olej;

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

40 Příklad 17

5-benzyloxy-2-(3-benzyloxyfenyl)-3-methyl-1H-indol

Teplota tání = 83 až 86 °C

45

Příklad 18

5-benzyloxy-2-(4-benzyloxy-3-fluorfenyl)-3-methyl-1H-indol

50

Teplota tání = 135 až 137 °C

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

55

Hmotové spektrum el m/z 437 (M+);

CHN vypočteno pro C₂₉H₂₄FNO₂.

5

Příklad 19

5-benzyloxy-2-(3-methoxyfenyl)-3-methyl-1H-indol

10 Teplota tání = 107 až 109 °C

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

15

IR (KBr) 3400, 2900, 1600 cm⁻¹:

Hmotové spektrum el m/z 343 (M+);

20 CHN vypočteno pro C₂₃H₂₁NO₂.

Příklad 20

25 5-benzyloxy-3-methyl-2-(4-trifluormethoxyfenyl)-1H-indol

Teplota tání = 127 až 128 °C

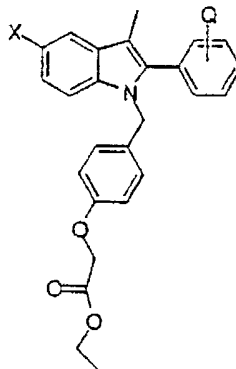
30 ¹H NMR (DMSO): 11,07 (s, 1H), 7,77 – 7,74 (dd, 2H, J = 1,8 Hz, J = 5,0 Hz), 7,50 – 7,48 (d, 4 H, J = 8,3 Hz), 7,42 – 7,25 (m, 4H), 7,14 – 7,13 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 6,87 – 6,83 (dd, 1H, J = 2,3 Hz, J = 6,3 Hz), 5,13 (s, 2H), 2,37 (s, 3H);

IR (KBr) 3360, 1600 cm⁻¹:

35 Hmotové spektrum el m/z 396 (M+);

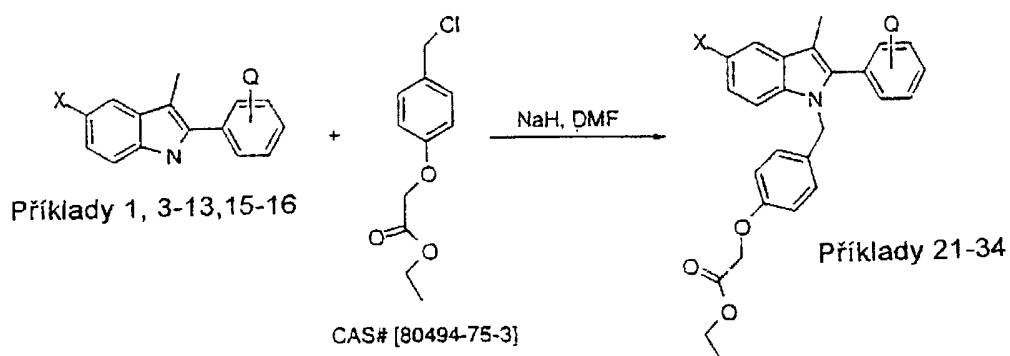
CHN vypočteno pro C₂₃H₁₈F₃NO₂.

Ethylestery kyseliny 3-methylindol-octové



40

Schéma 9



5 Tabulka 2

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

Experimentální postup syntézy ethylesterů kyseliny 3-methylindol-octové – postup 3

Ilustrováno jako příklad 26

Ethylester {4-[5-benzyloxy-2-(4-benzyloxyfenyl)-3-methylindol-1-yl-methyl]-fenoxy}-
octové kyseliny

5 Roztok 32 g (77 mmol) 5-benzyloxy-2-(4-benzyloxyfenyl)-3-methyl-1H-indolu (Příklad 7)
v 0,15 l dimethylformamidu se zchladí na teplotu 0 °C a následně se na něj působí 2,2 g
(89 mmol) hydridu sodného. Reakční směs se míchá 20 minut, přidá se 29 g (127 mmol) benzyl-
chloridu CAS č. (80494-75-3) a reakční směs se míchá 18 hodin při teplotě místnosti. Směs se
10 vlije do vody a extrahuje se ethylacetátem. Ethylacetátový podíl se promyje nasyceným roztokem
chloridu sodného a suší nad síranem hořečnatým. Ethylacetátový podíl se zahustí a rozetře
s etherem za vzniku 21 g bílé pevné látky. Filtrát se zahustí a rozetře s etherem za vzniku dalších
7 g bílé pevné látky.

Celkový výtěžek 28 g.

15 Teplota tání = 129 až 131 °C

¹H NMR (DMSO): 7,47 (d, 4 H, J = 7,2 Hz), 7,39 (q, 4 H, J = 7,9 Hz), 7,36 – 7,32 (m, 1H), 7,29
(d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,19 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,13 – 7,09 (m, 4H), 6,80 (dd, 1H, J = 8,8, 2,4 Hz),
20 6,73 (s, 4H), 5,16 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,11 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 2,15
(s, 3H), 1,16 (t, 3H, J = 7,2 Hz);

Hmotové spektrum el m/z 612.

Fyzikální vlastnosti indolethylesterů

25

Následující produkty alkylace indolů se připraví podle schématu 9 při zachování postupu 3
s vhodně substituovanými 3-methylindoly (č. 1 – 16) jako počátečního materiálu.

30 Příklad 21

ethylester {4-[2-fenyl-3-methylindol-1-yl-methyl]-fenoxy}acetátu

Olej;

35

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

Hmotové spektrum el m/z 399 (M+).

40

Příklad 22

ethylester {4-[5-benzyloxy-2-fenyl-3-methylindol-1-yl-methyl]-fenoxy}-acetátu

45

Olej;

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

Hmotové spektrum el m/z 505 (M+).

Příklad 23

5 ethylester {4-[5-benzyloxy-2-(4-methoxyfenyl)-3-methylindol-1-yl-methyl]-fenoxy}-acetátu

Teplota tání = 90 až 96 °C

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

IR (KBr) 2990, 2900, 1760, 1610 cm⁻¹;

15 Hmotové spektrum FAB m/z 536 (M+H+).

Příklad 24

20 ethylester {4-[5-methoxy-2-(4-methoxyfenyl)-3-methylindol-1-yl-methyl]-fenoxy}-acetátu

Teplota tání = 109 až 113 °C

¹H NMR (DMSO): 7,27 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,03 (d, 2H, J = 8,6 Hz),
 25 6,99 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 6,78 – 6,70 (m, 5H), 5,15 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,11 (q, 2H, J = 7,0 Hz),
 3,78 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,15 (t, 3H, J = 7,1 Hz);

Hmotové spektrum el m/z 459 (M+).

30

Příklad 25

ethylester {4-[5-benzyloxy-2-(4-ethoxyfenyl)-3-methylindol-1-yl-methyl]-fenoxy}-acetátu

35 Teplota tání = 113 až 115 °C

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

Hmotové spektrum el m/z 549 (M+).

45

Příklad 27

ethylester {4-[5-benzyloxy-2-(4-fluorfenyl)-3-methylindol-1-yl-methyl]-fenoxy}-acetátu

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

Příklad 28

5 Ethylester {4-[5-benzyloxy-2-(4-methoxy-4-benzyloxy)-3-methylindol-1-yl-methyl]-fenoxy}-acetátu

Pěna;

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

Příklad 29

15

Ethylester {4-[5-benzyloxy-2-(4-izopropoxyfenyl)-3-methylindol-1-yl-methyl]-fenoxy}-acetátu

Olej;

20

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

25

Hmotové spektrum el m/z 563 (M+).

Příklad 30

30

Ethylester {4-[5-benzyloxy-2-(3,4-methylenedioxybenzyloxy)-3-methylindol-1-yl-methyl]-fenoxy}-acetátu

Olej;

35

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

40

Hmotové spektrum el m/z 549 (M+).

Příklad 31

45

ethylester {4-[5-benzyloxy-2-(4-cyklopentyloxyfenyl)-3-methylindol-1-yl-methyl]-fenoxy}-acetátu

Teplota tání = 96 až 98 °C

50

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

55

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

Hmotové spektrum el m/z 589 (M+);

5

CHN vypočteno pro C 77,39; H, 6,67; N 2,38;

Nalezeno: C 76,76; H 6,63; N 2,27.

10

Příklad 32

ethylester {4-[5-benzyloxy-3-methyl-2-(4-trifluormethylfenyl)-indol-1-yl-methyl]-fenoxy}-acetátu

15

Teplota tání = 221 °C

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

20

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

25

Hmotové spektrum el m/z 573 (M+);

CHN vypočteno pro: $\text{C}_{34}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{NO}_4 + 0,25 \text{H}_2\text{O}$.

30

Příklad 33

ethylester {4-[5-benzyloxy-2-(4-chlorfenyl)-3-methylindol-1-yl-methyl]-fenoxy}-acetátu

Teplota tání = 99 až 101 °C

35

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

40

Hmotové spektrum el m/z 539 (M+);

CHN vypočteno pro $\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{ClNO}_4$.

45

Příklad 34

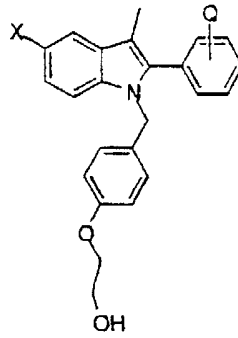
ethylester {4-[5-benzyloxy-2-(2,4-dimethoxy)-3-methylindol-1-yl-methyl]-fenoxy}-acetátu

50

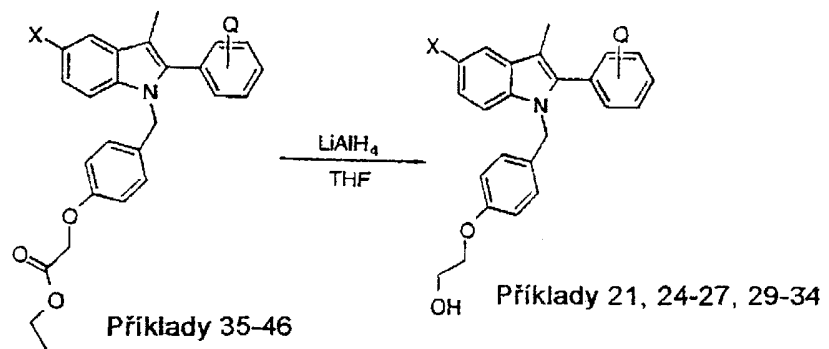
Olej;

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

3-methylindolfenylethanolý



5 Schéma 10



Tabulka 3

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

5

Experimentální postup syntézy 3-methylindolfenethanolů – postup 3

Ilustrováno jako příklad 38

10 2-{4-[5-benzyloxy-2-(4-benzyloxyfenyl)-3-methylindol-1-yl-methyl]-fenoxy}-ethanol

15 Roztok 5,5 g (8,8 mmol) produktu 26 v 50 ml tetrahydrofuranu se zchladí na teplotu 0 °C a po kapkách se přidá 10 ml 1M roztoku lithium-aluminium-hydridu v tetrahydrofuranu. Po 30 minutách při teplotě 0 °C se reakční směs opatrně promyje vodou a rozdělí mezi ethylacetát a 1 N roztok kyseliny chlorovodíkové. Ethylacetátový podíl se suší nad síranem hořečnatým, zahustí se a čistí chromatografií na silikagelu při eluci roztokem ethylacetátu v hexanu v poměru 2:3 za vzniku 4,0 g produktu č. 38 jako bílé pěny.

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

Fyzikální vlastnosti indolfenethanolů

25 Následující produkty se připraví podle schématu 10 při zachování postupu 4 s vhodně substituovanými ethylestery indolů (č.21–č.34) jako počátečního materiálu.

Příklad 35

2-{4-[2-fenyl-3-methylindol-1-yl-methyl]-fenoxy}-ethanol

Olej;

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

Hmotové spektrum el m/z 357 (M+).

Příklad 36

2-{4-[5-methoxy-2-(4-methoxyfenyl)-3-methylindol-1-yl-methyl]-fenoxy}-ethanol

Olej;

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

Hmotové spektrum el m/z 417 (M+).

Příklad 37

2-{4-[5-benzyloxy-2-(4-ethoxyfenyl)-3-methylindol-1-yl-methyl]-fenoxy}-ethanol

Pěna;

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

Hmotové spektrum el m/z 507 (M+).

Příklad 39

2-{4-[5-benzyloxy-2-(4-fluorfenyl)-3-methylindol-1-yl-methyl]-fenoxy}-ethanol

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

Příklad 40

2-{4-[5-benzyloxy-2-(3,4-methylenedioxyfenyl)-3-methylindol-1-yl-methyl]-fenoxy}-ethanol

Olej;

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

5 Hmotové spektrum el m/z 507 (M+).

Příklad 41

10 2-{4-[5-benzyloxy-2-(4-izopropoxyfenyl)-3-methylindol-1-yl-methyl]-fenoxy}-ethanol

Pěna:

15 ¹H NMR (DMSO): 7,46 (d, 2H, J = 7,7 Hz), 7,42 – 7,28 (m, 3H), 7,25 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,11 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 6,99 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 6,79 (dd, 1H, J = 2,4 Hz, 8,8 Hz), 6,73 (s, 4H), 5,14 (s, 2H), 5,10 (s, 2H), 4,80 (bs, 1H), 4,70 – 4,60 (m, 1H), 3,85 (t, 2H, J = 4,8 Hz), 3,83 (t, 2H, J = 5,1 Hz), 2,13 (s, 3H), 1,30 (d, 6 H, J = 5,9 Hz);

Hmotové spektrum el m/z 521 (M+).

20

Příklad 42

25 2-{4-[5-benzyloxy-2-(4-cyklopentylloxyfenyl)-3-methylindol-1-yl-methyl]-fenoxy}-ethanol

Teplota tání = 129 až 131 °C

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

IR (KBr) 3490 br, 2920, 1620 cm⁻¹;

35

Hmotové spektrum el m/z 547 (M+).

Příklad 43

40

2-{4-[5-benzyloxy-2-(4-trifluormethylfenyl)-indol-1-yl-methyl]-fenoxy}-ethanol

Pěna:

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

50 Hmotové spektrum el m/z 531.

Příklad 44

55 2-{4-[5-benzyloxy-2-(4-methylfenyl)-3-methylindol-1-yl-methyl]-fenoxy}-ethanol

Olej:

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

Hmotové spektrum el m/z 477 (M+).

10

Příklad 45

2-{4-[5-benzyloxy-2-(4-chlorfenyl)-3-methylindol-1-yl-methyl]-fenoxy}-ethanol

15 Teplota tání = 110 až 113 °C

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

20

Hmotové spektrum el m/z 497 (M+).

25 Příklad 46

2-{4-[5-benzyloxy-2-(2,4-dimethoxyfenyl)-3-methylindol-1-yl-methyl]-fenoxy}-ethanol

Olej;

30

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

35

3-methylindol-fenylethyl-bromidy

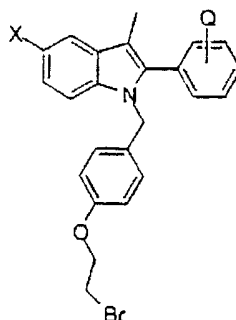
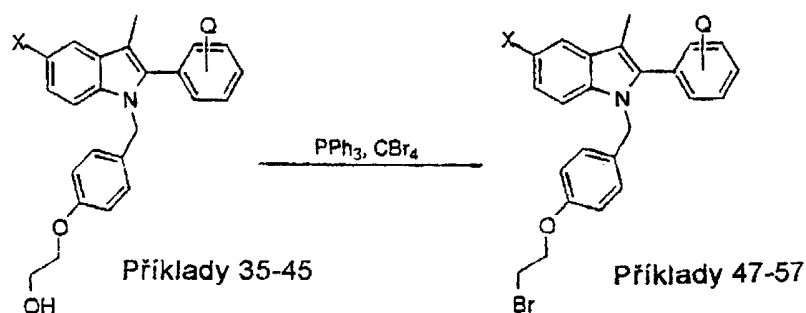


Schéma 11



5

Tabulka 4

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

Experimentální postup syntézy 3-methylindolfenethylbromidů postup 5

10 Ilustrováno jako příklad 50

5-benzyloxy-2-(4-benzyloxyfenyl)-1-[4-(2-bromethoxy)-benzyl]-3-methyl-1H-indol

15 Do roztoku 3,3 g (5,8 mmol) produktu Příkladu 38 v 50 ml tetrahydrofuranu se přidá 2,9 g (8,7 mmol) CBr₄ a 2,3 g (8,7 mmol) triphenylfosfinu. Reakční směs se 3 hodiny míchá při teplotě

místnosti a pak se zahustí a vytvořený zbytek se čistí chromatografií na silikagelu při eluci gradientem poměrů roztoku ethylacetátu v hexanu od 1:4 do roztoku ethylacetátu za vzniku 3,2 g bílé pevné látky o teplotě tání 131 až 134 °C.

5 ¹H NMR (DMSO): 7,64 – 7,30 (m, 10 H), 7,29 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,20 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,12 – 7,09 (m, 3H), 6,80 (dd, 1H, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,77 – 6,73 (m, 4H), 5,16 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 4,20 (t, 2H, J = 5,3 Hz), 3,73 (t, 2H, J = 5,5 Hz), 2,15 (s, 3H);

Hmotové spektrum FAB 631/633 (M+H⁺, přítomnost Br).

10

Fyzikální vlastnosti indolfenethylbromidů

Následující produkty se připraví podle schématu 11 při zachování postupu 5 za použití vhodně substituovaných indolů (č.35 – č. 45) jako počátečního materiálu.

15

Příklad 47

1-[4-(2-bromethoxy)-benzyl]-2-fenyl-3-methyl-1H-indol

20

Olej;

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

25

Hmotové spektrum el m/z 419 (M⁺).

Příklad 48

30

5-methoxy-2-(4-methoxyfenyl)-1-[4-(2-bromethoxy)-benzyl]-3-methyl-1H-indol

Olej;

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

Hmotové spektrum el m/z 479 (M⁺).

40

Příklad 49

5-benzyloxy-2-(4-ethoxyfenyl)-1-[4-(2-bromethoxy)-benzyl]-3-methyl-1H-indol

45

Teplota tání = 118 až 120 °C

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

Hmotové spektrum el m/z 569 (M⁺).

Příklad 51

5-benzyloxy-1-[4-(2-bromethoxy)-benzyl]-2-(4-fluorfenyl)-3-methyl-1H-indol

Teplota tání = 114 až 116 °C

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

Hmotové spektrum el m/z 543 (M+);

CHN vypočteno pro C₃₁H₂₇BrFNO₂.

Příklad 52

2-benzo[1,3]dioxyl-5-yl-5-benzyloxy-1-[4-(2-bromethoxy)-benzyl]-3-methyl-1H-indol

Teplota tání = 133 až 136 °C

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

Hmotové spektrum el m/z 569 (M+).

Příklad 52a

5-benzyloxy-1-[4-(2-bromethoxy)-benzyl]-2-(3-methoxy-4-benzyloxyfenyl)-3-methyl-1H-indol

Pěna;

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

Hmotové spektrum FAB m/z 662 (M+H+).

Příklad 53

5-benzyloxy-1-[4-(2-bromethoxy)-benzyl]-2-(4-izopropoxyfenyl)-3-methyl-1H-indol

Teplota tání = 125 až 128 °C

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

Hmotové spektrum el m/z 583 (M+).

5 Příklad 54

5-benzyloxy-1-[4-(2-bromethoxy)-benzyl]-2-(4-cyklopentyloxyfenyl)-3-methyl-1H-indol

Teplota tání = 110 až 112 °C

10

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

15

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

Hmotové spektrum el m/z 609, 611 (M+, přítomnost Br).

20

Příklad 55

5-benzyloxy-1-[4-(2-bromethoxy)-benzyl]-3-methyl-2-(4-trifluormethylfenyl)-1H-indol

25

Teplota tání = 106 až 109 °C

^1H NMR (DMSO): 7,83 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,60 (d, 2H, J = 7,9 Hz), 7,35 – 7,29 (m, 2H), 7,48 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 7,39 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 7,18 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 6,87 (dd, 1H, J = 9,0 Hz, 2,6 Hz), 6,77 – 6,71 (m, 4H), 5,22 (s, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,20 (t, 2H, J = 5,3 Hz), 3,72 (t, 2H, J = 5,3 Hz), 2,20 (s, 3H);

30

IR (KBr) 2910, 2850, 1620 cm^{-1} ;

35 Hmotové spektrum el m/z 595, 593 (M+).

Příklad 56

40 5-benzyloxy-1-[4-(2-bromethoxy)-benzyl]-3-methyl-2-(4-methylfenyl)-1H-indol

Teplota tání = 82 až 95 °C

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

45

Hmotové spektrum el m/z 539 (M+).

50

Příklad 57

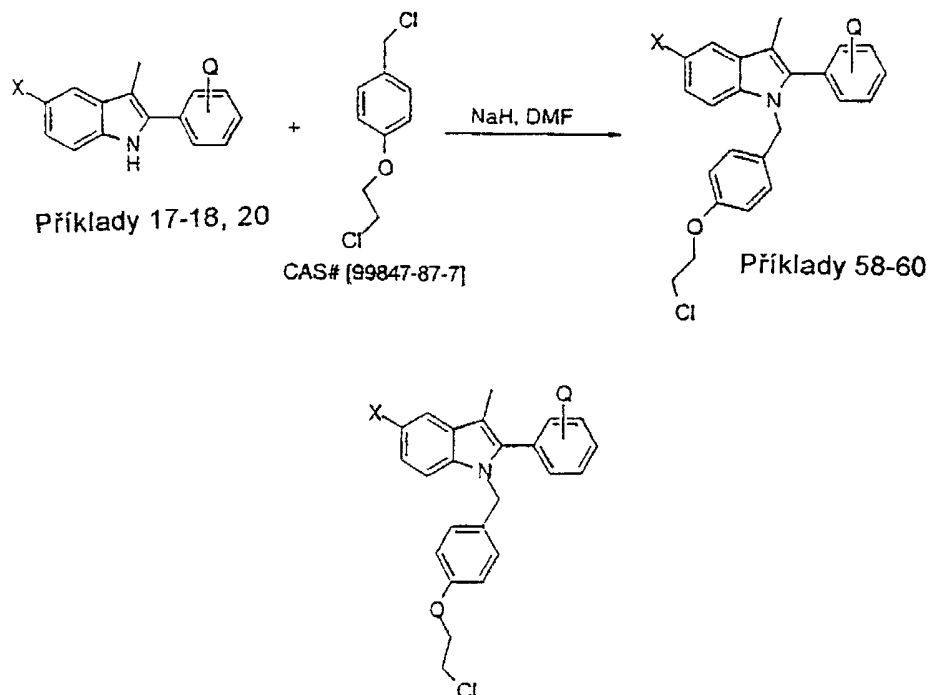
5-benzyloxy-1-[4-(2-bromethoxy)-benzyl]-3-methyl-2-(4-chlorfenyl)-1H-indol

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

5 Hmotové spektrum el m/z 559 (M+).

3-methylindol-fenylethyl-chloridy používané jako meziprodukty

10 Schéma 12



Tabulka 5

Příklad č.	X	Q
58	OBn	3'-OBn
59	OBn	3'-F, 4'-OBn
60	OBn	4'-OCF ₃

15

Experimentální postup syntézy 3-methylindolfenethylchloridů – postup 5a

Ilustrováno jako příklad 58

20

5-benzyloxy-2-(3-benzyloxyfenyl)-1-[4-(2-chlorethoxy)-benzyl]-3-methyl-1H-indol

Do roztoku 9,7 g (0,0231 mol) 5-benzyloxy-3-methyl-2-(3-benzyloxyfenyl)-1H-indolu (indol Příkladu 17) v 80 ml bezvodého dimethylformamidu se přidá 60% disperze 0,85 g hydridu sod-

ného v minerálním oleji. Směs se nechá 30 minut míchat do ukončení vývoje bublinek, a následně se přidá 4,8 g 1-chlormethyl-4-(2-chlorethoxy)-benzenu CAS č. (99847-87-7). Reakční směs se přes noc nechá při teplotě místnosti, přidá se 200 ml ethylacetátu a reakční směs se promyje třikrát 100 ml vody. Organický roztok se oddělí, promyje se nasyceným roztokem chloridu sodného, suší se nad síranem hořečnatým, filtruje se a odpařuje do sucha na rotačním odpařovači. Produkt se krystalizuje z ethylacetátu.

Teplota tání = 125 až 127 °C.

¹H NMR (DMSO): 7,48 – 7,46 (d, 2H, J = 6,8 Hz), 7,40 – 7,35 (m, 7 H), 7,33 – 7,28 (m, 2H), 7,23 – 7,21 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,13 – 7,12 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,07 – 7,04 (m, 1H), 6,94 – 6,92 (d, 2H, J = 6,1 Hz), 6,83 – 6,80 (dd, 1H, J = 2,5 Hz, J = 6,3 Hz), 6,78 – 6,72 (m, 4H), 5,14 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 3,04 (s, 2H), 4,13 – 4,10 (t, 2H, J = 5,1 Hz), 3,86 – 3,84 (t, 2H, J = 5,1 Hz), 2,14 (s, 3H);

IR 3420, 2900 cm⁻¹;

Hmotové spektrum el m/z 587 (M+);

CHN vypočteno pro C₃₈H₃₄ClNO₃.

Fyzikální vlastnosti indolfenethylchloridů

Následující produkty se připraví podle schématu 12 při zachování postupu 5a za použití vhodně substituovaných indolů č. 18 a č. 20.

Příklad 59

5-benzyloxy-2-(4-benzyloxy-3-fluorfenyl)-1-[4-(2-chlorethoxy)-benzyl]-3-methyl-1H-indol

Teplota tání = 88 až 91 °C

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

Hmotové spektrum el m/z 605 (M+);

CHN vypočteno pro C₃₈H₃₃ClFNO₃.

Příklad 60

5-benzyloxy-1-[4-(2-bromethoxy)-benzyl]-3-methyl-2-(4-trifluormethoxyfenyl)-1H-indol

Teplota tání = 108 až 110 °C

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

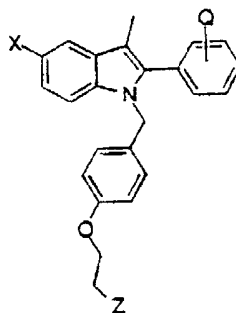
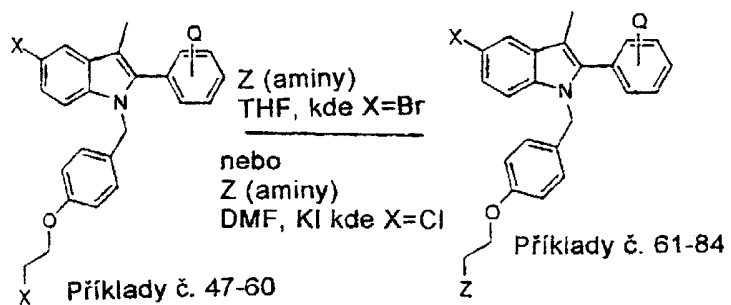
IR 3400, 2900, 1600 cm⁻¹;

Hmotové spektrum el m/z 566 (M+);

CHN vypočteno pro C₃₂H₂₇ClF₃NO₃ + 0,5 H₂O.

Aminoethoxyindoly

Schéma 13



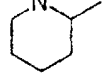
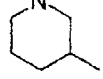
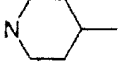
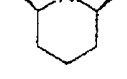





5










Tabulka 6

Příklad č.	X	Q	Z
51	OBn	4'-OEt	
62	OBn	H	
63	OBn	4'-OBn	
64	OBn	4'-OBn	
65	OBn	4'-OBn	



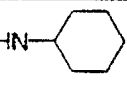
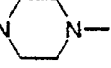

Tabulka 6 (2. část)

Příklad č.	X	Q	Z
66	OBn	4'-OBn	
66a	OBn	4'-OBn	
67	OBn	4'-OBn	
68	OBn	4'-OBn	
69	OBn	4'-OBn	
70	OBn	4'-OBn	
71	OBn	4'-OBn	
71a	OBn	4'-OBn	
72	OBn	4'-F	

Tabulka 6 (3. část)

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

Tabulka 6 (4. část)

Příklad č.	X	Q	Z
80	OBn	3'-OMe	
81	OBn	4'-OCF ₃	
82	OBn	4'-OBn	
83	OBn	4'-OBn	
84	OBn	3'-OMe	

5 Experimentální postup syntézy 3-methylaminoethoxyindolů – postup 6

Substituce bromidu

Ilustrováno jako příklad 63

10

5-benzyloxy-2-(4-benzyloxyfenyl)-3-methyl-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzyl]-1H-indol

15

Na roztok 3,2 g (5,0 mmol) produktu Příkladu 50 v 50 ml tetrahydrofuranu se působí 5,0 ml (50 mmol) piperidinu a zahřívá na teplotu refluxu. Po 5 hodinách se reakční směs zahustí a zpracuje ethylacetátem, promyje se nasyceným hydrogenuhličitanem sodným a suší se nad síranem hořečnatým. Produkt se čistí chromatografií na koloně silikagelu za použití gradientové eluce od roztoku ethylacetátu v hexanu od ethylacetátu. Vznikne 2,7 produktu jako bílé pevné látky o teplotě tání 93 až 95 °C.

20

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

25

Hmotové spektrum FAB 637 (M+H⁺).

Alternativní postup syntézy

Postup 6a

5 Substituce chloridů

Ilustrováno jako příklad 76

10 3-benzyloxy-2-(3-benzyloxyfenyl)-3-methyl-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzyl]-1H-indol

Do roztoku 1,1 g (0,00953 mol) 5-benzyloxy-2-(3-benzyloxyfenyl-1-[4-(2-chlorethoxy)-benzyl]-3-methyl-1H-indolu (Příklad 58) v 10 ml dimethylformamidu se přidá 1,1 ml (0,0112 mol) piperidinu a 0,93 g (0,0561 mol) jodidu draselného. Reakční směs se 4 hodiny zahřívá na teplotu -40 až -50 °C. Po chlazení na teplotu místnosti se do reakční směsi přidá 150 ml ethylacetátu a směs se třikrát promyje 100 ml vody. Organický roztok se oddělí, promyje se nasyceným roztokem chloridu sodného, suší nad síranem hořečnatým, zbytek se filtruje, odpařuje a po čištění vznikne 1,0 g produktu.

20 Teplota tání = 125 až 126 °C.

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

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

Hmotové spektrum el m/z 636 M^+ ;

30 CHN vypočteno pro $C_{43}H_{44}N_2O_3 + 0,5 H_2O$.

Fyzikální vlastnosti sloučenin substituovaných aminem

35 Následující sloučeniny se připraví podle schématu 13 při zachování postupu 6, kromě příkladů 76 – 84, které se připraví podle postupu syntézy 6a

Příklad 61

40 5-benzyloxy-2-(4-ethoxyfenyl)-3-methyl-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzyl]-1H-indol

Teplota tání = 188 až 191 °C

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

50 Hmotové spektrum el m/z 574 (M^+).

Příklad 62

5-benzyloxy-2-fenyl-3-methyl-1-[4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-benzyl]-1H-indol

5 Olej;

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

Hmotové spektrum el m/z 544 (M+).

15 Příklad 64

5-benzyloxy-2-(4-benzyloxyfenyl)-3-methyl-1-[4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-benzyl]-1H-indol

20 Teplota tání = 106 až 107 °C

¹H NMR (DMSO): 7,47 (d, 4 H, J = 8,3 Hz), 7,41 – 7,36 (m, 4H), 7,36 – 7,30 (m, 2H), 7,29 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,19 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,14 – 7,10 (m, 3H), 6,80 (dd, 1H, J = 8,8 Hz), 6,73 (s, 4 H), 5,15 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 3,90 (t, 2H, J = 5,9 Hz), 2,76 (t, 2H, J = 5,9 Hz), 2,64 – 2,55 (m, 4H), 2,15 (s, 3H), 1,58 – 1,44 (m, 8 H);

Hmotové spektrum FAB m/z 651 (M+H+).

30 Příklad 65

5-benzyloxy-2-(4-benzyloxyfenyl)-3-methyl-1-[4-(2-diizopropylamino-1-yl-ethoxy)-benzyl]-1H-indol

35 Teplota tání = 148 až 150 °C

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

Hmotové spektrum FAB m/z 653 (M+H+).

45 Příklad 66

5-benzyloxy-2-(4-benzyloxyfenyl)-3-methyl-1-[4-(2-butylmethylamino-1-yl-ethoxy)-benzyl]-1H-indol

50 Teplota tání = 101 až 104 °C

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

Hmotové spektrum el m/z 638 (M+).

Příklad 66a

5

5-benzyloxy-2-(4-benzyloxyfenyl)-3-methyl-1-{4-dimethylamino-ethoxy}-benzyl}-1H-indol

Teplota tání = 123 až 124 °C

10

Příklad 67

15

5-benzyloxy-2-(4-benzyloxyfenyl)-3-methyl-1-[4-(2-(2-methylpiperidin-1-yl)-ethoxy)-benzyl]-1H-indol

Teplota tání = 121 °C

20

Příklad 68

5-benzyloxy-2-(4-benzyloxyfenyl)-3-methyl-1-[4-(2-(3-methylpiperidin-1-yl)-ethoxy)-benzyl]-1H-indol

25

Teplota tání = 90 °C

Příklad 69

30

5-benzyloxy-2-(4-benzyloxyfenyl)-3-methyl-1-[4-(2-(4-methylpiperidin-1-yl)-ethoxy)-benzyl]-1H-indol

Teplota tání = 98 °C

35

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

40

Hmotové spektrum esl m/z 651 (M+1)+.

Příklad 70

45

5-benzyloxy-2-(4-benzyloxyfenyl)-3-methyl-1-{4-[2-((cis)-2,6-dimethylpiperidin-1-yl)-ethoxy]-benzyl}-1H-indol

Teplota tání = 106 až 107 °C

50

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

55

Příklad 71

5 5-benzyloxy-2-(4-benzyloxyfenyl)-3-methyl-1-{4-[2-(1,3,3-trimethyl-6-aza-bicyklo[3,2,1]-
okt-6-yl)-ethoxy]-benzyl}-1H-indol

Teplota tání = 107 °C

10 Hmotové spektrum ESI m/z 705 (M+1)+

Příklad 71a

15 (1S,4R)-5-benzyloxy-2-(4-benzyloxyfenyl)-3-methyl-{4-[2-(2-azabicyklo[2,2,1]-hept-2-
yl)-ethoxy]benzyl}-1H-indol

(1S,2R)-2-aza-bicyklo[2,2,1]heptan použitý k substituci bromidem se připraví podle postupu
syntézy popsaného v Syn. Comm. 26(3), 577-584 (19961).

20 Teplota tání = 95 až 100 °C

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

25

Příklad 72

5-benzyloxy-2-(4-fluorfenyl)-3-methyl-1-[4-(2-(2-azepan-1-yl)-ethoxy)-benzyl]-1H-indol

30 Olej;

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

35

Hmotové spektrum el m/z 562 (M+).

Příklad 72a

40

5-benzyloxy-2-(4-fluorfenyl)-3-methyl-1-[4-(2-piperidin-1-yl)-ethoxy]-benzyl]-1H-indol

Olej;

45 ¹H NMR (DMSO): 7,32 – 6,53 (m, 16 H), 5,00 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 3,77 (t, 2H, J = 5,8 Hz), 3,22
– 3,14 (m, 4H), 2,40 (t, 2H, J = 5,8 Hz), 2,0 (s, 3H), 1,291,17 (m, 6 H).

50

Příklad 72b

5-benzyloxy-2-(4-chlorfenyl)-3-methyl-1-[4-(2-piperidin-1-yl)-ethoxy]-benzyl]-1H-indol

Olej;

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

5

Hmotové spektrum el m/z 564 (M+).

Příklad 73

10

5-benzyloxy-2-[3,4-methylenedioxyfenyl]-3-methyl-1-[4-(2-piperidin-1-yl)-ethoxy]-benzyl]-1H-indol

Pěna;

15

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

20

Hmotové spektrum el m/z 574 (M+).

Příklad 74

25

5-benzyloxy-2-[4-izopropoxyfenyl]-3-methyl-1-[4-(2-piperidin-1-yl)-ethoxy]-benzyl]-1H-indol

Pěna;

30

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

35

Hmotové spektrum el m/z 588 (M+).

40

Příklad 75

5-benzyloxy-2-[4-methylfenyl]-3-methyl-1-[4-(2-piperidin-1-yl)-ethoxy]-benzyl]-1H-indol

Olej;

45

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

50

Hmotové spektrum el m/z 544 (M+).

Příklad 77

5 1-[4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-benzyl]-5-benzyloxy-2-(3-benzyloxyfenyl)-3-methyl-1H-indol

Teplota tání = 103 až 105 °C

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

15 IR 3400, 2900 cm⁻¹;

Hmotové spektrum el m/z 650 (M+);

20 CHN vypočteno pro C₄₄H₄₆N₂O₃.

Příklad 78

25 5-benzyloxy-2-(4-benzyloxy-3-fluorfenyl)-3-methyl-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzyl]-1H-indol

Teplota tání = 125 až 128 °C

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

35 Hmotové spektrum el m/z 654 (M+);

CHN vypočteno pro C₄₃H₄₃FN₂O₃.

Příklad 79

40 5-benzyloxy-2-(4-benzyloxy-3-fluorfenyl)-3-methyl-1-[4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-benzyl]-1H-indol

45 Teplota tání = 122 až 124 °C

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

50 Hmotové spektrum el m/z 668 (M+);

CHN vypočteno pro C₄₄H₄₅FN₂O₃.

Příklad 80

5 5-benzyloxy-2-(3-methoxyfenyl)-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzyl]-3-methyl-1H-indol

Teplota tání = 86 až 87 °C

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

Hmotové spektrum el m/z 561 (M⁺);

15

CHN vypočteno pro C₃₇H₄₀N₂O₃ + 0,25 H₂O.

Příklad 81

20

5-benzyloxy-3-methyl-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzyl]-2-(4-trifluormethoxyfenyl)-1H-indol

Teplota tání = 107 až 108 °C

25

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

30

IR 3400, 2900, 1600 cm⁻¹;

Hmotové spektrum el m/z 615 (MH⁺);

35

CHN vypočteno pro C₃₇H₃₇F₃N₂O₃.

Příklad 82

40

(2-{4-[5-benzyloxy-2-(4-benzyloxyfenyl)-3-methylindol-1-yl-methyl]-fenoxy}-ethyl)-cyklohexylamin

Teplota tání = 87 až 90 °C

45

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

50

Hmotové spektrum el m/z 650 (M⁺);

CHN vypočteno pro C₄₄H₄₆N₂O₄;

Příklad 83

5 5-benzyloxy-2-(4-benzyloxyfenyl)-3-methyl-1-{4-methylpiperazin-1-yl}-ethoxy-benzyl}-
1H-indol

Teplota tání = 88 až 91 °C

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

Hmotové spektrum el m/z 652 (M+);

15 CHN vypočteno pro: C₄₃H₄₅N₃O₃.

Příklad 84

20 1-[4-(2-azepan-1-yl)-ethoxy]-benzyl]-5-benzyloxy-2-(3-methoxyfenyl)-3-methyl-1H-indol

Teplota tání = 103 až 105 °C

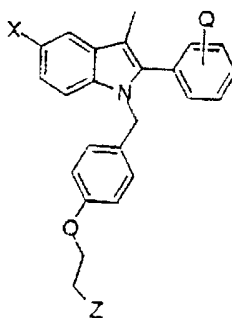
25 ¹H NMR (DMSO): 7,47 – 7,45 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,41 – 7,35 (m, 7H), 7,32 – 7,29 (t, 2H,
7,0 Hz), 7,23 – 7,21 (d, 1H, J = 8,7 Hz) 7,13 – 7,12 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,06 – 7,03 (m, 1H),
6,95 – 6,91 (m, 2H), 6,83 – 6,80 (m, 1H), 6,75 – 6,73 (m, 4H), 5,13 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 5,02
(s, 2H), 3,90 – 3,87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

30 IR 3400, 2900 cm⁻¹;















Hmotové spektrum el m/z 630 (M+);

35 CHN vypočteno pro C₄₄H₄₆N₂O₃.

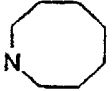


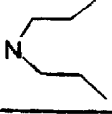

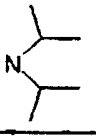


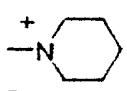
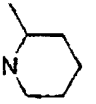
Výsledky a postupy syntézy sloučenin tabulky 11 (tabulka výsledků měření na estrogenních
receptorech)



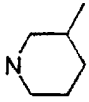

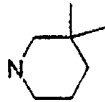
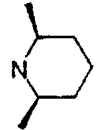
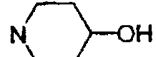



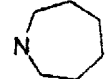


Tabulka 7

Příklad č.	X	Q	Z
85	H	H	
86	H	4'-OH	
87	OH	H	
88	OMe	4'-OH	
89	OH	4'-OMe	
90	OMe	4'-OMe	
91	OMe	4'-OMe	
92	OH	4'-OEt	
93	OH	4'-OEt	
94	F	4'-OH	
95	OH	H	
96	OH	4'-OH	
97	OH	4'-OH	
98	OH	4'-OH	














Tabulka 7 (2. část)

Příklad č.	X	Q	Z
99	OH	4'-OH	
100	OH	4'-OH	
101	OH	4'-OH	
102	OH	4'-OH	
103	OH	4'-OH	
104	OH	4'-OH	
105	OH	4'-OH	
106	OH	4'-OH	
107	OH	4'-OH	
108	OH	4'-OH	

Tabulka 7 (3. část)

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

Tabulka 7 (4. část)

Příklad č.	X	Q	Z
120	OH	4'-O-iPr	
121	OH	4'-O-iPr	
122	OH	4'-O-Cp	
123	OH	4'-CF ₃	
124	OH	4'-CH ₃	
125	OH	4'-Cl	
126	OH	2',4',-Dimethoxy	
127	OH	3'-OH	
128	OH	3'-OH	
129	OH	4'-OH,3'-F	
130	OH	4'-OH, 3'-F	
131	OH	3'-OMe	
132	OH	4'-OCF ₃	

5

Hydrogenace indolů obsahujících benzylether(y)

Postup 7

10 Ilustrováno jako příklad 97

2-(4-hydroxyfenyl)-3-methyl-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzyl]-1H-indol-5-ol

15 Na suspenzi 1,1 g 10% palladia na aktivním uhlí v ethanolu se působí 2,2 g (3,4 mmol) roztoku produktu Příkladu 63 ve směsi tetrahydrofuranu a ethanolu. Přidá se 6,0 ml (63 mmol) cyklohexadienu a reakční směs se 48 hodin míchá. Katalyzátor se filtruje přes Celit, reakční směs se zahustí a vytvořený zbytek se čistí chromatografií na silikagelu při gradientní eluci směsí

methanolu a methylenchloridu od 1:19 do 1:10 za vzniku 0,8 g produktu jako bílé pevné látky o teplotě tání = 109 až 113 °C.

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

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

Hmotové spektrum (EI) m/z 456.

Sloučeniny se eventuálně rozpustí v roztoku tetrahydrofuranu v ethanolu nebo v jiném vhodném rozpouštědle a hydrogenuje za přítomnosti 10% palladia na aktivním uhlí v atmosféře vodíku nebo v Parrově hydrogenačním zařízení. V mnoha příkladech se sloučeniny připraví jako kyselé adiční směsi. Postup přípravy hydrochloridů je uveden v postupu 8.

Postup 8

Volné báze 1,0 g produktu 97 po shora uvedené hydrogenaci umístěné ve velké reakční trubici se rozpustí ve 20 ml methanolu. Na tuto směs se působí 2,6 ml 1,0 N roztoku kyseliny chlorovodíkové, a pak 4,0 ml deionizované vody. Reakční nádoba se částečně otevře k urychlení odpařování rozpouštědla. Po přibližně deseti minutách se začnou tvořit krystaly. Po 4 hodinách se roztok filtruje a krystaly se promyjí vodou. Vznikne 0,42 g bílých krystalů o teplotě tání 184 až 185 °C. Z matečné kapaliny se získá dalších 0,30 g bílé pevné látky o teplotě tání 177 až 182 °C.

CHN vypočteno pro: C₂₉H₃₂N₂O₃ + HCl + 1 H₂O.

Sloučeniny lze připravit eventuálně jako kvartérní amoniové soli podle postupu přípravy produktu příkladu 107 (postup 9).

Postup 9

Příklad 107

2-(4-hydroxyfenyl)-3-methyl-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzyl]-1H-indol-5-ol-methyljodid

V 18 ml tetrahydrofuranu se rozpustí 0,8 g produktu Příkladu 97 a na vytvořený roztok se působí 2 ml methyljodidu. Roztok se hodinu zahřívá na teplotu refluxu. Reakční směs se nechá zahřát na teplotu místnosti a podíl pevné látky se filtruje za vzniku 0,72 g jako krystalické pevné látky o teplotě tání 214 až 217 °C.

CHN vypočteno pro C₂₉H₃₂N₂O₃ + CH₃I + 0,5 H₂O.

Příklad 106

2-(4-hydroxyfenyl)-3-methyl-1-[4-(2-dimethyl-1-yl-ethoxy)-benzyl]-1H-indol-5-ol-methyljodid

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu přípravy produktu příkladu 106 za použití produktu příkladu 100 jako počátečního materiálu o teplotě tání 245 až 250 °C.

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

5 IR (KBr) 3250, 1500, 1250;

Hmotové spektrum el m/z 416 (M+);

CHN vypočteno pro $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3 + 1,09 \text{CH}_3\text{I} + 0,8 \text{H}_2\text{O}$.

10

Fyzikální vlastnosti výsledných sloučenin zbavených ochranných skupin

Následující sloučeniny jsou buď volné báze, hydrochloridové soli, nebo acetáty. Sloučeniny se připraví podle postupu 7 za použití odpovídajících benzyletherů jako prekurzorů. Pokud sloučenina uvedená v Tabulce 1 neobsahuje volnou funkční fenolovou skupinu, je nutné tuto sloučeninu zbavit benzylátu a nepostupovat podle postupu 7. Fyzikální vlastnosti těchto sloučenin (č.85, 90–91) jsou ale také následně uvedeny.

15

20 Příklad 85

4-{3-methyl-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzyl]-1H-indol}(hydrochlorid)

Teplota tání = 131 až 137 °C.

25

^1H NMR (DMSO): 10,33 (s, 1H), 7,36 – 7,38 (m, 6 H), 7,32 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,14 – 7,0 (m, 2H), 6,80 (s, 4 H), 5,24 (s, 2H), 4,28 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz), 3,50 – 3,40 (m, 4H), 3,0 – 2,95 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,80 – 1,60 (m, 5 H), 1,40 – 1,35 (m, 1H);

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

Hmotové spektrum (+) FAB m/z 425 [M+H]⁺;

CHN vypočteno pro $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O} + 1,0 \text{HCl} + 1,0 \text{H}_2\text{O}$.

35

Příklad 86

40 4-{3-methyl-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzyl]-1H-indol-2-yl}-fenolhydrochlorid (hydrochlorid)

Teplota tání = 192 až 194 °C

^1H NMR (DMSO): 10,28 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 7,51 – 7,49 (m, 1H), 7,27 (dd, 1H, $J = 7,0$ Hz, 0,7 Hz), 7,18 (d, 2H, $J = 7,6$ Hz), 7,09 – 7,02 (m, 2H), 6,86 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 6,80 (s, 4 H), 5,20 (s, 2H), 4,28 (t, 2H, $J = 4,9$ Hz), 3,50 – 3,35 (m, 4H), 3,0 – 2,85 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,80 – 1,60 (m, 5H), 1,40 – 1,30 (m, 1H);

45

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

50

Hmotové spektrum el m/z 440 (M+);

CHN vypočteno pro $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{H}_2\text{O}_2 + 1 \text{HCl}$.

55

Příklad 87

3-methyl-2-fenyl-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzyl]-1H-indol-5-ol (hydrochlorid)

5 Teplota tání = 228 až 230 °C

¹H NMR: 10,1 (brs, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,55 – 7,45 (m, 5H), 7,10 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,83 – 6,80 (m, 5H), 6,61 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 5,15 (s, 2H), 4,25 (t, 2H, J = 4,8 Hz), 3,47 – 3,35 (m, 4H), 2,96 – 2,87 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,75 – 1,65 (m, 5 H), 1,31 – 1,28 (m, 1H);

10

Hmotové spektrum el m/z 440 (M+);

CHN vypočteno pro C₂₉H₃₂N₂O₂ + 1HCl + 0,33 H₂O;

15 IR (KBr) 3200, 2500, 1450, 1200 cm⁻¹.

Příklad 88

20 4-{5-methoxy-3-methyl-1-{4-[2-(piperidin-1-yl)-ethoxy]-benzyl}-1H-indol-2-yl}-fenol

Teplota tání = 87 až 90 °C

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

25

IR (KBr) 3400 (br), 2920, 1610, 1520 cm⁻¹;

30

Hmotové spektrum el m/z 470;

CHN vypočteno pro C₃₀H₃₄N₂O₃ + 0,1 H₂O.

35

Příklad 89

2-(4-methoxyfenyl)-3-methyl-1-[4-(2-(piperidin-1-yl)-ethoxy)-benzyl]-1H-indol-5-ol

40 Teplota tání = 188 až 189 °C

¹H NMR (DMSO): 8,70 (s, 1H), 7,27 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 7,06 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,02 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 6,81 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 6,73 (s, 1H), 6,58 (dd, 1H, J = 8,88, 2,4 Hz), 5,10 (s, 2H), 3,93 (t, 2H, J = 5,9 Hz), 3,79 (s, 3H), 2,56 (t, 2H, J = 5,9 Hz), 2,41 – 2,32 (m, 4H), 2,10 (s, 3H), 1,47 – 1,41 (m, 4H), 1,34 – 1,31 (m, 2H);

45

Hmotové spektrum el m/z 470;

CHN vypočteno pro C₃₀H₃₄N₂O₃ + 0,1 H₂O.

50

Příklad 90

5-methoxy-2-(4-methoxyfenyl)-3-methyl-1-[4-(2-piperidin-1-yl)-ethoxy]-benzyl]-1H-indol (hydrochlorid)

55

Teplota tání = 188 až 191 °C

¹H NMR (DMSO): 10,35 (brs, 1H), 7,27 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,03 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 6,99 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 6,82 – 6,78 (m, 4H), 6,71 (dd, 1H, J = 8,8 Hz, J = 2,5 Hz), 5,17 (s, 2H), 4,31 – 4,22 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,43 – 3,36 (m, 4H), 2,97 – 2,83 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,80 – 1,59 (m, 5H), 1,41 – 1,26 (m, 1H);

IR (KBr) 2920, 1450, 1250 cm⁻¹;

Hmotové spektrum el m/z 484 (M+);

CHN vypočteno pro C₃₁H₃₈N₂O₃ + 1 HCl.

Příklad 91

1-[4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-benzyl]-5-methoxy-2-(4-methoxyfenyl)-3-methyl-1H-indol (hydrochlorid)

Teplota tání = 161 až 163 °C

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

Hmotové spektrum el m/z 499 (M+);

CHN vypočteno pro C₃₂H₃₈N₂O₃ + 1 HCl.

Příklad 92

2-(4-ethoxyfenyl)-3-methyl-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzyl]-1H-indol-5-ol

Teplota tání = 173 až 175 °C

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

Hmotové spektrum el m/z 484 (M+);

CHN vypočteno pro C₃₁H₃₆N₂O₃ + 0,25 H₂O.

Příklad 93

1-[4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-benzyl]-2-(4-ethoxyfenyl)-3-methyl-1H-indol-5-ol

Teplota tání = 133 až 135 °C

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

5

IR (KBr) 2930, 1470, 1250 cm⁻¹;

Hmotové spektrum el m/z 498 (M+);

10

CHN vypočteno pro C₃₂H₃₈N₂O₃.

Příklad 94

15

4-{5-fluor-3-methyl-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzyl]-1H-indol-2-yl}-fenol (hydrochlorid)

Teplota tání = 223 až 225 °C

20

¹H NMR (DMSO): 10,30 (br s, 1H), 7,27 – 7,23 (m, 2H), 7,17 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 6,88 – 6,79 (m, 7H), 5,20 (s, 2H), 4,28 (t, 2H, J = 5,0 Hz), 3,42 – 3,35 (m, 4H), 3,00 – 2,85 (m, 2H), 2,14 (s, 3H) 1,78 – 1,70 (m, 4H), 1,67 – 1,59 (m, 1H), 1,40 – 1,26 (m, 1H);

Hmotové spektrum el m/z 458 (M+).

25

Příklad 95

30

1-[4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-benzyl]-3-methyl-2-fenyl-1H-indol-5-ol (hydrochlorid)

Teplota tání = 203 až 204 °C

35

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

Hmotové spektrum el m/z 454 (M+);

CHN vypočteno pro C₃₀H₃₄N₂O₂ + 1 HCl.

40

Příklad 96

45

2-(4-hydroxyfenyl)-3-methyl-1-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-benzyl]-1H-indol-5-ol

Teplota tání = 105 až 110 °C

CHN vypočteno pro: C₂₈H₃₀N₂O₃ + 0,4 H₂O;

50

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

55

IR (KBr) 3410 (br), 1620, 1510 cm⁻¹;

Hmotové spektrum (EI) m/z 442.

5 Příklad 97

1-[4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-benzyl]-2-(4-hydroxyfenyl)-3-methyl-1H-indol-5-ol (hydrochlorid)

10 Teplota tání = 168 až 171 °C

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

IR (KBr) 3500 br, 3250 br, 2900, 1610;

Hmotové spektrum FAB m/z 471 (M+H+);

20

CHN vypočteno pro C₃₀H₃₄N₂O₃ + 2,5 H₂O + HCl.

Příklad 98

25

Acetát produktu příkladu 97

Sloučenina se připraví precipitací produktu příkladu 97 jako volných bází z acetonu a kyseliny octové.

30

Teplota tání = 174 až 178 °C.

Příklad 99

35

1-[4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-benzyl]-2-(4-hydroxyfenyl)-3-methyl-1H-indol-5-ol

Teplota tání = 98 až 102 °C

40 ¹H NMR (DMSO): 9,63 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,15 – 7,13 (m, 2H), 7,05 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 6,83 (dd, 2H, J = 2,0 Hz, 6,6 Hz), 6,79 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 6,73 (s, 4H), 6,55 (dd, 1H, J = 2,2 Hz, 8,6 Hz), 5,08 (s, 2H), 3,89 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 2,74 (t, 2H, J = 5,4 Hz), 2,55 (bs, 4 H), 2,08 (s, 3H), 1,55 (s, 2H), 1,46 (s, 8H);

45 IR 3400, 2900, 1250 cm⁻¹;

Hmotové spektrum el m/z 484 (M+);

CHN vypočteno pro C₃₁H₃₆N₂O₃ + 0,30 H₂O.

50

Příklad 100

2-(4-hydroxyfenyl)-3-methyl-1-[4-(2-dimethyl-1-yl-ethoxy)-benzyl]-1H-indol-5-ol

55

Teplota tání = 95 až 105 °C

IR (KBr) 3400 br, 2900, 1610 cm^{-1} ;

5 Hmotové spektrum el m/z 416 (M+);

CHN vypočteno pro $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3 + 0,5 \text{H}_2\text{O}$.

10 Příklad 101

1-(4-hydroxyfenyl)-3-methyl-1-[4-(2-diethyl-1-yl-ethoxy)-benzyl]-1H-indol-5-ol

Teplota tání = 100 až 107 °C

15

CHN vypočteno pro: $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3 + 0,25 \text{H}_2\text{O}$;

^1H NMR (DMSO): 9,64 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,14 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 7,05 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz),
6,84 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 6,79 (d, 1H, 2,2 Hz), 6,74 (s, 4H), 6,56 (dd, 1H, $J = 8,8$ Hz, 2,4 Hz),
20 5,09 (s, 2H), 3,95 – 3,85 (m, 2H), 2,80 – 2,60 (m, 2H), 2,58 – 2,40 (m, 4H), 2,09 (s, 3H), 0,93
(t, 6H, $J = 7,0$ Hz);

IR (KBr) 3410 (br), 2950, 1610, 1510 cm^{-1} ;

25 Hmotové spektrum FAB 445 *(M+H+).

Příklad 102

30 1-[4-(2-dipropylaminoethoxy)-benzyl]-2-(4-hydroxyfenyl)-3-methyl-1H-indol-5-ol

Teplota tání = 83 až 86 °C

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

IR 3400, 2900, 1250;

40

Hmotové spektrum FAB m/z 473 (M+H+);

CHN vypočteno pro $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_3 + 0,20 \text{H}_2\text{O}$.

45

Příklad 103

1-[4-(2-dibutylaminoethoxy)-benzyl]-2-(4-hydroxyfenyl)-3-methyl-1H-indol-5-ol

50 Pěna;

^1H NMR (DMSO): 9,63 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,15 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 7,05 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz),
6,83 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 6,79 (d, 1H, $J = 4,2$ Hz), 6,78 – 6,71 (m, 4H), 6,55 (dd, 1H, $J = 8,6$ Hz,
 $J = 2,4$ Hz), 5,10 (s, 2H), 3,88 (t, 2H, $J = 5,5$ Hz), 2,68 – 2,62 (m, 2H), 2,42 – 2,34 (m, 4H), 2,08
55 (s, 3H), 1,38 – 1,19 (m, 8H), 0,82 (t, 6 H, $J = 7,2$ Hz);

IR (KBr) 3400, 1450 cm^{-1} ;

Hmotové spektrum el m/z 501 (M+).

5

Příklad 104

1-[4-(2-diizopropylaminoethoxy)-benzyl]-2-(4-hydroxyfenyl)-3-methyl-1H-indol-5-ol

10

Teplota tání = 96 až 102 °C

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

15

IR (KBr) 3400 br, 2940, 1620 cm^{-1} ;

20 Hmotové spektrum FAB m/z 473 (M+H+);

CHN vypočteno pro $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_3 + 0,5 \text{H}_2\text{O}$.

25

Příklad 105

1-{4-[2-(butylmethylamino)-ethoxy]-benzyl}-2-(4-hydroxyfenyl)-3-methyl-1H-indol-5-ol

Teplota tání = 102 až 107 °C

30

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

35

IR (KBr) 3420, 1460, 1230 cm^{-1} ;

Hmotové spektrum el m/z 638 (M+).

40

Příklad 108

2-(4-hydroxyfenyl)-3-methyl-1-{4-[2-(2-methylpiperidin-1-yl)-ethoxy]-benzyl}-1H-indol-3-ol

45

Teplota tání = 121 až 123 °C

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

50

IR (KBr) 3400, 2920, 2850, 1610 cm^{-1} ;

55 CHN vypočteno pro $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3 + 0,25 \text{H}_2\text{O}$.

Příklad 109

5 2-(4-hydroxyfenyl)-3-methyl-1-{4-[2-(3-methylpiperidin-1-yl)-ethoxy]-benzyl}-1H-indol-5-ol

Teplota tání = 121 až 123 °C

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

15 IR (KBr) 3400, 2910, 1625 cm⁻¹;

CHN vypočteno pro C₃₀H₃₄N₂O₃ + 0,25 H₂O.

Příklad 110

20 2-(4-hydroxyfenyl)-3-methyl-1-{4-[2-(4-methylpiperidin-1-yl)-ethoxy]-benzyl}-1H-indol-5-ol

Teplota tání = 154 až 162 °C

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

30 IR (KBr) 3410, 2910, 1620 cm⁻¹;

Hmotové spektrum el m/z 470 (M+H⁺);

35 CHN vypočteno pro C₃₀H₃₄N₂O₃ + HCl + 2H₂O.

Příklad 111

40 1-{4-[2-(3,3-dimethylpiperidin-1-yl)-ethoxy]-benzyl}-2-(4-hydroxyfenyl)-3-methyl-1H-indol-5-ol

Teplota tání = 100 °C

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

50 Hmotové spektrum el m/z 484.

Příklad 112

1-{4-[2-(cis-2,6-dimethylpiperidin-1-yl)-ethoxy]-benzyl}-2-(4-hydroxyfenyl)-3-methyl-1H-indol-5-ol

5

Teplota tání = 114 až 121 °C

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

10

IR (KBr) 3400 br, 2920, 1630 cm⁻¹;

15 Hmotové spektrum FAB m/z 485 (M+H+);

CHN vypočteno pro C₃₁H₃₆N₂O₃ + 0,1 aceton + 0,75 H₂O.

20 Příklad 113

2-(4-hydroxyfenyl)-1-{4-[2-(4-hydroxypiperidin-1-yl)-ethoxy]-benzyl}-3-methyl-1H-indol-5-ol

25

Teplota tání = 80 až 90 °C

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

30

IR (KBr) 3400, 2900, 1250 cm⁻¹;

35 Hmotové spektrum el m/z 472 (M+);

CHN vypočteno pro C₂₉H₃₂N₂O₃ + 0,11 methylenchlorid

Příklad 114

40 (1S,4R)-1-{4-[2-(2-azabicyklo[2,2,1]hept-2-yl)ethoxy]-benzyl}-2-(4-hydroxyfenyl)-3-methyl-1H-indol-5-ol

Teplota tání = 125 až 130 °C

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

45

50 IR (KBr) 3400, 2950, 1500;

Hmotové spektrum (+) FAB m/z 469 (M+H)+;

CHN vypočteno pro C₃₀H₃₂N₂O₃ + 0,34 EtOAc.

Příklad 115

2-(4-hydroxyfenyl)-3-methyl-1-[4-[2-(1,3,3-trimethyl-6-azabicyclo[3,2,1]-okt-6-yl)-ethoxy]-benzyl]-1H-indol-5-ol

Teplota tání = 98 až 100 °C

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

IR (KBr) 3400 br, 2940, 2900, 1630 cm⁻¹;

Hmotové spektrum ESI m/z 525 (M+H+);

CHN vypočteno pro C₃₄H₄₀N₂O₃ + 0,5 H₂O.

Příklad 116

2-(4-fluorfenyl)-3-methyl-1-[4-(2-piperidin-1-yl)-ethoxy]-benzyl]-1H-indol-5-ol (hydrochlorid)

Teplota tání = 201 až 203 °C

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

Hmotové spektrum el m/z 458 (M+);

CHN vypočteno pro C₂₉H₃₁FN₂O₂ + 1 HCl.

Příklad 117

1-[4-(2-azepan-1-yl)-ethoxy]-benzyl]-2-(4-fluorfenyl)-3-methyl-1H-indol-5-ol

Teplota tání = 181 až 184 °C

¹H NMR (DMSO): 10,68 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,50 – 7,36 (m, 2H), 7,34 – 7,26 (m, 2H), 7,12 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,86 – 6,73 (m, 5 H), 6,63 (dd, 1H, J = 2,2 Hz, 8,5 Hz), 5,13 (s, 2H), 4,29 (t, 2H, J = 5,2 Hz), 3,50 – 3,30 (m, 4H), 3,20 – 3,08 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,90 – 1,70 (m, 4H), 1,68 – 1,45 (m, 4H);

IR (KBr) 3500, 3100, 2910, 1450, 1250 cm⁻¹;

Hmotové spektrum el m/z 472 (M+);

CHN vypočteno pro C₃₀H₃₃FN₂O₂ + 1 HCl.

Příklad 118

5 2-(3-methoxy-4-hydroxyfenyl)-3-methyl-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzyl]-1H-indol-5-ol (hydrochlorid)

Teplota tání = 161 až 163 °C

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

15 Hmotové spektrum el m/z 486 (M^+);

CHN vypočteno pro $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4 + \text{HCl} + \text{H}_2\text{O}$;

IR (KBr) 3190, 1470, 1230 cm^{-1} .

20

Příklad 119

25 2-benzo-[1,3]dioxol-5-yl-3-methyl-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzyl]-1H-indol-5-ol (hydrochlorid)

25

Teplota tání = 122 až 125 °C

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

Hmotové spektrum el m/z 484 (M^+);

35 CHN vypočteno pro $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_4 + \text{HCl} + 0,26 \text{H}_2\text{O}$.

Příklad 120

40 2-(4-izopropoxyfenyl)-3-methyl-1-[4-(2-piperidin-1-yl)-ethoxy)-benzyl]-1H-indol-5-ol (hydrochlorid)

Teplota tání = 120 až 125 °C

45 ^1H NMR (DMSO): 10,18 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,25 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 7,04 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 6,99 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 6,82 – 6,80 (m, 5 H), 6,59 (dd, 1H, $J = 2,2$ Hz, 8,6 Hz), 5,12 (s, 2H), 4,67 – 4,61 (m, 1H), 4,27 (t, 2H, $J = 4,8$ Hz), 3,50 – 3,35 (m, 4H), 3,0 – 2,85 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,80 – 1,60 (m, 5H), 1,40 – 1,25 (m, 7H);

50 IR (KBr) 3400, 3000, 1500, 1250;

Hmotové spektrum el m/z 498 (M^+);

55 CHN vypočteno pro $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_3 + 1,0 \text{HCl} + 0,70 \text{H}_2\text{O}$.

Příklad 121

1-[4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-benzyl]-2-(4-izopropoxyfenyl)-3-methyl-1H-indol-5-ol
(hydrochlorid)

Teplota tání = 120 až 125 °C

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

IR (KBr) 3400, 1500, 1250;

hmotové spektrum el m/z 512 (M⁺);

vypočteno pro C₃₃H₄₀N₂O₃ + 1,0 HCl + 0,5 H₂O.

Příklad 122

2-(4-cyklopentylloxyfenyl)-3-methyl-1-[4-(2-piperidin-1-yl)-ethoxy]-benzyl-1H-indol-5-ol

Teplota tání = 121 až 135 °C

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

IR (KBr) 3400, 2920, 1620 cm⁻¹;

Hmotové spektrum el m/z 524 (M⁺);

CHN vypočteno pro C₃₄H₄₀N₂O₃ + 0,5 H₂O.

Příklad 123

3-methyl-1-[4-(2-piperidin-1-yl)-ethoxy]-benzyl-2-(4-trifluormethylfenyl)-1H-indol-5-ol

Teplota tání = 174 °C

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

IR (KBr) 3410, 2910, 2850, 1620 cm⁻¹;

Hmotové spektrum el m/z 508 (M⁺);

CHN vypočteno pro C₃₀H₃₁F₃N₂O₂ + 0,25 H₂O.

Příklad 124

3-methyl-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzyl]-2-p-tolyl-1H-indol-5-ol

5

Teplota tání = 162 až 164 °C

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

10

IR (KBr) 3400, 2900, 1200;

Hmotové spektrum el m/z 454 (M⁺);

15

CHN vypočteno pro C₃₀H₃₄N₂O₂.

20 Příklad 125

2-(4-chlorfenyl)-3-methyl-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzyl]-1H-indol-5-ol (hydrochlorid)

25

Teplota tání = 161 až 164 °C

¹H NMR (DMSO): 10,12 (brs, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,53 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,36 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,12 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,85 – 6,75 (m, 5H), 6,63 (dd, 1H, J = 8,8 Hz, J = 2,4 Hz), 5,14 (s, 2H), 4,29 – 4,22 (m, 2H), 3,45 – 3,36 (m, 4H), 2,97 – 2,84 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,83 – 1,61 (m, 5H), 1,37 – 1,25 (m, 1H);

30

Hmotové spektrum el m/z 475 (M⁺);

CHN vypočteno pro C₂₉H₃₁ClN₂O₂ + HCl + 0,25 H₂O.

35

Příklad 126

2-(2,4-dimethoxyfenyl)-3-methyl-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzyl]-1H-indol-5-ol

40

Teplota tání = 85 až 92 °C

¹H NMR (DMSO): 8,62 (s, 1H), 7,10 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,01 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 6,80 – 6,70 (m, 5H), 6,69 (d, 1H, 2,2 Hz), 6,59 (dd, 1H, J = 2,4 Hz, 8,5 Hz), 6,52 (dd, 1H, J = 2,4 Hz, 8,8 Hz), 5,02 (d, 1H, J = 6,5 Hz), 4,83 (d, 1H, J = 6,3 Hz), 4,0 – 3,90 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 2,65 – 2,50 (m, 2H), 2,45 – 2,30 (m, 4H), 2,0 (s, 3H), 1,55 – 1,40 (m, 4H), 1,39 – 1,30 (m, 2H);

45

IR (KBr) 3400, 2900, 1520, 1250;

50

Hmotové spektrum el m/z 500 (M⁺);

CHN vypočteno pro C₃₁H₃₆N₂O₄ + 0,05 methylenchlorid

Příklad 127

2-(3-hydroxyfenyl)-3-methyl-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzyl]-1H-indol-5-ol

5

Teplota tání = 115 až 118 °C

¹H NMR (DMSO): 9,57 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,27 – 7,23 (t, 1H, J = 8, 1Hz), 7,06 – 7,04 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,81 – 6,74 (m, 8 H), 6,59 – 6,56 (dd, 1H, J = 2,3 Hz, J = 6,3 Hz), 5,12 (s, 2H), 3,94 – 3,91 (t, 2H, J = 5,9 Hz), 2,57 – 2,54 (t, 2H, J = 5,8 Hz), 2,36 (s, 4H), 2,11 (s, 3H), 1,45 – 1,41 (m, 4H), 1,34 – 1,33 (m, 2H);

10

IR (KBr) 3400, 2900 cm⁻¹;

15

Hmotové spektrum el m/z 456 (M+);

CHN vypočteno pro C₂₉H₃₂N₂O₃ + 1,0 H₂O.

20

Příklad 128

1-[4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-benzyl]-2-(3-hydroxyfenyl)-3-methyl-1H-indol-5-ol

Teplota tání = 94 až 97 °C

25

¹H NMR (DMSO): 9,58 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,27 – 7,23 (t, 1H, J = 7,9 Hz), 7,07 – 7,04 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,81 – 6,74 (m, 8 H), 6,59 – 6,56 (dd, 1H, J = 2,4 Hz, J = 6,3 Hz), 5,12 (s, 2H), 3,9 (m, 2H), 2,80 (s, 2H), 2,65 (s, 4H), 2,11 (s, 3H), 1,54 – 1,50 (m, 8 H);

30

IR 3400, 2900 cm⁻¹;

Hmotové spektrum el m/z 470 (M+);

CHN vypočteno pro C₃₀H₃₄N₂O₃ + 0,75 H₂O + 0,23 ethylacetát

35

Příklad 129

2-(3-fluor-4-hydroxyfenyl)-3-methyl-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzyl]-1H-indol-5-ol

40

Teplota tání = 117 až 119 °C

45

¹H NMR (DMSO): 10,1 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,10 – 6,95 (m, 4H), 6,80 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 6,74 (s, 4H), 6,59 (dd, 1H, J = 2,2 Hz, 8,5 Hz), 5,1 (s, 2H), 3,93 (t, 2H, J = 5,9 Hz), 2,56 (t, 2H, J = 5,8 Hz), 2,44 – 2,30 (m, 4H), 2,10 (s, 3H), 1,45 – 1,40 (m, 4H), 1,36 – 1,32 (m, 2H);

Hmotové spektrum el m/z 475 (M+);

50

CHN vypočteno pro C₂₉H₃₁FN₂O₃.

Příklad 130

55

2-(3-fluor-4-hydroxyfenyl)-3-methyl-1-[4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-benzyl]-1H-indol-5-ol

Teplota tání = 88 až 91 °C

¹H NMR (DMSO): 10,10 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,12 – 6,94 (m, 4H), 6,80 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 6,74 (s, 4H), 6,58 (dd, 1H, J = 2,2 Hz, 8,5 Hz), 5,10 (s, 2H), 3,91 (t, 2H, J = 5,9 Hz), 2,76 (t, 2H, J = 5,9 Hz), 2,62 – 2,60 (m, 4H), 2,10 (s, 3H), 1,70 – 1,40 (m, 8 H);

Hmotové spektrum el m/z 488 (M+);

CHN vypočteno pro C₃₀H₃₃FN₂O₃.

Příklad 131

2-(3-methoxyfenyl)-3-methyl-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzyl]-1H-indol-5-ol

Teplota tání = 120 až 123 °C

¹H NMR (DMSO): 8,76 (s, 1H), 7,42 – 7,46 (t, 1H, J = 7,9 Hz), 7,12 – 7,09 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,99 – 6,92 (m, 2H), 6,86 – 6,83 (m, 2H), 6,76 (s, 4H), 6,63 – 6,60 (dd, 1H, J = 2,1 Hz, J = 6,5 Hz), 5,14 (s, 2H), 3,96 – 3,92 (t, 2H, J = 5,9 Hz), 3,70 (s, 3H), 2,59 – 2,55 (t, 2H, J = 5,9 Hz), 2,37 (s, 4H), 2,14 (s, 3H), 1,49 – 1,44 (m, 4H), 1,35 – 1,34 (m, 2H);

IR 3400, 2950, 1600 cm⁻¹;

Hmotové spektrum el m/z 471 (M+);

CHN vypočteno pro C₃₀H₃₄N₂O₃.

Příklad 132

3-methyl-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzyl]-2-(4-trifluormethoxyfenyl)-1H-indol-3-ol

Teplota tání = 122 až 125 °C

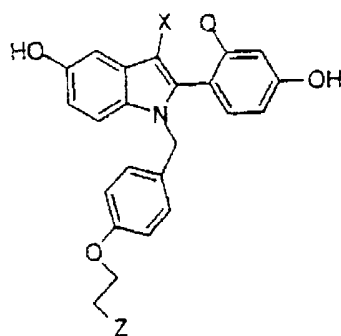
¹H NMR (DMSO): 8,80 (s, 1H), 7,51 – 7,45 (m, 4H), 7,17 – 7,14 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,85 – 6,84 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 6,75 – 6,69 (m, 4H), 6,66 – 6,62 (m, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,95 – 3,92 (t, 2H, J = 5,8 Hz), 2,59 – 2,55 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 2,49 – 2,38 (m, 4H), 2,13 (s, 3H), 1,47 – 1,44 (m, 4H), 1,36 – 1,34 (d, 2H, J = 4,8 Hz);

IR 3400, 2900, 1600 cm⁻¹;

Hmotové spektrum el m/z 525 (M+);

CHN vypočteno pro C₃₀H₃₁F₃N₂O₃ + 0,25 H₂O.

Postup přípravy a fyzikální vlastnosti sloučenin substituovaných chlorem, ethylem nebo kyano-skupinou na 3-pozici indolu.



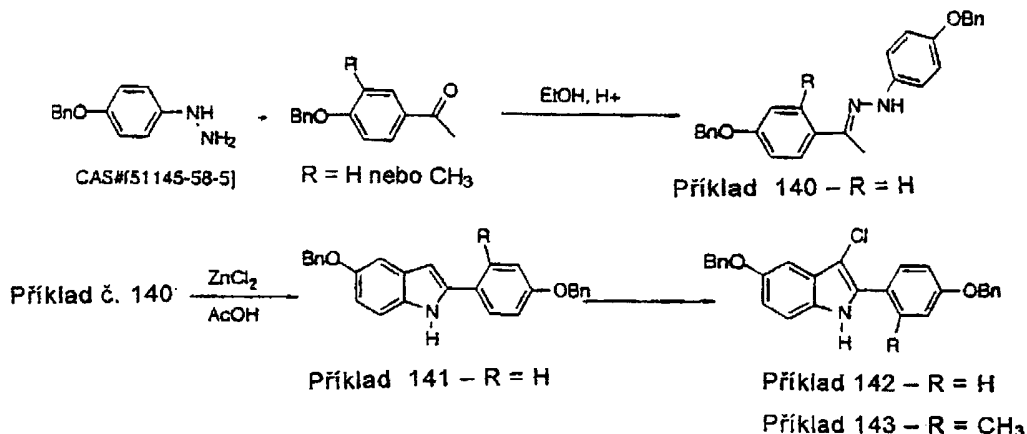
Tabulka 8

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

5 Syntéza 3-chlor-analogů č. 133 – 136

Schéma 14

10 Syntéza 3-chlorindolu



Příklad 140

5 Příprava hydrazonu

V roztoku 63,0 g (280,0 mmol) 4-benzyloxyacetofenonu (CAS č.54696-05-8) v 800 ml čistého ethanolu se smíchá 50,0 g (233,4 mmol) 4-benzyloxyfenylhydrazinu (CAS č.51145-58-5). Do reakčního roztoku se přidá katalytické množství (5 kapek) kyseliny octové. Reakční směs se 2,5 hodiny zahřívá na teplotu refluxu. Kondenzovaný produkt z horkého roztoku tuhne během zahřívání. Reakční směs se zchladí na teplotu místnosti. Požadovaný produkt se sebere vakuovou filtrací za vzniku 85 g (86 %) světle žluté pevné látky o teplotě tání 165 až 174 °C.

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

Hmotové spektrum el m/z 422 (M⁺).

20

Příklad 141

Příprava indolu z hydrazonu:

25 5-benzyloxy-2-(4-benzyloxyfenyl)-1H-indol

Reakční nádoba se naplní 10,0 g (23,7 mmol) N-(4-benzyloxyfenyl)-N'-[1-(4-benzyloxyfenyl)-ethyliden]-hydrazinu (č.140), 8,06 g (59,17 mmol) chloridu zinečnatého a 70 ml kyseliny octové. Reakční nádoba se 20 minut zahřívá na teplotu 105 °C. Během zahřívání se průběh reakce opatrně sleduje TLC k určení vyčerpání počátečního materiálu. Průběh reakce lze sledovat podle tuhnutí produktu během zahřívání reakčního roztoku. Reakční směs se pak zchladí na teplotu místnosti, čímž se získá další porce produktu. Směs se vlije do dělicí nálevky obsahující 100 ml etheru a 200 ml vody, která se energicky protřepává. Nerozpustný zbytek jako požadovaný produkt v etherové vrstvě se sebere vakuovou filtrací. Produkt se dále čistí rozetřením v etheru za vzniku 4,4 g (46 %) světle šedé pevné látky. Teplota tání = 202 až 204 °C.

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

40

IR 3420, 3000, 1625 cm⁻¹;

Hmotové spektrum el m/z 405 (M+);

CHN vypočteno pro $C_{28}H_{23}NO_2 + 0,40 H_2O$.

5

Příklad 142

Chlorinace indolu:

10

5-benzyloxy-3-chlor-2-(4-benzyloxyfenyl)-1H-indol

Reakční nádoba se naplní 8,0 g (20,0 mmol) 5-benzyloxy-2-(4-benzyloxyfenyl)-1H-indolu (č.141) a 50 ml methylenchloridu. Reakční směs se zchladí na teplotu 0 °C a přidá se 2,9 g (22 mmol) n-chlorsukcinimidu. Reakční směs se 20 minut míchá při teplotě 0 °C. Reakční směs se pak promyje 10% roztokem siřičitanu sodného, suší se nad síranem hořečnatým a zahustí. Do vytvořené hnědé pevné látky se přidá methanol a směs se 15 minut míchá. Pevný produkt se filtruje za vzniku 6,8 g žlutohnědé pevné látky s výtěžkem 78 % o teplotě tání 157 až 160 °C.

15

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

20

Hmotové spektrum el m/z 439 (M+).

25

Příklad 143

5-benzyloxy-3-chlor-2-(2-methyl-4-benzyloxyfenyl)-1H-indol

30

Tento indol se vyrobí stejně jako indol č. 142.

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

35

Hmotové spektrum el m/z 453 (M+).

40

Příklad 144

Alkylace indolu:

ethylester {4-[5-benzyloxy-2-(4-benzyloxyfenyl)-3-chlorindol-1-yl-methyl]-fenoxy}-acetátu

45

Sloučenina se připraví podle postupu ethylesterů 3-methylindolacetátů popsané v postupu 3.

Teplota tání = 90 až 94 °C

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

50

Hmotové spektrum el m/z 631 (M+).

55

Příklad 145

Redukce produktu příkladu 144:

5

2-{4-[5-benzyloxy-2-(4-benzyloxyfenyl)-3-chlorindol-1-yl-methyl]-fenoxy}-ethanol

Tato reakční směs se připraví podle postupu syntézy 3-methylindolů popsané v postupu 4. Sloučenina se nečistí a neurčuje, ale použije se jako taková v následujícím postupu syntézy.

10

Příklad 146

Bromace produktu příkladu 145:

15

benzyloxy-2-(4-benzyloxyfenyl)-1-[4-(2-bromethoxy)-benzyl]-3-chlor-1H-indol

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu syntézy 3-methylindolů popsaného v postupu 6 o teplotě tání 155 až 158 °C.

20

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

25

Hmotové spektrum el m/z: 651 (M+).

Příklad 147

30 Substituce produktu příkladu 146 piperidinem:

5-benzyloxy-2-(4-benzyloxyfenyl)-3-chlor-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzyl]-1H-indol

35 Výsledná sloučenina se připraví podle postupu syntézy 3-methylindolů popsaného v postupu 6 za použití piperidinu, který substituuje bromid.

Teplota tání 96 až 98 °C.

40

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

45

Příklad 148

5-benzyloxy-2-(4-benzyloxyfenyl)-3-chlor-1-[4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-benzyl]-1H-indol

50 Reakce se provede podle shora uvedeného postupu, kde se jako substituční amin použije hexamethylenamin.

Teplota tání = 94 až 97 °C.

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

5

Hmotové spektrum el m/z 671 (M+).

Příklad 149

10

5-benzyloxy-2-(2-methyl-4-benzyloxyfenyl)-3-chlor-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzyl]-1H-indol

Sloučenina se připraví podle postupu přípravy sloučeniny příkladu 147.

15

Olej;

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

20

Příklad 133

25

3-chlor-2-(4-hydroxyfenyl)-1-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-benzyl]-1H-indol-5-ol (hydrochlorid)

Sloučenina se připraví podle postupu přípravy sloučeniny příkladu 134.

30

Teplota tání = 233 až 235 °C

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

35

IR (KBr) 3400, 1625, 1475, 825 cm⁻¹;

Hmotové spektrum el m/z 462 (M+);

40

CHN vypočteno pro C₂₇H₂₇ClN₂O₃ + 1 HCl + 0,75 H₂O.

Příklad 134

45

Odstranění benzyloetherů:

3-chlor-2-(4-hydroxyfenyl)-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzyl]-1H-indol-5-ol (hydrochlorid)

50

Benzyloethery se odstraní podle postupu popsaného pro přípravu 3-methylindolů popsaného v postupu 7. Tato sloučenina se pak přemění na hydrochlorid podle postupu 8.

Teplota tání = 207 až 209 °C.

55

¹H NMR (DMSO): 10,10 (bs, 1H), 9,86 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 7,26 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 7,22 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,87 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 6,81 – 6,78 (m, 5H), 6,65 (dd, 1H, J = 8,8 Hz, J = 2,2 Hz), 5,20 (s, 2H), 4,27 (t, 2H, J = 5,0 Hz), 3,45 – 3,37 (m, 4H), 3,00 – 2,85 (m, 2H), 1,81 – 1,60 (m, 5H), 1,41 – 1,26 (m, 1H);

5

IR (KBr) 3350, 1470, 1250 cm⁻¹;

Hmotové spektrum el m/z 476 (M⁺);

10 CHN vypočteno pro C₂₈H₂₉ClN₂O₃ + HCl + 1,5 H₂O.

Příklad 135

15 3-chlor-2-(4-hydroxyfenyl)-1-[4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-benzyl]-1H-indol-5-ol (hydrochlorid)

Produkt se připraví podle postupu přípravy produktu příkladu 134.

20 Teplota tání = 196 až 198 °C

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

25

Hmotové spektrum el m/z 491 (M⁺);

CHN vypočteno pro C₂₉H₃₁ClN₂O₃ + 1 HCl + 0,37 H₂O;

30

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

Příklad 136

35

3-chlor-2-(4-hydroxy-2-methylfenyl)-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzyl]-1H-indol-5-ol (hydrochlorid)

10 Produkt se připraví podle postupu přípravy produktu příkladu 134, ale sloučenina se nepřeměňuje na hydrochlorid.

Pěna;

¹H NMR (DMSO): 9,64 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 7,25 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,03 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,79 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 6,78 – 6,65 (m, 7H), 5,06 – 4,92 (m, 2H), 3,94 (t, 2H, J = 5,9 Hz), 2,62 – 2,57 (m, 2H), 2,42 – 2,32 (m, 4H), 1,90 (s, 3H), 1,48 – 1,40 (m, 4H), 1,40 – 1,32 (m, 2H);

45

Hmotové spektrum el m/z 490 (M⁺);

50 IR (KBr) 3430, 2900, 1450 cm⁻¹;

CHN vypočteno pro C₂₉H₃₁ClN₂O₃ + 1,0 H₂O.

Syntéza 3-ethylindolanalogů (č.137)

55

Sloučenina se připraví přesně podle postupu shora uvedené přípravy 3-methylindolů, znázorněné postupy 2–8. Jedinou odlišností je počáteční materiál 4'-(benzyloxy)-butyrofenon CAS č.226945-71-1 namísto 4'-(benzyloxy)-propiofenonu.

5 Fyzikální vlastnosti meziproductů jsou následující:

Příklad 150

10 5-benzyloxy-2-(4-benzyloxyfenyl)-3-ethyl-1H-indol

Teplota tání = 101 až 108 °C

Hmotové spektrum el m/z 433 (M+).

15

Příklad 151

20 Ethylester {4-[5-benzyloxy-2-(4-benzyloxyfenyl)-3-ethyl-indol-1-yl-methyl]-fenoxy}-
octové kyseliny

Teplota tání = 72 až 75 °C

Hmotové spektrum el m/z 625 (M+).

25

Příklad 152

30 Ethylester 2-{4-[5-benzyloxy-2-(4-benzyloxyfenyl)-3-ethyl-indol-1-yl-methyl]-fenoxy}-
octové kyseliny

Teplota tání = 105 až 113 °C

Hmotové spektrum el m/z 583 (M+).

35

Příklad 153

40 benzyloxy-2-(4-benzyloxyfenyl)-1-[4-(2-bromethoxy)-benzyl]-3-ethyl-1H-indol

Teplota tání = 140 (za rozkladu)

Hmotové spektrum el m/z 647, 645 (M+, přítomnost Br).

45

Příklad 154

50 5-benzyloxy-2-(4-benzyloxyfenyl)-3-ethyl-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzyl]-1H-
indol

Teplota tání = 92 až 96 °C

Hmotové spektrum el m/z 650 (M+H);

¹H NMR (DMSO): 7,47 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,42 – 7,39 (m, 4H), 7,36 – 7,30 (m, 2H), 7,27 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 7,18 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,14 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,10 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 6,79 (dd, 1H, J = 8,8 Hz, 2,2 Hz), 6,73 (s, 4H), 5,13 (s, 2H), 5,11 (s, 4H), 3,93 (t, 2H, J = 5,9 Hz), 2,62 – 2,53 (m, 4H), 2,40 – 2,33 (m, 4H), 1,49 – 1,42 (m, 4H), 1,37 – 1,30 (m, 2H), 1,16 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

Příklad 137

2-(4-hydroxyfenyl)-3-ethyl-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzyl]-1H-indol-5-ol (hydrochlorid)

Teplota tání = 160 až 164 °C

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

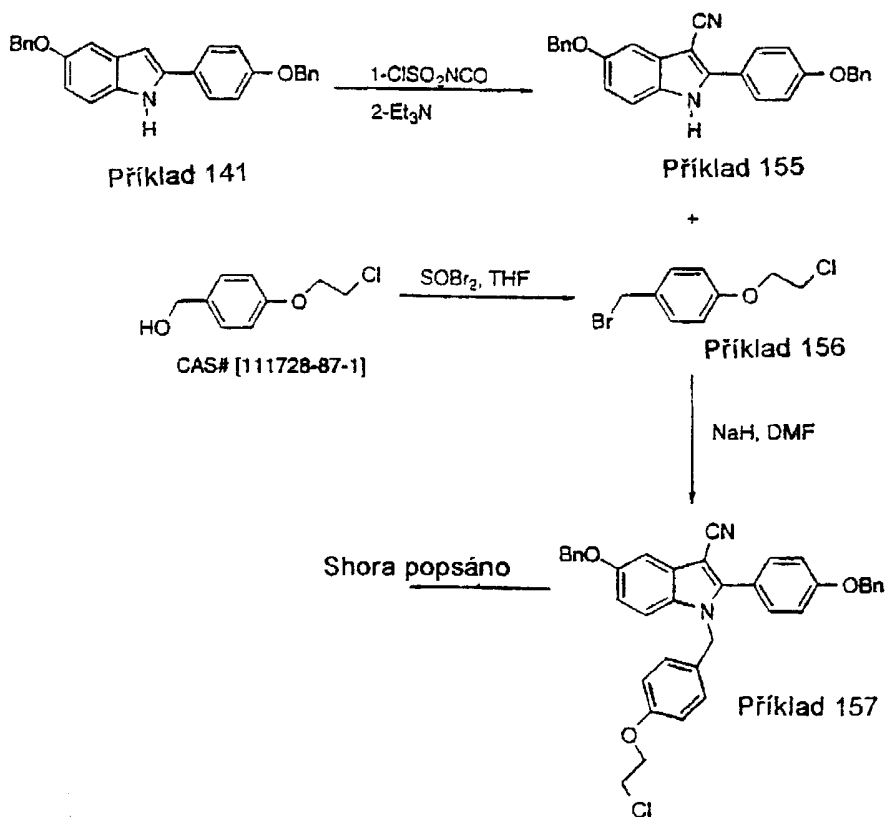
IR (KBr) 3400 br, 3200 br, 2920, 1610 cm⁻¹;

Hmotové spektrum el m/z 470 (M⁺);

CHN vypočteno pro C₃₀H₃₄N₂O₃ + HCl + 1,5 H₂O.

Schéma 15

Příprava 3-kyano-indolů



Příklad 155

5-benzyloxy-3-kyano-2-(4-benzyloxyfenyl)-1H-indol

5 V reakční nádobě se směs 5,90 g (14,6 mmol) 5-benzyloxy-2-(4-benzyloxyfenyl)-1H-indolu (č.141) a 90 ml methylenchloridu zchladí na teplotu 0 °C (počáteční materiál není úplně rozpuštěn v methylenchloridu). Za stálého energického míchání se po kapkách během 45 minut přidá roztok 2,26 g (16,0 mmol) chlorsulfonylizokyanátu ve 25 ml methylenchloridu. Reakce probíhá 2 hodiny při teplotě 0 °C, za sledování chromatografií na tenké vrstvě TLC vytvoření 10 nerozpustného N-chlorsulfonylamidového meziprojektu. Následně se po kapkách během 45 minut přidá při teplotě 0 °C 1,47 g (14,6 ml) triethylnitritu ve 25 ml methylenchloridu. Nerozpustný zbytek se rozpustí v rozpouštědle (triethylnitritu) k ukončení reakce. Reakce probíhá další 1 hodinu při teplotě 0 °C a 2 hodiny při teplotě místnosti. Průběh reakce lze sledovat 15 podle vytvoření produktu jako nerozpustné pevné látky. Rozpouštědlo se stripuje a pevný zbytek se čistí rozetřením s methanolem za vzniku 4,0 g (63,8 %) produktu o teplotě tání 238 až 242 °C.

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

Hmotové spektrum el m/z 430 (M+).

25 Příklad 156

4-(2-chlorethoxy)-benzylbromid

30 Do roztoku 6,4 g (34,31 mmol) 4-(2-chlorethoxy)-benzylalkoholu CAS č. 111728-87 v 100 ml dioxanu se při teplotě 0 °C pomalu přidá 7,13 g (34,31 mmol) thionylbromidu. Reakce probíhá 5 minut při teplotě 0 °C. Reakční směs se zředí 200 ml etheru a 1x se promyje 30 ml vody, 2x 25 ml hydrogenuhličitanu sodného a 30 ml nasyceného roztoku chloridu sodného. Organický extrakt se suší nad síranem hořečnatým a zahustí se. Surový produkt se čistí chromatografií na koloně silikagelu při eluci 15% roztokem ethylacetátu v hexanu za vzniku 5,0 g (58 %) požadovaného produktu o teplotě tání 64 až 66 °C.

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

40 Hmotové spektrum el m/z 248 (M+).

Příklad 157

45 benzyloxy-2-(4-benzyloxyfenyl)-1-[4-(2-chlorethoxy)-benzyl]-3-kyano-1H-indol

V reakční nádobě se rozpustí 2,86 g (6,64 mmol) 3-kyanoindolu (příklad 155) v 25 ml dimethylformamidu. Při teplotě 0 °C se pomalu přidá 191,2 mg (8 mmol) hydridu sodného. Reakční směs se 20 minut míchá při teplotě 0 °C. V oddělené reakční nádobě, obsahující roztok 1,81 g (7,28 mmol) 4-(2-chlorethoxy)-benzylbromidu (č.156) v 15 ml dimethylformamidu se při teplotě 0 °C zpracuje shora uvedená reakční směs, ke které se stříkačkou pomalu přidá roztok indolového anionu. Reakční směs se 20 minut míchá při teplotě 0 °C, a pak se 1 hodinu nechá při teplotě místnosti. Reakce se ukončí přidáním několika kapek vody. Reakční směs se rozdělí mezi 2x 100 ml ethylacetátu a 80 ml vody. Organický extrakt se promyje 80 ml nasyceného roztoku 55 chloridu sodného, suší se nad síranem hořečnatým a zahustí se. Surový produkt se čistí rozetře-

ním s etherem za vzniku 2,80 g (70,4 %) produktu jako bílé pevné látky o teplotě tání 160 až 162 °C.

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

Hmotové spektrum el m/z 598 (M+).

10 Příklad 158

Substituce atomu chloru piperidinem a hexamethylenaminem byla provedena jako v postupu 6, produkt z příkladu 157 byl použit jako výchozí látka.

15 5-benzyloxy-2-(4-benzyloxyfenyl)-3-kyano-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzyl]-1H-indol

Teplota tání 148 až 150 °C,

20 ¹H NMR (DMSO): 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]⁺.

25

Příklad 159

5-benzyloxy-2-(4-benzyloxyfenyl)-3-kyano-1-[4-(2-azepan-1-ylethoxy)benzyl]-1H-indol

30 ¹H NMR (DMSO): 8,60 (br s, 1 H), 7,60 – 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 661 (M+).

35 Benzyletery v příkladech 138 a 139 byly připraveny postupem 7 a převedeny na hydrochloridy způsobem 8.

40 Příklad 138

5-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzyl]-1H-indol-3-karbonitril (hydrochlorid)

Teplota tání = 173 až 175 °C.

45

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

50

IR 3400, 2200, 1250 cm⁻¹;

Hmotové spektrum el m/z 467 (M+);

55 CHN vypočteno pro C₂₉H₂₉N₃O₃ + 1,0 HCl + 1,0 H₂O.

Příklad 139

5 1-[4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-benzyl]-5-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-1H-indol-3-karbonitril (hydrochlorid)

Teplota tání = 160 až 163 °C

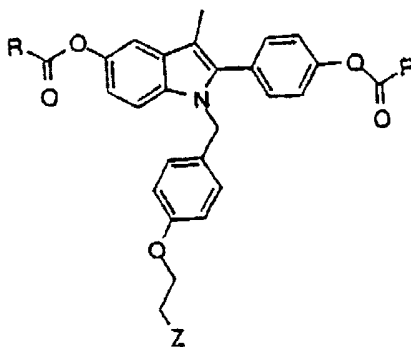
10 ¹H NMR (DMSO): 10,22 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 7,40 – 7,37 (m, 2H), 7,30 (d, 1H, 8,8 Hz), 7,0 – 6,90 (m, 3H), 6,87 (s, 4 H), 6,74 (dd, 1H, J = 2,41 Hz, 9 Hz), 5,33 (s, 2H), 4,27 (t, 2H, J = 5,0 Hz), 3,50 – 3,30 (m, 4H), 3,20 (m, 2H), 1,85 – 1,70 (m, 4H), 1,65 – 1,50 (m, 4H);

IR 3300, 2200, 1250 cm⁻¹;

15 Hmotové spektrum el m/z 481 (M+);

CHN vypočteno pro C₃₀H₃₁N₃O₃ + 1 HCl + 1 H₂O.

Estery indolu 97 a 98



20

Tabulka 9

Příklad č.	R	Z
160	Et	
161	t-Bu	
162	t-Bu	

25

Postup 9

Příklad 162

30

di-pivalát-ester 2-(4-hydroxyfenyl)-3-methyl-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzyl]-1H-indol-5-olu

Volné báze produktu Příkladu 97 se použijí jako počáteční materiál syntézy. Na roztok 1,0 g (2,5 mmol) produktu Příkladu 97 v 20 ml methylenchloridu se působí 0,7 g (6,3 mmol) diisopropylethylaminu a katalytickým množstvím DMAP. Reakční směs se zchladí na teplotu 0 °C, působí se na ní 0,7 ml (5,6 mmol) pivaloylchlorid, nechá se zahřát k teplotě místnosti a přes noc se míchá. Reakční směs se zpracuje zředěním methylenchloridem a promytím vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného. Po sušení nad síranem hořečnatým se roztok zahustí a vytvořený zbytek se čistí chromatografií na koloně silikagelu při eluci směsí methanolu a methylenchloridu v poměru 1:19 za vzniku požadovaného materiálu jako 1,08 g oranžové pěny. Tento materiál se pak zpracuje 15 ml ethylacetátu a na směs se působí 2,5 ml 1M roztoku kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu. Do roztoku se přidá hexan do zakalení roztoku. Produkt precipituje jako hydrochloridová sůl. Tento materiál se nechá krystalizovat z roztoku ethylacetátu v hexanu za vzniku 0,42 g čistého výsledného produktu o teplotě tání 182 až 185 °C.

CHN vypočteno pro $C_{39}H_{48}N_2O_5 + HCl + 0,25 H_2O$.

Příklad 160

di-propionát 1-[4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-benzyl]-2-(4-hydroxyfenyl)-3-methyl-1H-indol-5-olu (hydrochlorid)

Sloučenina se připraví podle postupu syntézy produktu Příkladu 162, kde se jako počáteční materiál použije produkt Příkladu 98 a jako acylační činidlo se použije propionylchlorid.

Teplota tání = 170,5 až 172 °C.

CHN vypočteno pro $C_{36}H_{42}N_2O_5 + HCl + 0,75 H_2O$;

Hmotové spektrum FAB 605 (M+Na)+.

Příklad 161

di-pivalát 1-[4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-benzyl]-2-(4-hydroxyfenyl)-3-methyl-1H-indol-5-olu (hydrochlorid)

Sloučenina se připraví podle postupu syntézy produktu příkladu 162, kde se jako počáteční materiál použije produkt příkladu 98.

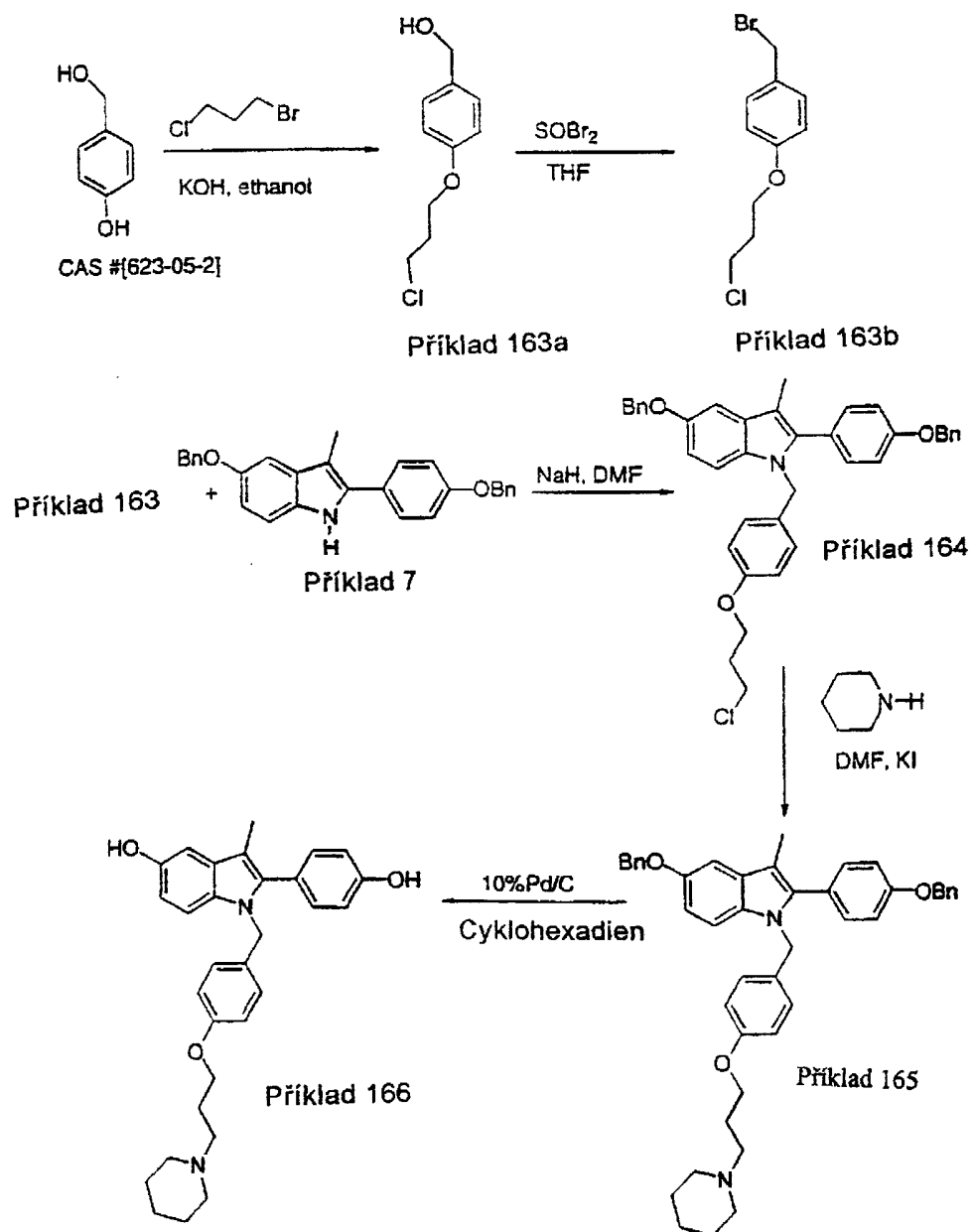
Teplota tání = 143 až 151 °C;

CHN vypočteno pro $C_{40}H_{50}N_2O_5 + HCl + 0,75 H_2O$.

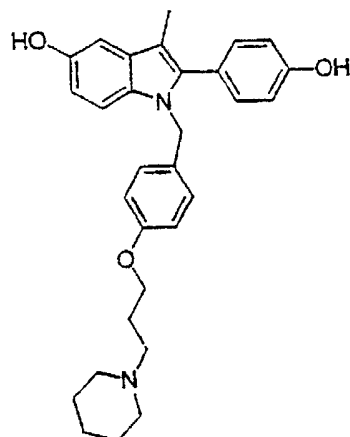
Schéma 16

Příprava produktu 166

5



Ilustrováno jako příklad 166



5 **Příklad 166**

2-(4-hydroxyfenyl)-3-methyl-1-{4-[3-piperidin-1-yl]-propoxy}-benzyl-1H-indol-5-ol

Výsledná sloučenina se připraví schématu 16 a podle níže uvedeného postupu:

10

Postup 11

15 **Příklad 163a**

15

4-(3-chlorpropoxy)-benzylalkohol

Na roztok 10 g (80,5 mmol) 4-hydroxybenzylalkoholu CAS č.623-05-2 v 70 ml ethanolu se působí 16,0 g (100 mmol) 1,3-bromchlorpropanu a 5,0 g (89 mmol) hydroxidu draselného a pak se 2 hodiny refluxuje. Roztok se zchladí a filtruje, a pak se filtrát zahustí. Zahuštěný zbytek se zpracuje etherem, promyje se vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného a suší se nad síranem hořečnatým. Produkt se čistí chromatografií na silikagelu při eluci směsí ethylacetátu a hexanů v poměru 3:7 za vzniku 11,6 g produktu jako bílé pevné látky o teplotě tání 65 °C.

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

Hmotové spektrum el m/z 200.

30 **Postup 12**

Příklad 163b

35 4-(3-chlorpropoxy)-benzylbromid

Roztok 10,6 g (52,8 mmol) 4-(3-chlorpropoxy)-benzylalkoholu (Příklad 162) v 0,125 l dioxanu se zchladí na teplotu 0 °C a na reakční roztok se po kapkách působí 12,0 g (58,0 mmol) thionylbromidu. Po 10 minutách je reakce ukončena. Dioxanový roztok se zředí ethyletherem, promyje

se vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného a pak se suší nad síranem hořečnatým. Produkt se zahustí za vzniku 15 g oleje.

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

Hmotové spektrum (FAB) 266 (M+H+).

Postup 13

Příklad 164

5-benzyloxy-2-(4-benzyloxyfenyl)-1-[4-(3-chlorpropoxy)benzyl]-3-methyl-1H-indol

Roztok 6,5 g (15,5 mmol) 5-benzyloxy-2-(4-benzyloxyfenyl)-3-methyl-1H-indolu (Příklad 7) v 60 ml dimethylformamidu se zchladí na teplotu 0 °C. Na roztok se působí 0,68 g (17,0 mmol) hydridu sodného a 20 minut se míchá. Pomalu se přidá 10 ml roztoku 4-(3-chlorpropoxy)-benzylbromidu (Příklad 163) v dimethylformamidu. Reakční směs se nechá zahřát na teplotu místnosti a 2 hodiny se míchá. Reakční směs se vlije do vody a extrahuje se ethylacetátem. Ethylacetátový podíl se promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, suší se nad síranem hořečnatým a zahustí se. Na zahuštěný zbytek se působí methanolem za vzniku sraženiny, 5 g požadovaného produktu jako bílé pevné látky o teplotě tání 130 až 132 °C.

Postup 14

Příklad 165

5-benzyloxy-2-(4-benzyloxyfenyl)-1-[4-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-benzyl]-3-methyl-1H-indol

Roztok 3 g (5,1 mmol) 5-benzyloxy-2-(4-benzyloxyfenyl)-1-[4-(2-chlorpropoxy)benzyl]-3-methyl-1H-indolu (Příklad č.164), 2,5 g (15,3 mmol) jodidu draselného a 3,0 ml (30,6 mmol) piperidinu se 18 hodin zahřívá v 30 ml DMF při teplotě 100 °C. Reakční směs se zpracuje vlitím do vody a extrakcí ethylacetátem. Organický podíl se promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného a suší se nad síranem hořečnatým. Roztok se zahustí na olej a produkt se precipituje přidáním methanolu. Produkt se získá jako bílá pevná látka o teplotě tání 104 až 106 °C.

¹H NMR (DMSO): 7,47 (d, 4 H, J = 7,5 Hz), 7,38 (q, 4 H, J = 7,9 Hz), 7,36 – 7,30 (m, 1H), 7,28 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,19 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,12 – 7,10 (m, 4H), 6,80 (dd, 1H, J = 8,8 Hz, 2,0 Hz), 6,72 (s, 4 H), 5,14 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 3,86 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 2,35 – 2,20 (m, 6H), 2,14 (s, 3H), 1,78 – 1,75 (m, 2H), 1,47 – 1,42 (m, 4H), 1,40 – 1,41 (m, 2H);

Hmotové spektrum el m/z 650.

Postup 15

Příklad 166

2-(4-hydroxyfenyl)-3-methyl-1-{4-[3-(piperidin-1-yl)-propoxy]-benzyl}-1H-indol-5-ol

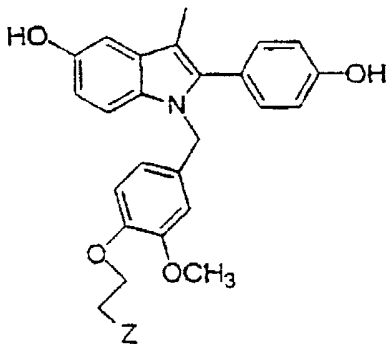
5 Roztok 2,35 g 5-benzyloxy-2-(4-benzyloxyfenyl)-1-[4-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-benzyl]-3-methyl-1H-indolu (Příklad 165) v 25 ml tetrahydrofuranu a 25 ml ethanolu se přidá do 23 g 10% palladia na aktivním uhlí. Přidá se 10 ml cyklohexadienu a reakční směs se nechá 18 hodin míchat při teplotě místnosti. Katalyzátor se filtruje přes celit, reakční směs se zahustí a vytvořený zbytek se čistí chromatografií na silikagelu při eluci směsí dichlormethanu a methanolu v poměru 4:1 za vzniku 0,8 g produktu jako bílé pěny o teplotě tání 125 až 130 °C.

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

IR (KBr) 3400 (br), 2900, 1620, 1515 cm⁻¹:

15 Hmotové spektrum el m/z 470.

Syntéza produktu příkladu 167 a 168



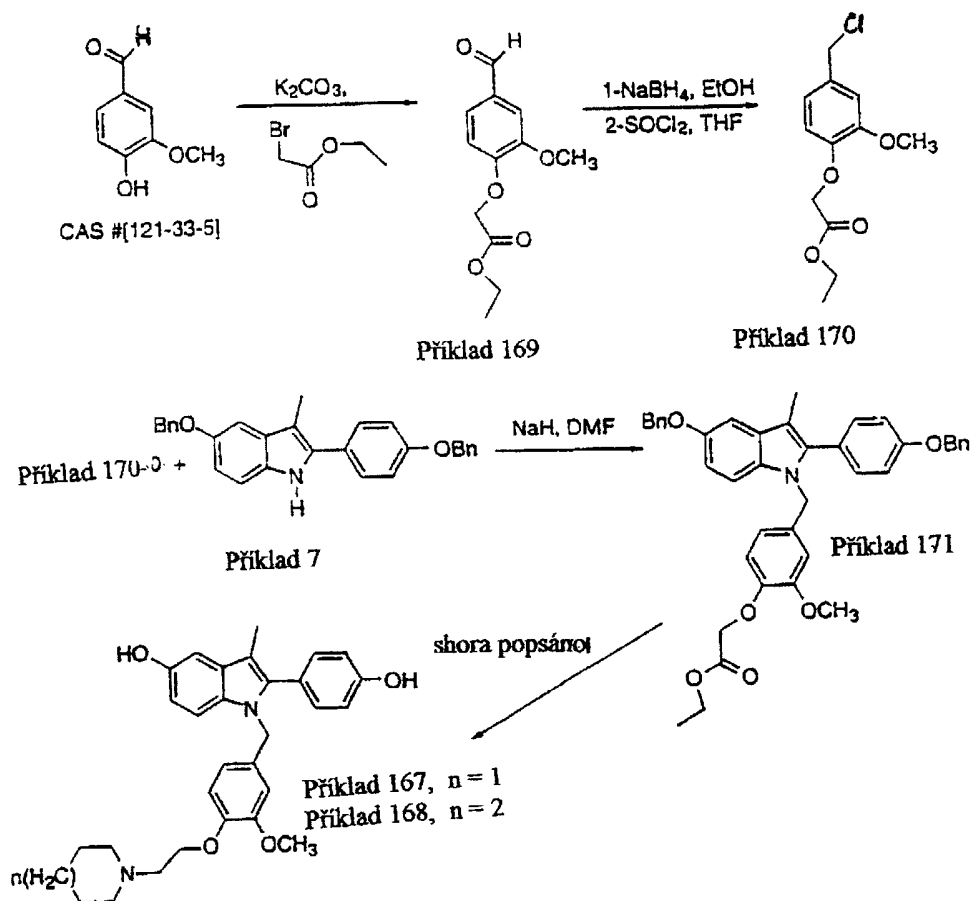
20

Tabulka 10

Příklad č.	Z
167	
168	

Schéma 17

Schéma syntézy produktů příkladů č. 167 a 168



5

Syntéza produktu příkladu č. 167

10 2-(4-hydroxyfenyl)-1-[3-methoxy-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzyl]-3-methyl-1H-indol-5-ol

Příklad 169

15 ethylester(4-formyl-2-methoxyfenoxy)-octové kyseliny

20 Reakční nádoba obsahující 20 g (0,13 mol) vanilinu, 28,4 g (0,17 mol) ethylbromacetátu, 32,7 g (0,24 mol) uhličitanu draselného a 200 ml acetonu se 3 hodiny zahřívá pod refluxem. Reakční směs se nechá zchladit na teplotu místnosti. Acetonový podíl se stripuje a zbytek se rozdělí mezi vodu a ethylacetát. Ethylacetátový podíl se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného a suší nad síranem hořečnatým. Organický podíl se zahustí a pevná látka se rozetře se směsí hexanů za vzniku 28,4 g produktu Příkladu 169.

Teplota tání = 56 až 59 °C.

25

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

Hmotové spektrum el m/z 238 (M+);

CHN vypočteno pro C₁₂H₁₄O₅.

5

Příklad 170

ethylester (4-chlormethyl-2-methoxyfenoxy)-acetátu

10

Roztok 28,8 g (0,119 mol) produktu Příkladu 169 v 600 ml směsi ethylacetátu a tetrahydrofuranu v poměru 1:1 se působí 2,25 g (0,06 mol) borhydridu sodného při teplotě 0 °C a 45 minut se míchá. Rozpouštědlo se odpařuje, reakční směs se zředí ethylacetátem a promyje se 1N roztokem kyseliny chlorovodíkové za vzniku 14,2 g (0,059 mol) produktu jako oleje, který se rozpustí ve 15 140 ml tetrahydrofuranu a zchladí se na teplotu 0 °C. Na roztok se pak po kapkách působí přidáním 7,37 g (0,062 mol) thionylchloridu. Po 1 hodině se reakční směs vlije do 400 ml vody a roztok se extrahuje etherem. Etherový podíl se promyje roztokem hydrogenuhličitanu sodného a suší se nad síranem hořečnatým. Po zahuštění se vytvořený zbytek čistí chromatografií na 20 koloně silikagelu při eluci směsí ethylacetátu a hexanů v poměru 1:19. Jako produkt se získá 10,5 g bílé pevné látky o teplotě tání 64 až 66 °C.

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

25

Hmotové spektrum el m/z 258 (M+);

CHN vypočteno pro C₁₂H₁₅ClO₄.

30

Příklad 171

ethylester {2-methoxy-4-[5-benzyloxy-2-(4-benzyloxyfenyl)-3-methylindol-1-yl-methyl]-fenoxy}-acetátu

35

Alkylace indolu (č. 7) se provede podle postupu 3 za použití produktu příkladu 170 jako elektrofilu.

Teplota tání = 120 až 123 °C

40

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

45

Hmotové spektrum el m/z 641 (M+).

Příklad 172

50

2-{2-methoxy-4-[5-benzyloxy-2-(4-benzyloxyfenyl)-3-methylindol-1-yl-methyl]-fenoxy}-ethanol

Redukce esteru 171 se provede podle postupu 4 o teplotě tání 86 až 90 °C.

55

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

5

Hmotové spektrum el m/z 599 (M+).

Příklad 173

10

5-benzyloxy-2-(4-benzyloxyfenyl)-1-[3-methoxy-4-(2-bromethoxy)-benzyl]-3-methyl-1H-indol

Konverze alkoholu (příklad č. 172) na bromid se připraví podle postupu 5

15

Teplota tání = 150 až 152 °C

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

20

Hmotové spektrum el m/z 661 (M+).

Příklad 174

5-benzyloxy-2-(4-benzyloxyfenyl)-3-methyl-1-[3-methoxy-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzyl]-3-methyl-1H-indol

30

Substituce bromidu piperidinem se provede podle postupu 6.

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

35

Hmotové spektrum FAB m/z 667 (M+H+).

Příklad 175

5-benzyloxy-2-(4-benzyloxyfenyl)-3-methyl-1-[2-methoxy-4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-benzyl]-3-methyl-1H-indol

45

Syntéza se provede podle syntézy produktu Příkladu 174, kde se použije hexamethylenamin.

Pěna;

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

50

Hmotové spektrum FAB m/z 681 (M+H+).

55

Příklad 167

5 2-(4-hydroxyfenyl)-1-[3-methoxy-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzyl]-3-methyl-1H-indol-5-ol

Sloučenina Příkladu 173 se hydrogenuje transferovou hydrogenací podle postupu 7. Sloučenina se připraví jako hydrochloridová sůl, která se rozpustí v etheru a na roztok se působí 1,2 ekv. 1N roztoku etheru v kyselině chlorovodíkové (obměna postupu 8).

10 Teplota tání = 123 až 127 °C.

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

IR 3500, 1500, 1275 cm⁻¹;

20 Hmotové spektrum (+) FAB m/z 487 (M+H)+.

CHN vypočteno pro C₃₀H₃₄N₂O₄ + 1 HCl + 1,0 H₂O.

25 Příklad 168

2-(4-hydroxyfenyl)-1-[3-methoxy-4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-benzyl]-3-methyl-1H-indol-5-ol

30 Výsledná sloučenina se připraví podle postupu příkladu 167.

Teplota tání = 142 až 146 °C;

¹H NMR (DMSO): 10,36 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,18 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,11 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 6,87 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 6,82 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,79 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 6,57 (dd, 1H, J = 2,2 Hz, 8,6 Hz), 6,55 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 6,33 (dd, 1H, J = 1,5 Hz, 8,1 Hz), 5,11 (s, 2H), 4,24 (t, 2H, J = 4,6 Hz), 3,60 (s, 3H), 3,40 (m, 4H), 3,20 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,75 (m, 4H), 1,55 (m, 4H);

40 IR (KBr) 3300, 1500, 1270, 1200 cm⁻¹;

Hmotové spektrum (+) FAB m/z 501 (M+H)+;

CHN vypočteno pro C₃₁H₃₆N₂O₄ + 1,0 HCl + 0,12 CH₃OH.

45 Biologické sledování

Postup 16

50 Stanovení in vitro vazby na estrogenní receptory

Příprava receptorů

55 Na 150 mm² kultivačních plotnách se pěstovaly CHO buňky s expresí estrogenních receptorů v živném prostředí stávajícího se z DMEM + 10% roztoku aktivního uhlí obaleného dextranem

ve stripovaném fetálním hovězím séru. Plotny se dvakrát promyjí PBS a jedenkrát 10 mM roztokem Tris-HCl o pH 7,4 a 1 mM roztokem EDTA. Buňky se sklídí seškrábáním povrchu a buněčná suspenze se umístí na led. Buňky se rozbijí ručním homogenizátorem s dvěma desetisekundovými nárazy. Hrubý preparát se 20 minut centrifuguje při zatížení 12.000 g, a následně 60 minut při zatížení 100.000 g za vzniku cytosolu zbaveného ribozomů. Cytosol se pak zmrazí a uloží se při -80°C . Koncentrace bílkovin v cytosolu se určí BCA procedurou a je vztažena na standardní protein.

Podmínky zkoušky vazby

Kompetiční vazba se provede na polystyrénové plotně s 96 prohlubněmi, který váže méně než 2,0 % celkové dávky [^3H]-17-estradiolu. Každé měření se provádí třikrát. Do každé prohlubně se umístí 100 μg / 100 μl přípravku obsahujícího receptory. V předběžném kompetičním testu, ve kterém se testuje 100 a 500 násobný kompetitor se použije pouze 0,8 nmol [^3H]-17-estradiolu. Do úvodní kompetice se přidá saturační dávka 2,5 nmol [^3H]-17-estradiolu a kompetitor (nebo pufr) v objemu 50 μl . Plotny se inkubují 2,5 hodiny při teplotě místnosti. Na konci inkubační doby se do každé prohlubně přidá 150 μl ledem chlazeného 5% aktivního uhlí obaleného 0,05% 69 K dextranem. Plotna se ihned 5 minut centrifuguje při přetížení 99g a při teplotě 4°C . K scintilačnímu měření se odebere 200 μl supernatantového roztoku. Vzorky se odečítají do 2 % nebo 10 minut. Protože polystyrénové plotny absorbují malé množství [^3H]-17-estradiolu, prohlubně vykazující radioaktivitu a obsahující cytosol, ale bez aktivního uhlí byly zahrnuty ke kvantifikaci odpovídajícího izotopu. Prohlubně obsahující radioaktivní materiál, ale bez cytosolu, se zpracovaly aktivním uhlím ke stanovení neodstranitelné aktivity (DPM) [^3H]-17-estradiolu. Ke zkoušce byly použity desky Corning č. 25880-96 s 96 prohlubněmi, protože se prokázalo, že vážou nejmenší množství vázaného estradiolu.

Rozbor výsledků

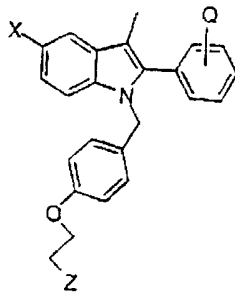
Impulsy radioaktivního záření za minutu se za použití Beckmanova LS 7500 scintilační čítače převedou na rozpady za minutu za použití sady zhasnutých standardů pro výpočet aktivity ^3H v každém vzorku. K výpočtu % zastoupení vázaného estradiolu za přítomnosti 100 násobného nebo 500 násobného množství kompetitoru se vycházelo z následujícího výpočtu:









$$\left(\frac{\text{DPM vzorku} - \text{DPM nezpracované aktivním uhlím}}{\text{DPM estradiolu} - \text{DPM nezpracované aktivním uhlím}} \right) \times 100 \% = \% \text{ vázaného estradiolu}$$

Pro získání křivek IC_{50} se vynášela % vazby proti látce. Hodnoty IC_{50} byly vypočteny pro látky vykazující více než 30 % kompetice při 500 násobné koncentraci kompetitoru. Tyto postupy jsou popsány E. C. Hulme: Receptor-Ligand Interactions: A Practical Approach, IRL Press, New York, 1992 (především kapitola 8).

Tabulka 11










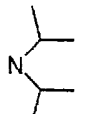



Vazba estrogenních receptorů



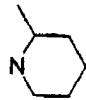
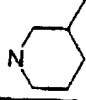
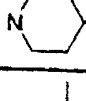




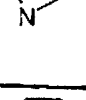




Příklad č.	X	Q	Z	Vazba receptoru IC ₅₀ μM
85	H	H		0.45
86	H	4'-OH		0.12
87	OH	H		0.030
88	OMe	4'-OH		0.35
89	OH	4'-OMe		0.30
90	OMe	4'-OMe		0.60
91	OMe	4'-OMe		0.52
92	OH	4'-OEt		0.062

5














Tabulka 11 (2. část)

Příklad č.	X	Q	Z	Vazba receptoru IC50 μM
93	OH	4'-OEt		0.090
94	F	4'-OH		0.20
97	OH	4'-OH		0.060
98	OH	4'-OH		0.050
99	OH	4'-OH		0.03
100	OH	4'-OH		0.06
101	OH	4'-OH		0.04
102	OH	4'-OH		0.08
103	OH	4'-OH		0.2
104	OH	4'-OH		0.1
105	OH	4'-OH		0.028
106	OH	4'-OH		0.1
107	OH	4'-OH		0.06

Tabulka 11 (3. část)

Příklad č.	X	Q	Z	Vazba receptoru IC ₅₀ μM
108	OH	4'-OH		0.02
109	OH	4'-OH		0.17
110	OH	4'-OH		0.037
111	OH	4'-OH		0.15
112	OH	4'-OH		0.07
113	OH	4'-OH		0.047
114	OH	4'-OH		0.001
115	OH	4'-OH		0.15
116	OH	4'-Fl		0.04
117	OH	4'-Fl		0.10
118	OH	3'-OMe,4'-OH		N/A
119	OH	3',4'-OCH ₂ O-		0.070

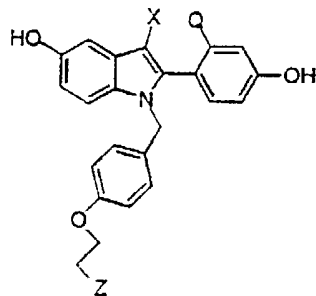
Tabulka 11 (4. část)

Príklad č.	X	Q	Z	Vazba receptoru IC50 μ M
120	OH	4'-O-iPr		0.10
121	OH	4'-O-iPr		0.080
122	OH	4'-O-Cp		0.080
123	OH	4'-CF ₃		0.17
124	OH	4'-CH ₃		0.11
125	OH	4'-Cl		0.11
126	OH	2',4',-Dimethoxy		N/A
127	OH	3'-OH		0.019
128	OH	3'-OH		0.009
129	OH	4'-OH,3'-Fl		0.0055
130	OH	4'-OH, 3'-Fl		0.013
131	OH	3'-OMe		0.12
132	OH	4'-OCF ₃		0.05

Tabulka 12

Vazba esterogenních receptorů

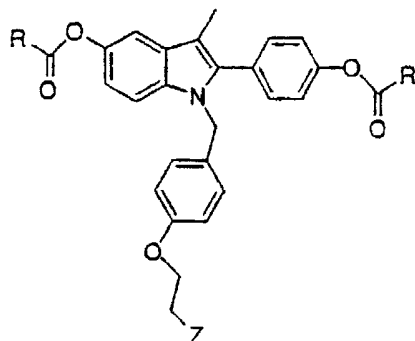
5



Príklad č.	X	Q	Z	Vazba receptoru IC ₅₀ μM
133	Cl	H		0.004
134	Cl	H		0.024
135	Cl	H		0.029
136	Cl	CH ₃		0.013
137	Et	H		0.15
138	CN	H		0.011
139	CN	H		0.023

Tabulka 13

Vazba estrogenních receptorů

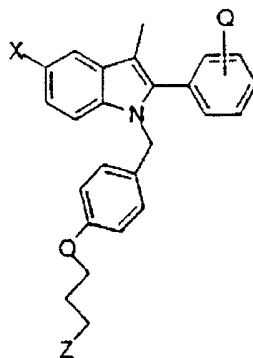


Příklad č.	R	Z	Vazba receptoru IC50 μM
160	Et		N/A
161	t-Bu		N/A
162	t-Bu		neváže se


5

Tabulka 14

Vazba estrogenních receptorů



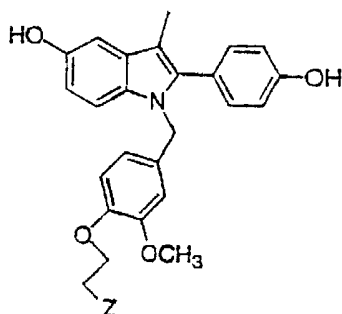
10



Příklad č.	X	Q	Z	Vazba receptoru IC50 μM
166	OH	4'-OH		0.099

Tabulka 15

5

Vazba estrogenních receptorů



Příklad č.	Z	Vazba receptoru IC50 μM
167		0.08
168		0.057

10 Postup 17

Stanovení metodou stimulace alkalické fosfatázy buněk Ishikawa

Příprava buněk a podmínky pokusu

15

Ishikawa buňky se pěstují v živném prostředí složeném z DMEM a F12 v poměru 50 % : 50 % a obsahujícím fenolovou červen + 10 % fetálního hovězího séra. Živné prostředí se doplní 2mM Glutamaxem, 1 % Pen/Strap a 1mM pyruvátu sodného. Pět dní před každým pokusem na buňkách se živné prostředí vymění za DMEM/F12 (neobsahující fenolsulfonaftalein) + 10% roztoku aktivního uhlí obaleného dextranem ve stripovaném fetálním hovězím séru. Den před vlastním pokusem se buňky seberou za použití 0,5% roztoku trypsinu v EDTA a umístí se v koncentraci 5×10^4 buněk/prohlubeň na kultivační plotny s 96 prohlubněmi. Sledovaná sloučenina se aplikuje v množství 10^{-6} , 10^{-7} a 10^{-8} M, jakož i 10^{-6} M (sloučenina) + 10^{-9} M 17β -estradiolu ke zhodnocení antiestrogenních vlastností sloučenin. Buňky se zpracují 48 hodin před zkouškou.

25 Každá kultivační plotna s 96 prohlubněmi obsahuje kontrolu s 17β -estradiolem. Každá dávka byla testována na osmi paralelních stanoveních (n=8).

Stanovení alkalické fosfatázy

30 Po 48 hodinách se živné prostředí odsaje a buňky se třikrát promyjí fyziologickým roztokem s fosfátovým pufrům (PBS). Do každé prohlubně se přidá 50 μl lyzátového pufru (0,1M

Tris-HCl o pH 9,8, 0,2% Triton X-100). Kultivační misky se umístí minimálně na 15 minut do teploty -80 °C. Misky se nechají roztát při teplotě 37 °C, a následně se do každé prohlubně přidá 150 µl 0,1M Tris-HCl o pH 9,8 obsahujícího 4 mM para-nitrofenylfosfátu (pNPP) do konečné koncentrace 3 mM pNPP.

5 Absorbance: Sklon křivky je vypočítán pomocí programu KineticCalc Application (Bio-Tek Instruments, Inc., Winooski, VT). Výsledky jsou vyjádřeny jako průměr +/- směrodatná odchylka rychlosti enzymatické reakce (sklon absorbanční křivky) vzaty přes lineární úsek kinetické reakční křivky (hodnoty optické hustoty jsou odečítány každých 5 minut po dobu 30 minut).
10 Sumární výsledky pro jednotlivé sloučeniny jsou vyjádřeny jako procenta odpovědi vztažené k 1nM 17β-estradiolu.

15 Estrogenní aktivita jednotlivých sloučenin se analyzuje pomocí metody s alkalickou fosfatázou, přičemž se vypočítá odpovídající ED₅₀ (95% konfidenční intervaly (C.I.)). Čtyři následující sloučeniny uvedené v tabulce se požívaly jako vztažené standardy.

17β-estradiol	0,03 nM
17β-estradiol	1,42 nM
estriol	0,13 nM
20 estron	0,36 nM

Literatura: 1/ C.F. Holinka, H. Hata, H. Kuramoto a E. Gurpide (1986): Effects of steroid hormones and antisteroids on alkaline phosphatase activity in human endometrical cancer cells (Ishikawa Line) Cancer Research, 46: 2771-2774.

25 2/ B. A. Littlefield, E. Gurpide, L. Markiweicz, B. McKinley, B. a R. B. Hochberg (1990), A simple and sensitive microtiter plate estrogen bioassay based on stimulation alkaline phosphatase in Ishikawa cells; Estrogen action of D5 adrenal steroids, Endocrinology, 6: 2757-2762.

30 Výsledky stanovení alkalické fosfatázy buněk Ishikawa

Sloučenina	%aktivita
17-estradiol	100% aktivita
35 tamoxifen	0% aktivita (45 % s 1nmol 17β-estradiolu)
raloxifen	5% aktivita (5 % s 1nmol 17β-estradiolu)
příklad 98	1% aktivita (1 % s 1nmol 17β-estradiolu)

40 Postup 18

Zkouška 2X VIT ERE transfekce

Příprava buněk

45 Stabilně transfektované ovariální buňky čínského křečka (CHO) lidským receptorem estrogenu se pěstují v DMEM + 10% fetálním hovězím séru (FBS). Živné prostředí se 48 hodin před zkouškou nahradí DMEM (neobsahujícím fenolovou červen) + 10% roztoku aktivního uhlí obaleného dextranem ve stripovaném telecím séru (živné prostředí k provedení zkoušky). Buňky byly naočkovány v hustotě 5000 buněk na prohlubeň, kde každá prohlubeň obsahovala 200 µl živného prostředí.
50

Transfekce fosforečnanem vápenatým

Reporterová DNA (Promega plazmid pGL2 obsahující dvě tandemové kopie vitelogeninového ERE před minimálním thimidinkinázovým promotorem a genem luciferázy) se kombinuje s plazmidem pCH110 (Pharmacia) exprimujícím β -galaktozidázu a cDNA (pTZ18U) v tomto poměru:

10 μ g reportérové DNA
 5 μ g pCH110 DNA
 10 5 μ g pTZ18U
 20 μ g DNA/l ml transfekčního roztoku

V 500 μ l 250 mM sterilního roztoku chloridu vápenatého se rozpustí 20 μ g DNA a po kapkách se přidá do 500 μ l 2 X HeBS (0,28 M chloridu sodného, 50 mM HEPES, 1,5 mM hydrogenfosforečnanu sodného o pH 7,05). Směs se 20 minut inkubuje při teplotě místnosti. Do každé prohlubně obsahující buňky se přidá 20 μ l této směsi a ponechá se 16 hodin. Po ukončení inkubace se sraženina odstraní, buňky se promyjí živným prostředím a na buňky umístěné do čerstvého živného prostředí se působí oběma látkami: 1 nM 17 β -estradiolem, 1 μ M roztokem testované látky nebo 1 μ M sloučeniny + 1 nM 17 β -estradiolu (testy antagonismu s estrogenem). Každá modifikace byla provedena na osmi prohlubních (n=8), které se inkubovaly 24 hodin před stanovením luciferázy.

Stanovení luciferázy

Po 24 hodinách expozici testovanými látkami se médium odstraní a každá prohlubeň se dvakrát promyje 125 μ l PBS zbařeného kationtu hořečnatého a vápenatého. Po odstranění PBS se přidá 25 μ l Promega lyzátového pufru, kterým se působí nejprve 15 minut při teplotě místnosti, dále 15 minut při teplotě -80°C , a následně 15 minut při teplotě 37°C . K vyhodnocení aktivity luciferázy se na neprůhlednou desku s 96 prohlubněmi přemístí 20 μ l lyzátu a zbylých 5 μ l lyzátu se použije k vyhodnocení β -galaktozidázové aktivity. Ve 100 μ l alikvotech se do každé prohlubně automaticky luminometrem přidá luciferázový substrát (Promega) a relativní jednotky se odečítají 10 sekund po adici.

Stanovení infekční luciferázy

Sloučenina	%Aktivace
17 β -estradiol	100% aktivita
estriol	38% aktivita
tamoxifen	0% aktivita (10 % s 1 nM 17-estradiolem)
raloxifen	0% aktivita (0 % s 1 nM 17-estradiolem)

Stanovení β -galaktosidázy

Do 45 μ l PBS se přidá zbylých 5 μ l lyzátu. Následně se přidá 50 μ l Promega β -galaktosidázového 2X pufru k provedení zkoušky, důkladně se zamíchá a inkubuje se 1 hodinu při teplotě 37°C . Každá plotna obsahující standardní křivku (0,1 až 1,5 milijednotek v jednom ze tří vyhotovení) se k exprimuje. Kultivační desky se analyzují spektrofotometrickou čtečkou fi Molecular Devices při vlnové délce 410 nm. Hodnoty absorbance mimo rozsah byly přepočteny na jednotky aktivity matematickou extrapolací standardní křivky.

Analýza výsledků

Údaje pro aktivitu luciferázy jako relativní jednotky (RLU) získané během desetisekundového měření se automaticky převedou do souboru JMP (SAS Inc.) po odečtení relativních hodnot

pozadí. Výsledky zkoušky s β -galaktosidázou se automaticky importují do tohoto souboru a normalizují se. Průměr a standardní odchylka se určí z $n=8$ pro každou modifikaci z osmi paralelních stanovení. Aktivita sloučeniny se pro každou kultivační plotnu porovná s 17β -estradiolem. Procenta aktivity porovná s aktivitou 17β -estradiolu se vypočítá podle vzorce:

5

$$\% = ((\text{estradiol} - \text{kontrola}) / (\text{hodnota látky})) \times 100.$$

Tyto metody jsou popsány M. T. Tzukermanem, A. Esty, D. Santiso-Mere, P. Danielian, M. G. Parker, R. B. Stein, J. W. Pike a D. P. McDonnel (1994).

10

Transaktivační kapacita lidského estrogenního receptoru se určí v buněčné a promoterové souvislosti a je zprostředkována dvěma funkčně odlišnými intramolekulárními oblastmi (viz Molecular Endocrinology, 8:21–30).

15

Tabulka 16

Příklad č.	1 μM	1 μM + 17β estradiol
85	-2	43
86	-5	2
87	0	0
88	4	44
89	16	18
90	3	58
91	-3	56
92	-4	-2
93	-3	-2
94	-5	15
95	-4	-4
96	12	8
97	-4	-5
98	5	5
99	5	6

Tabulka 16 (pokračování)

Příklad č.	1 μ M	1 μ M + 17 β estradiol
100	9	10
101	14	9
102	9	10
103	13	10
104	7	7
105	5	5
106	10	81
107	-1	54
108	11	10
109	6	5
110	8	10
111	25	23
112	10	10
113	14	16
114	1	-1
115	11	10
116	-1	1
117	0	1
118	N/A	N/A
119	-1	-1
120	-1	1
121	0	1
122	1	5

Tabulka 16 (pokračování)

Příklad č.	1 μ M	1 μ M + 17 β estradiol
123	-1	1
124	-2	-2
125	-3	-2
126	-1	0
127	-3	-4
132	-5	-2
133	7	9
134	9	5
135	7	3
136	16	10
137	6	8
138	-2	-1
139	-12	-13
160	N/A	N/A
161	N/A	N/A
162	-14	-13
166	25	23
167	4	10
168	3	7

Zkouška uterotrofického a antiuterotrofického účinku na krysách

5

Estrogenní a antiestrogenní účinky sloučenin se určí na nedospělých krysách čtyřdenní zkouškou uterotrofie popsané L. J. Blackem a R. L. Goodem v Life Sciences, 26, 1453 (1980). Zkouška se provede ve skupinách po šesti nedospělých Sprague–Dawleyho krysách (ženského pohlaví, 18 dnů starých). Zvířatům se denně aplikovala intraperitoneální injekce 10 μ G sloučeniny, 100 μ G

5 sloučeniny, (100 µG + 1 µG 17-estradiolu) ke kontrole antiestrogenity a 1 µG 17-estradiolu spolu s 50% roztokem DMSO v 50% roztoku fyziologického roztoku. Čtvrtý den se zvířata usmrtila zadušením oxidem uhličitým, jejich dělohy se odpreparovaly, přebytek kapaliny se stripuje, odstraní se jakákoli tekutina a určí se vlhká hmotnost. Pro histologické vyšetření se odebere malá část z rohu děložního a ostatní zbytek se použije k izolaci veškeré RNA ke zjištění komplementárních částí 3 genové exprese.

Tabulka 17

10

Třídenní zkouška uterotrofie na nedospělých krysách

	Vlhká hmotnost dělohy (mg)	Vlhká hmotnost dělohy (mg)	Vlhká hmotnost dělohy (mg)	Vlhká hmotnost dělohy (mg)
Příklad č.	100 µg sloučeniny	100 µg sloučeniny + 1 µg 17β-estradiol	1 µg 17β-estradiol	Nosné prostředí
Tamoxifen	71,4 mg	N/A	98,2 mg	42,7 mg
85	41,1 mg	92,4 mg	94,4 mg	26,6 mg
94	28,1 mg	93,7 mg	88,5 mg	22,3 mg
97	27,4 mg	24,3 mg	63,2 mg	30,7 mg
98	29,4 mg	27,9 mg	94,1 mg	35,9 mg
100	59,9 mg	68,7 mg	91,9 mg	23,4 mg
101	65,1 mg	71,0 mg	113,7 mg	27,7 mg
122	46,7 mg	38,7 mg	103,4 mg	30,3 mg
123	39,2 mg	61,4 mg	94,4 mg	26,1 mg
138	28,4 mg	37,9 mg	93,9 mg	24,6 mg
139	30,4 mg	45,0 mg	82,1 mg	20,5 mg
168	43,2 mg	81,7 mg	98,9 mg	25,5 mg

Postup 20

Šestitýdenní zkouška na ovariektomizovaných krysách

5 Pokus se provede na krysách ženského pohlaví Sprague Dawley CD (ovarektomizovaných – ovx nebo simulovaně ovarektomizovaných – sham ovx) o hmotnosti v rozmezí 240 až 275 g. Zvířata se 1 den po chirurgickém zákroku (Taconic Farm) umístí po 3 až 4 v kleci, s režimem světla a tmy 14:10 a s nabídkou krmiva (Purina 500) a vody ad libitum. Následující den po umístění se zahájí léčba podle všech modifikací, zvířatům se podává dávka 5 nebo 7 dní v týdnu po dobu 10 6 týdnů. Jako kontrolní skupina pro každou modifikaci se použije skupina stejně starých zvířat, falešně ovarektomizovaných, s normální hladinou estrogenů a bez pokusné léčby.

Pro všechny typy modifikací se podával přípravek jako 1% roztok tween 80 ve fyziologickém roztoku s definovanou koncentrací sloučeniny, takže objem dávky byl 0,1 ml/100 g tělesné 15 hmotnosti. 17 β -estradiol se rozpustí v kukuřičném oleji (20 μ g/ml) a podkožně se aplikuje dávka 0,1 ml. Všechny dávky se upraví do třítydenních intervalů podle průměrné tělesné hmotnosti skupin.

20 Pět týdnů po začátku terapie a jeden týden před ukončením studie se každému zvířeti změří kostní denzita (BMD). Hodnoty BMD se krysám měřily v anestezii na proximální části tibie (PT) a čtvrtém lumbárním obratli (L4) přístrojem, který měří a b s o r p c i rentgenových paprsků dvou různých vlnových délek, (Eclipse XR-26, Norland Corp. Ft. Atkins, WI). Měření duálním absorpciometrem rentgenového záření DXA se každému zvířeti provedla následovně:

25 Patnáct minut před měřením DXA se zvířeti podala intraperitoneální injekce 100 mg / kg ketaminu (Bristol Laboratories, Syracuse, NY) a 0,75 mg / kg acepromazinu (Aveco, Ft. Dodge, IA). Krysa se umístí na akrylový stůl pod skener DXA kolmo na směr paprsku, kterým se skenuje. Končetiny natažené v extenzi se připevnil papírovou náplastí k povrchu stolu. Provede se 30 předběžný snímek rychlostí 500 mm/s s rozlišovací schopností snímku 1,5 mm x 1,5 mm k určení oblastí zájmu na proximální části tibie (PT) a čtvrtého lumbálního obratle (L4). Pro přesné určení hodnot BMD se použil softwarový program pro čtení malých objektů s rozlišovací schopností 0,5 mm x 0,5 mm. Program umožnil určit 1,5 cm široké místo k překrytí celkové délky čtvrtého lumbálního obratle.

35 Hodnoty BMD daných míst se zpracovaly pomocí softwarového programu jako funkce zeslabení duálního paprsku (46,8 keV a 80 keV) rentgenového záření vyzařujícího ze zdroje pod objektem měření a dopadajícího na detektor pohybujícího se nad danou oblastí objektu. Hodnoty BMD (g/cm^2) a jednotlivé snímky se uložily ke statistickým analýzám.

40 Týden po hodnocení hustoty minerální kostní tkáň (BMD) se krysy usmrtily zadušením oxidem uhličitým a krev se odebere pro stanovení cholesterolu. Odebraly se dělohy ke stanovení hmotnosti. Hodnota celkového cholesterolu se stanoví použitím klinického analyzátoru Boehringer–Mannheim Hitachi 911 za použití kitu cholesterol / HP. Statistická analýza rozptylu se provede 45 pomocí jednostranného Dunnetova testu.

Tabulka 18

Šestitýdenní zkouška na ovariektomizovaných kryších

Terapie	BMD (mg/cm ²) ^{a,b.}		Tělesná hmotnost (g) ^{a,c.}	Hmotnost dělohy (mg) ^{a,c.}	Cholesterol (mg/dl) ^{a,c.}
	Prox. tibie	L 4			
Studie ^d sham (intakt.)	0,211** ±0,003	0,183* ±0,003	43,0* ± 6,0	426,4** ± 25,0	71,6** ± 5,0
Nosné prostředí (ovx)	0,189 ± 0,004	0,169 ±0,004	62,7 ± 8,2	118,2 ± 7,8	87,2 ± 3,0
Příklad 98 0,3 mg/kg p.o.	0,210** ± 0,003	0,173 ± 0,003	46,8 ± 6,6	149,3 ± 4,4	59,0** ± 2,2
Raloxifen 3 mg/kg	0,207** ± 0,006	0,170 ± 0,003	25,3** ± 5,4	191,6** ±9,3	55,0** ±2,4
17β-estradiol 2μg/krysa s.c.	0,224** ± 0,004	0,169 ± 0,004	33,1** ± 4,9	426,0** ± 18,4	95,5 ± 3,9

5

a průměr ± směrodatná odchylka

b 5 týdnů terapie

c 6 týdnů terapie

d terapie denně, 7 dní v týdnu, 6 týdnů

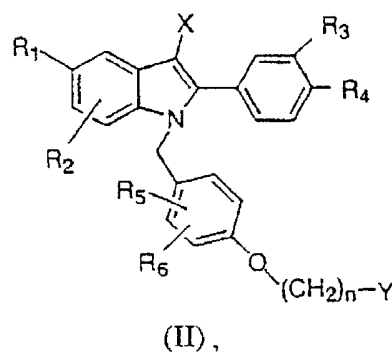
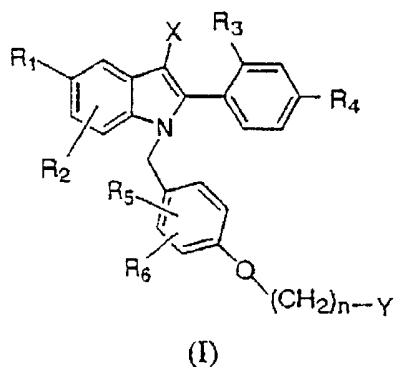
10 * p < 0,05 proti odpovídající hodnotě nosiče

** p < 0,01 proti odpovídající hodnotě nosiče

PATENTOVÉ NÁROKY

5

1. Farmaceutický prostředek, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že jako účinnou složku obsahuje alespoň jeden estrogen a sloučeniny 2-fenyl-1-[4-(2-aminoethoxy)benzyl]indolové obecného vzorce I nebo II:



10 kde:

R_1 označuje vodík, hydroxyskupinu, přímý nebo větvený řetězec C_1-C_{12} esterů nebo přímý nebo větvený řetězec C_1-C_{12} alkyletherů, halogeny nebo C_1-C_4 halogenované ethery včetně trifluormethyletheru a trichlormethyletheru,

15

R_2 , R_3 , R_4 , R_5 a R_6 jsou nezávisle vodík, hydroxyskupina nebo přímý nebo větvený řetězec C_1-C_{12} esterů nebo přímý nebo větvený řetězec C_1-C_{12} alkyletherů, halogeny nebo C_1-C_4 halogenované ethery včetně trifluormethyletheru a trichlormethyletheru, kyanoskupina, přímý nebo větvený řetězec C_1-C_6 alkylu nebo trifluormethyl, za předpokladu, že R_1 je vodík a R_2 není hydroxyskupina,

20

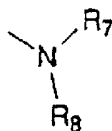
X označuje vodík, C_1-C_6 alkyl, kyanoskupinu, nitroskupinu, trifluormethyl, halogen,

n je 2 nebo 3,

25

Y nezávisle označuje:

a) skupinu:



30 kde R_7 a R_8 nezávisle označují vodík C_1-C_6 alkyl nebo fenyl popřípadě substituovaný kyanoskupinou, přímý nebo větvený řetězec C_1-C_6 alkylu, přímý nebo větvený řetězec C_1-C_6 alkoxy, halogen, hydroxyskupinu $-CF_3$ nebo $-OCF_3$,

35

nebo R_7 a R_8 jsou vzájemně spojeny jako $-(CH_2)_p$, kde p znamená celé číslo od 2 do 6, především 4 až 6. Takto připravený kruh je popřípadě substituován jedním až třemi substituenty – například C_1-C_3 alkylem, trifluormethylem, halogenem, vodíkem, fenolem, nitroskupinou a nebo kyanoskupinou.

- b) pětičlenný, šestičlenný nebo sedmičlenný nasycený, nenasycený nebo částečně nenasycený heterocyklus, obsahující maximálně dva heteroatomy ($-O-$, $-NH-$, $-N(C_1-C_4 \text{ alkyl})-$, $-N=$ a $-S(O)_m-$, kde m znamená celé číslo od 0 do 2), popřípadě substituovaný jedním až třemi substituenty, kterými mohou nezávisle být hydroxyl, halogen, C_1-C_4 alkyl, trihalogenmethyl, C_1-C_4 alkoxy, trihalogenmethoxy, C_1-C_4 acyloxy, C_1-C_4 alkylthio, C_1-C_4 alkylsulfanyl, C_1-C_4 alkylsulfonyl, hydroxy(C_1-C_4)alkyl, $-CO_2H$, $-CN$, $-CONHR_1$, $-NH_2$, C_1-C_4 alkylamino, di(C_1-C_4)alkylamino, $-NHSO_2R_1$, $NHCOR_1$, $-NO_2$ a fenyl popřípadě substituovaný jedním až třemi (C_1-C_4)alkyly, kde R_1 je shora definován nebo je C_1-C_6 alkyl,
- c) bicycklý heterocyklus obsahující 6 až 12 uhlíkových atomů přemostěný nebo kondenzovaný a obsahující maximálně dva heteroatomy ($-O-$, $-NH-$, $-N(C_1-C_4 \text{ alkyl})-$ a $-S(O)_m-$, kde m znamená celé číslo od 0 do 2), popřípadě substituovaný jedním až třemi substituenty, kterými mohou nezávisle být hydroxyl, halogen, C_1-C_4 alkyl, trihalogenmethyl, C_1-C_4 alkoxy, trihalogenmethoxy, C_1-C_4 acyloxy, C_1-C_4 alkylthio, C_1-C_4 alkylsulfanyl, C_1-C_4 alkylsulfonyl, hydroxy(C_1-C_4)alkyl, $-CO_2H$, $-CN$, $-CONHR_1$, $-NH_2$, C_1-C_4 alkylamino, di(C_1-C_4)alkylamino, $-NHSO_2R_1$, $NHCOR_1$, $-NO_2$ a fenyl popřípadě substituovaný jedním až třemi (C_1-C_4)alkyly, nebo její farmaceuticky vhodnou sůl, společně s farmaceuticky vhodným nosičem nebo pomocnou látkou.

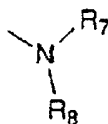
2. Farmaceutický přípravek podle nároku 1, vyznačující se tím, že jako účinnou složku obsahuje sloučeninu obecného vzorce I nebo II, kde:

R_1 nezávisle označuje vodík, hydroxyskupinu nebo C_1-C_{12} estery nebo C_1-C_{12} alkyletery, halogen,

R_2 , R_3 , R_4 , R_5 a R_6 nezávisle označují vodík, hydroxyskupinu nebo C_1-C_{12} estery nebo C_1-C_{12} alkyletery, halogeny, kyanoskupinu, C_1-C_6 alkyl nebo trifluormethyl, za předpokladu, že R_1 je vodík a R_2 není hydroxyskupina,

X označuje vodík, C_1-C_6 alkyl, kyanoskupinu, nitroskupinu, trifluormethyl, halogen,

Y je skupina



kde:

R_7 a R_8 označuje nezávisle vodík, C_1-C_4 alkyl nebo jsou sloučené v $(CH_2)_p-$, kde p znamená celé číslo od 2 do 6, za vzniku kruhu, který je popřípadě substituován maximálně třemi substituenty (vodík, hydroxyl, halogen, C_1-C_4 alkyl, trihalogenmethyl, C_1-C_4 alkoxy, trihalogenmethoxy, C_1-C_4 alkylthio, C_1-C_4 alkylsulfanyl, C_1-C_4 alkylsulfonyl, hydroxy(C_1-C_4)alkyl, $-CO_2H$, $-CN$, $-CONH(C_1-C_4)$ alkyl, $-NH_2$, C_1-C_4 alkylamino, di(C_1-C_4)alkylamino, $NHSO_2(C_1-C_4)$ alkyl, $-NHCO(C_1-C_4)$ alkyl a $-NO_2$.

nebo její farmaceuticky vhodnou sůl, společně s farmaceuticky vhodnou pomocnou látkou nebo nosičem.

3. Farmaceutický přípravek podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že jako účinnou složku obsahuje sloučeninu obecného vzorce I nebo II kde:

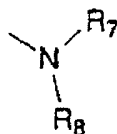
R₁ je hydroxyskupina,

5

R₂, R₃, R₄, R₅ a R₆ nezávisle označují vodík, hydroxyskupinu nebo C₁-C₁₂estery nebo C₁-C₁₂alkylethery, halogen, kyanoskupinu, C₁-C₆alkyl nebo trifluormethyl, za předpokladu, že R₁ je vodík a R₂ není hydroxyskupina,

10 X nezávisle znamená chlór, NO₂, CN, CF₃ nebo CH₃ a

Y je skupina:



15 a R₇ a R₈ jsou společně spojeny jako -(CH₂)_r-, kde r znamená celé číslo od 4 do 6, za vzniku kruhu popřípadě substituovaného maximálně třemi substituenty (hydroxyl, halogen, C₁-C₄alkyl, trihalogenmethyl, C₁-C₄alkoxy, trihalogenmethoxy, C₁-C₄alkylthio, C₁-C₄alkylsulfanyl, C₁-C₄alkylsulfonyl, hydroxy(C₁-C₄alkyl, -CO₂H, -CN, -CONH(C₁-C₄alkyl), -NH₂, C₁-C₄alkylamino, di-(C₁-C₄alkylamino, -NHSO₂(C₁-C₄alkyl, -NHCO(C₁-C₄alkyl a -NO₂ nebo její farmaceuticky vhodnou sůl, společně s farmaceuticky vhodnou pomocnou látkou nebo nosičem.

20

4. Farmaceutický přípravek podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že jako účinnou složku obsahuje sloučeninu 5-benzyloxy-2-(4-ethoxyfenyl)-3-methyl-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)benzyl]-1H-indol nebo její farmaceuticky vhodnou sůl.

25

5. Farmaceutický přípravek podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že jako účinnou složku obsahuje sloučeninu 1-[4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)benzyl]-2-(4-hydroxyfenyl)-3-methyl-1H-indol-5-ol nebo její farmaceuticky vhodnou sůl.

30

6. Farmaceutický přípravek podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že jako účinnou složku obsahuje sloučeninu 4-{3-methyl-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)benzyl]-1H-indol} nebo její farmaceuticky vhodnou sůl.

35

7. Farmaceutický přípravek podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že jako účinnou složku obsahuje sloučeninu 4-{5-fluor-3-methyl-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)benzyl]-1H-indol-2-yl}-fenol nebo její farmaceuticky vhodnou sůl.

40

8. Farmaceutický přípravek podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že jako účinnou složku obsahuje sloučeninu 1-[4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)benzyl]-2-(4-hydroxyfenyl)-3-methyl-1H-indol-5-ol nebo její farmaceuticky vhodnou sůl.

45

9. Farmaceutický přípravek podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že jako účinnou složku obsahuje sloučeninu 2-(4-hydroxyfenyl)-3-methyl-1-[4-(2-dimethyl-1-yl-ethoxy)benzyl]-1H-indol-5-ol nebo její farmaceuticky vhodnou sůl.

10. Farmaceutický přípravek podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že jako účinnou složku obsahuje sloučeninu 2-(4-hydroxyfenyl)-3-methyl-1-[4-(2-diethyl-1-yl-ethoxy)benzyl]-1H-indol-5-ol nebo její farmaceuticky vhodnou sůl.

11. Farmaceutický přípravek podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že jako účinnou složku obsahuje sloučeninu 2-(4-cyklopentyloxyfenyl)-3-methyl-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)benzyl]-1H-indol-5-ol nebo její farmaceuticky vhodnou sůl.
- 5 12. Farmaceutický přípravek podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že jako účinnou složku obsahuje sloučeninu 3-methyl-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)benzyl]-2-(4-trifluor-methylfenyl)-1H-indol-5-ol nebo její farmaceuticky vhodnou sůl.
- 10 13. Farmaceutický přípravek podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že jako účinnou složku obsahuje sloučeninu 2-(4-hydroxyfenyl)-1-[3-methoxy-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzyl]-3-methyl-1H-indol-5-ol nebo její farmaceuticky vhodnou sůl.
- 15 14. Farmaceutický přípravek podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že jako účinnou složku obsahuje sloučeninu 2-(4-hydroxyfenyl)-1-[3-methoxy-4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-benzyl]-3-methyl-1H-indol-5-ol nebo její farmaceuticky vhodnou sůl.
- 20 15. Farmaceutický přípravek podle nároků 1 až 14, **vyznačující se tím**, že alespoň jedním estrogenem jsou: ekvilin, estradien, ekvilenin, ethynylestradiol, 17 β -estradiol, 17 α -dihydroekvilenin, 17 β -dihydroekvilenin, 17 α -dihydroekvilin, 17 β -dihydroekvilin, menstranol a konjugované estrogení hormony, estron, 17 α -estradiolsulfát, delta8,9-dihydroestron, ekvol nebo enterolakton, nebo jejich farmaceuticky vhodné soli nebo estery.
- 25 16. Farmaceutický přípravek podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že farmaceuticky vhodná sůl alespoň jednoho estrogenu je jejich sodná sůl.
- 30 17. Produkt, **vyznačující se tím**, že obsahuje jeden nebo více estrogenů a sloučeninu obecného vzorce I nebo II podle nároků 1 až 14 jako kombinovaný přípravek pro současné, oddělené nebo následné použití v terapii nebo prevenci kardiovaskulárních onemocnění nebo onemocnění savců, které jsou výsledkem proliferace, abnormálního vývoje, funkce nebo růstu endometria nebo tkáně podobné endometriální, nebo onemocnění nebo syndromů způsobených nebo spojených s nedostatkem estrogenů.
- 35

Konec dokumentu
