



УКРАЇНА

(19) UA (11) 86957 (13) C2

(51) МПК (2009)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/435

A61P 31/04 (2006.01)

A61P 31/10 (2006.01)

A61K 31/55

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ АЗЕПІНОІНДОЛУ ЯК ФАРМАЦЕВТИЧНІ ЗАСОБИ

1

2

(21) a200607302

(22) 01.12.2004

(24) 10.06.2009

(86) PCT/US2004/040352, 01.12.2004

(31) 10/895,431

(32) 02.12.2003

(33) US

(46) 10.06.2009, Бюл. № 11, 2009 р.

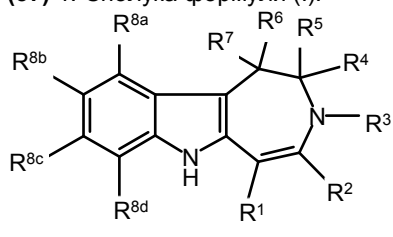
(72) БУШ БРЕТТ, US, ФЛЕТТ БРЕНТОН Т., US, ГУ
КСІАО-ХУІ, US, МАРТІН РІЧАРД, US, МОХАН
РАЙУ, US, ВАНГ ТІЕ-ЛІН, US, ВУ ДЖЕЙСОН Х.,
US

(73) ЕКСЕЛІКСІС, ІНК., US

(56) WO 0105793 A

CH 506 543 A

(57) 1. Сполука формули (I):



або фармацевтично прийнятне похідне, де:
 R^1 означає $-C(J)OR^{14}$, $-C(J)SR^{14}$ та $-C(J)N(R^{15})R^{16}$,
J означає NR^{17} ,
 R^2 означає водень, гало або за необхідністю заміс-
щений алкіл;
 R^3 означає $-C(O)R^9$,
 R^4 , R^5 , R^6 та R^7 разом вибрані з а), b), c), d), e) чи f)
нижче:

а) R^4 та R^5 , кожен незалежно, вибрані з водню або
гало; та R^6 і R^7 , кожен незалежно, вибрані з групи,
що включає гало, за необхідністю заміщений алкіл,
за необхідністю заміщений алкеніл, за необхідністю
заміщений алкініл, за необхідністю заміщений
циклоалкіл, за необхідністю заміщений
циклоалкілалкіл, за необхідністю заміщений гете-
роцикліл, за необхідністю заміщений гетероциклі-
лалкіл, за необхідністю заміщений арил, за необ-
хідністю заміщений аралкіл, за необхідністю
заміщений гетероарил, за необхідністю заміщений

гетероаралкіл, $-C(J)R^{10}$, $-R^{21}-OC(J)R^{10}$, $-R^{21}-N(R^{25})C(J)R^{10}$ та $-R^{21}-SC(J)R^{10}$, або R^6 та R^7 , разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утво-
рюють за необхідністю заміщений циклоалкіл, за
необхідністю заміщений гетероцикліл, за необхід-
ністю заміщене циклоалкенільне кільце, за необ-
хідністю заміщений алкіліден, за необхідністю за-
міщений циклоалкіліден, за необхідністю
заміщений гетероцикліліден, за необхідністю за-
міщений аралкіліден або за необхідністю заміще-
ний гетероаралкіліден;

b) R^4 та R^5 , кожен незалежно, вибрані з групи, що
включає гало, за необхідністю заміщений алкіл, за
необхідністю заміщений алкеніл, за необхідністю
заміщений алкініл, за необхідністю заміщений ци-
клоалкіл, за необхідністю заміщений циклоалкіла-
лкіл, за необхідністю заміщений гетероцикліл, за
необхідністю заміщений гетероциклілалкіл, за не-
обхідністю заміщений арил, за необхідністю заміс-
щений аралкіл, за необхідністю заміщений гетеро-
арил, за необхідністю заміщений гетероаралкіл, $-C(J)R^{10}$, $-R^{21}-OC(J)R^{10}$, $-R^{21}-N(R^{25})C(J)R^{10}$ та $-R^{21}-SC(J)R^{10}$, або R^4 та R^5 , разом з атомом вуглецю,
до якого вони приєднані, утворюють за необхідніс-
тю заміщений циклоалкіл, за необхідністю заміще-
ний гетероцикліл, за необхідністю заміщене цик-
лоалкенільне кільце, за необхідністю заміщений
алкіліден, за необхідністю заміщений циклоалкілі-
ден, за необхідністю заміщений гетероцикліліден,
за необхідністю заміщений аралкіліден або за не-
обхідністю заміщений гетероаралкіліден; та R^6 і
 R^7 , кожен незалежно, вибрані з водню або гало,
або

c) R^4 та R^5 , кожен незалежно, вибрані з водню або
гало; та R^6 і R^7 , кожен незалежно, вибрані з групи,
що включає гало, за необхідністю заміщений алкіл,
за необхідністю заміщений алкеніл, за необ-
хідністю заміщений алкініл, за необхідністю заміс-
щений циклоалкіл, за необхідністю заміщений
циклоалкілалкіл, за необхідністю заміщений гете-
роцикліл, за необхідністю заміщений гетероциклі-
лалкіл, за необхідністю заміщений арил, за необ-
хідністю заміщений аралкіл, за необхідністю

(13) C2

(11) 86957

(19) UA

хідністю заміщений гетероаралкіл, $-C(J)R^{10}$, $-R^{21}-OC(J)R^{10}$, $-R^{21}-N(R^{25})C(J)R^{10}$ та $-R^{21}-SC(J)R^{10}$; f) R^4 та R^5 , кожен незалежно, вибрані з групи, що включає гало, за необхідністю заміщений алкіл, за необхідністю заміщений алкеніл, за необхідністю заміщений циклоалкіл, за необхідністю заміщений циклоалкілалкіл, за необхідністю заміщений гетероцикліл, за необхідністю заміщений гетероциклілалкіл, за необхідністю заміщений арил, за необхідністю заміщений аралкіл, за необхідністю заміщений гетероарил, за необхідністю заміщений гетероаралкіл, $C(J)R^{10}$, $-R^{21}-OC(J)R^{10}$, $-R^{21}-N(R^{25})C(J)R^{10}$ та $-R^{21}-SC(J)R^{10}$, або R^4 та R^5 , разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють за необхідністю заміщений циклоалкіл, за необхідністю заміщений гетероцикліл, за необхідністю заміщене циклоалкенільне кільце, за необхідністю заміщений алкіліден, за необхідністю заміщений циклоалкіліден, за необхідністю заміщений гетероцикліліден, за необхідністю заміщений аралкіліден або за необхідністю заміщений гетероаралкіліден, та R^6 та R^7 , кожен незалежно, вибрані з групи, що включає гало, за необхідністю заміщений алкіл, за необхідністю заміщений алкеніл, за необхідністю заміщений алкініл, за необхідністю заміщений циклоалкіл, за необхідністю заміщений циклоалкілалкіл, за необхідністю заміщений гетероцикліл, за необхідністю заміщений гетероциклілалкіл, за необхідністю заміщений арил, за необхідністю заміщений аралкіл, за необхідністю заміщений гетероарил, за необхідністю заміщений гетероаралкіл, $-C(J)R^{10}$, $-R^{21}-OC(J)R^{10}$, $-R^{21}-N(R^{25})C(J)R^{10}$ та $-R^{21}-SC(J)R^{10}$, або R^6 та R^7 , разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють за необхідністю заміщений циклоалкіл, за необхідністю заміщений гетероцикліл, за необхідністю заміщене циклоалкенільне кільце, за необхідністю заміщений алкіліден, за необхідністю заміщений циклоалкіліден, за необхідністю заміщений гетероцикліліден, за необхідністю заміщений аралкіліден або за необхідністю заміщений гетероаралкіліден; R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} та R^{8d} , кожен незалежно, вибрані з групи, що включає водень, гало, псевдогало, ціано, азидо, амідино, гуанідино, за необхідністю заміщений алкіл, за необхідністю заміщений алкеніл, за необхідністю заміщений алкініл, за необхідністю заміщений циклоалкіл, за необхідністю заміщений циклоалкілалкіл, за необхідністю заміщений гетероцикліл, за необхідністю заміщений гетероциклілалкіл, за необхідністю заміщений арил, за необхідністю заміщений аралкіл, за необхідністю заміщений гетероарил, за необхідністю заміщений гетероаралкіл, $-R^{21}-OR^{22}$, $-R^{21}-SR^{22}$, $-R^{21}-N(R^{23})(R^{24})$, $-R^{21}-C(J)R^{22}$, $-R^{21}-C(J)OR^{22}$, $-R^{21}-C(J)SR^{22}$, $-R^{21}-C(J)N(R^{23})(R^{24})$, $-R^{21}-N(R^{25})S(O)_2R^{26}$ та $-R^{21}-S(O)_2N(R^{23})(R^{24})$; R^9 вибрані з групи, яка включає за необхідністю заміщений алкіл, за необхідністю заміщений арил, за необхідністю заміщений циклоалкіл, за необхідністю заміщений гетероарил та за необхідністю заміщений гетероцикліл; кожен R^{10} незалежно вибраний з групи, що включає за необхідністю заміщений алкіл, за необхідністю заміщений алкеніл, за необхідністю заміщений алкініл, за необхідністю заміщений циклоалкіл, за

d) R⁴ означає водень або гало; R⁵ вибраний з групи, що включає гало, за необхідністю заміщений алкіл, за необхідністю заміщений алкеніл, за необхідністю заміщений алкініл, за необхідністю заміщений циклоалкіл, за необхідністю заміщений циклоалкілалкіл, за необхідністю заміщений гетероцикліл, за необхідністю заміщений гетероцикліалкіл, за необхідністю заміщений арил, за необхідністю заміщений аралкіл, за необхідністю заміщений гетероарил, за необхідністю заміщений гетероаралкіл, -C(J)R¹⁰, -R²¹-OC(J)R¹⁰, -R²¹-N(R²⁵)C(J)R¹⁰ та -R²¹-SC(J)R¹⁰, та R⁶ та R⁷, кожен незалежно, вибрані з групи, що включає водень, гало, за необхідністю заміщений алкіл, за необхідністю заміщений алкеніл, за необхідністю заміщений алкініл, за необхідністю заміщений циклоалкіл, за необхідністю заміщений циклоалкілалкіл, за необхідністю заміщений гетероцикліл, за необхідністю заміщений гетероцикліалкіл, за необхідністю заміщений арил, за необхідністю заміщений аралкіл, за необхідністю заміщений гетероарил, за необхідністю заміщений гетероаралкіл, -C(J)R¹⁰, -R²¹-OC(J)R¹⁰, -R²¹-N(R²⁵)C(J)R¹⁰ та -R²¹-SC(J)R¹⁰, або R⁶ та R⁷, разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють за необхідністю заміщений циклоалкіл, за необхідністю заміщений гетероцикліл, за необхідністю заміщене циклоалкенільне кільце, за необхідністю заміщений алкіліден, за необхідністю заміщений циклоалкілі-

або R^6 та R^7 , разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють за необхідністю заміщений циклоалкіл, за необхідністю заміщений гетероцикліл, за необхідністю заміщене циклоалкенільне кільце, за необхідністю заміщений алкіліден, за необхідністю заміщений циклоалкіліден, за необхідністю заміщений гетероцикліліден, за необхідністю заміщений аранкіліден або за необхідністю заміщений гетероаранкіліден;

R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} та R^{2d} , кожен незалежно, вибрані з групи, що включає водень, гало, псевдогало, ціано, ази́до, амі́дино, гуані́дино, за необхідністю заміщений алкіл, за необхідністю заміщений алкеніл, за необхідністю заміщений алкініл, за необхідністю заміщений циклоалкіл, за необхідністю заміщений циклоалкілалкіл, за необхідністю заміщений гетероцикліл, за необхідністю заміщений гетероциклілалкіл, за необхідністю заміщений арил, за необхідністю заміщений гетероарил, за необхідністю заміщений гетероаралкіл, $-R^{21}-OR^{22}$, $-R^{21}-SR^{22}$, $-R^{21}-N(R^{23})(R^{24})$, $-R^{21}-C(J)R^{22}$, $-R^{21}-C(J)OR^{22}$, $-R^{21}-C(J)SR^{22}$, $-R^{21}-C(J)N(R^{23})(R^{24})$, $-R^{21}-N(R^{25})S(O)_2R^{26}$ та $-R^{21}-S(O)_2N(R^{23})(R^{24})$;

R⁹ ви́браний з групи, яка включає за необхідністю заміщений алкіл, за необхідністю заміщений арил, за необхідністю заміщений циклоалкіл, за необхідністю заміщений гетероарил та за необхідністю заміщений гетероциклі́л;

кожен R^{10} незалежно вибраний з групи, що включає за необхідністю заміщений алкіл, за необхідністю заміщений алкеніл, за необхідністю заміщений алкініл, за необхідністю заміщений циклоалкіл, за необхідністю заміщений циклоалкілалкіл, за необхідністю заміщений гетероцикліл, за необхідністю заміщений гетероциклілалкіл, за необхідністю заміщений арил, за необхідністю заміщений аракліл, за необхідністю заміщений гетероарил, за необхідністю заміщений гетероаралкіл, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$ та $N(R^{12})(R^{13})$;

кожен R^{11} незалежно вибраний з групи, що включає за необхідністю заміщений алкіл, за необхідністю заміщений алкеніл, за необхідністю заміщений алкініл, за необхідністю заміщений циклоалкіл, за необхідністю заміщений циклоалкілалкіл, за необхідністю заміщений гетероцикліл, за необхідністю заміщений гетероциклілалкіл, за необхідністю заміщений арил, за необхідністю заміщений аралкіл, за необхідністю заміщений гетероарил та за необхідністю заміщений гетероаралкіл;

R^{12} та R^{13} , кожен незалежно, вибрані з групи, що включає за необхідністю заміщений алкіл, за необхідністю заміщений алкеніл, за необхідністю заміщений алкініл, за необхідністю заміщений циклоалкіл, за необхідністю заміщений циклоалкілалкіл, за необхідністю заміщений гетероцикліл, за необхідністю заміщений гетероциклілалкіл, за необхідністю заміщений арил, за необхідністю заміщений аралкіл, за необхідністю заміщений гетероарил та за необхідністю заміщений гетероаралкіл; або R^{12} та R^{13} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють за необхідністю заміщений гетероцикліл або за необхідністю заміщений гетероарил:

кожен R^{14} незалежно вибраний з групи, що включає за необхідністю заміщений алкіл, за необхідні-

$R^{21}-OR^{32}$, $-R^{21}-SR^{32}$, $-R^{21}-N(R^{33})(R^{34})$, $-R^{21}-C(J)R^{32}$,
 $-R^{21}-C(J)OR^{32}$, $-R^{21}-C(J)SR^{32}$ та $-R^{21}-C(J)N(R^{33})(R^{34})$;
кожен R^{23} та R^{24} незалежно вибрані з групи, що
включає водень, за необхідністю замінений алкіл,
за необхідністю замінений алкеніл, за необхідністю
замінений алкініл, за необхідністю замінений
циклоалкіл, за необхідністю замінений циклоалкі-
лалкіл, за необхідністю замінений гетероцикліл,
за необхідністю замінений гетероциклілалкіл, за
необхідністю замінений арил, за необхідністю
замінений аралкіл, за необхідністю замінений
гетероарил, за необхідністю замінений гетеро-
аралкіл, $-R^{21}-OR^{32}$, $-R^{21}-SR^{32}$, $-R^{21}-N(R^{33})(R^{34})$, $-R^{21}-$
 $C(J)R^{32}$, $-R^{21}-C(J)OR^{32}$, $-R^{21}-C(J)SR^{32}$ та $-R^{21}-$
 $C(J)N(R^{33})(R^{34})$;
або R^{23} та R^{24} разом з атомом азоту, до якого вони
приєднані, утворюють за необхідністю замінений
гетероцикліл або за необхідністю замінений гете-
роарил;
кожен R^{25} незалежно вибраний з групи, що вклю-
чає водень, за необхідністю замінений алкіл, за
необхідністю замінений алкеніл, за необхідністю
замінений алкініл, за необхідністю замінений ци-
клоалкіл, за необхідністю замінений циклоалкіла-
лкіл, за необхідністю замінений гетероцикліл, за
необхідністю замінений гетероциклілалкіл, за не-
обхідністю замінений арил, за необхідністю замі-
щений аралкіл, за необхідністю замінений гетеро-
арил та за необхідністю замінений гетероаралкіл;
кожен R^{26} незалежно вибраний з групи, що вклю-
чає за необхідністю замінений алкіл, за необхідні-
стю замінений алкеніл, за необхідністю замінений
алкініл, за необхідністю замінений циклоалкіл, за
необхідністю замінений циклоалкілалкіл, за необ-
хідністю замінений гетероцикліл, за необхідністю
замінений гетероциклілалкіл, за необхідністю за-
міщений арил, за необхідністю замінений аралкіл,
за необхідністю замінений гетероарил та за необ-
хідністю замінений гетероаралкіл;
кожен R^{32} незалежно вибраний з групи, що вклю-
чає водень, за необхідністю замінений алкіл, за
необхідністю замінений алкеніл, за необхідністю
замінений алкініл, за необхідністю замінений ци-
клоалкіл, за необхідністю замінений циклоалкіла-
лкіл, за необхідністю замінений гетероцикліл, за
необхідністю замінений гетероциклілалкіл, за не-
обхідністю замінений арил, за необхідністю замі-
щений аралкіл, за необхідністю замінений гетеро-
арил та за необхідністю замінений гетероаралкіл;
та
 R^{33} та R^{34} , кожен незалежно, вибрані з групи, що
включає водень, за необхідністю замінений алкіл,
за необхідністю замінений алкеніл, за необхідніс-
тю замінений алкініл, за необхідністю замінений
циклоалкіл, за необхідністю замінений циклоалкі-
лалкіл, за необхідністю замінений гетероцикліл,
за необхідністю замінений гетероциклілалкіл, за
необхідністю замінений арил, за необхідністю
замінений аралкіл, за необхідністю замінений
гетероарил та за необхідністю замінений гетеро-
аралкіл; або
 R^{33} та R^{34} разом з атомом азоту, до якого вони
приєднані, утворюють за необхідністю замінений
гетероцикліл або за необхідністю замінений гете-
роарил.

R^{33} та R^{34} , кожен незалежно, вибрані з групи, що включає водень, за необхідністю заміщений алкіл, за необхідністю заміщений алкеніл, за необхідністю заміщений алкініл, за необхідністю заміщений циклоалкіл, за необхідністю заміщений циклоалкілалкіл, за необхідністю заміщений гетероцикліл, за необхідністю заміщений гетероциклілалкіл, за необхідністю заміщений арил, за необхідністю заміщений аралкіл, за необхідністю заміщений гетероарил та за необхідністю заміщений гетероаралкіл; або

R¹¹ незалежно вибраний з групи, яка включає за необхідністю заміщений алкіл, за необхідністю заміщений алкеніл, за необхідністю заміщений алкініл, за необхідністю заміщений циклоалкіл, за необхідністю заміщений циклоалкілалкіл, за необхідністю заміщений гетероцикліл, за необхідністю заміщений гетероциклілалкіл, за необхідністю заміщений арил, за необхідністю заміщений аралкіл.

за необхідністю заміщений гетероарил та за необхідністю заміщений гетероаралкіл; та R^{12} та R^{13} , кожен незалежно, вибрані з групи, яка включає за необхідністю заміщений алкіл, за необхідністю заміщений алкеніл, за необхідністю заміщений алкініл, за необхідністю заміщений циклоалкіл, за необхідністю заміщений циклоалкілалкіл, за необхідністю заміщений гетероцикліл, за необхідністю заміщений гетероциклілалкіл, за необхідністю заміщений арил, за необхідністю заміщений аралкіл, за необхідністю заміщений гетероарил та за необхідністю заміщений гетероаралкіл; або R^{12} та R^{13} , разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють за необхідністю заміщений гетероцикліл або за необхідністю заміщений гетероарил.

11. Сполука вибрана з групи, що включає:

9-фтор-3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонову кислоту;
етил 3-(4-анізоїл)-1-метил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбоксилат;
етил 3-піперонілоїл-1-метил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбоксилат;
етил 3-(4-анізоїл)-1-етил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбоксилат;
етил 1-етил-3-піперонілоїл-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбоксилат;
етил 3-(4-хлорбензоїл)-1-етил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбоксилат;
етил 3-(4-фторбензоїл)-1-метил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбоксилат;
етил 3-(3,4-дифторбензоїл)-1-етил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбоксилат;
8,10-дибром-3-(4-фторбензоїл)-1-метил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонову кислоту;
8-бром-3-(4-фторбензоїл)-1-метил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонову кислоту;
3-(4-фторбензоїл)-8-(3-метоксифеніл)-1-метил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонову кислоту;
3-(3,4-дифторбензоїл)-8-(3-метоксифеніл)-1-метил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонову кислоту;
етил 3-(4-анізоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбоксилат;
етил 1,1-диметил-3-піперонілоїл-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбоксилат;
етил 3-(4-хлорбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбоксилат;
3-(4-фторбензоїл)-8-гідрокси-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонову кислоту;
9-аміно-3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонову кислоту;
9-бензиламіно-3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонову кислоту;
9-дибензиламіно-3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонову кислоту;
9-диметиламіно-3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонову кислоту;
3-(4-фторбензоїл)-9-(4-фторбензоїламіно)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонову кислоту;

9-ацетиламіно-3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонову кислоту;
9-(ацетилметиламіно)-3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонову кислоту;
3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-9-фенілацетиламіно-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонову кислоту;
3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-9-(3-метилбутириламіно)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонову кислоту;
9-(2-метоксіяцетиламіно)-3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонову кислоту;
3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-9-(2-тіофен-2-ілацетиламіно)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонову кислоту;
9-[бензил-(2-тіофен-2-ілацетил)-аміно]-3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонову кислоту;
9-[метил-(2-тіофен-2-ілацетил)-аміно]-3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонову кислоту;
9-(2,2-диметилпропіонаміно)-3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонову кислоту;
3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-9-[(морфолін-4-карбоніл)-аміно]-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонову кислоту;
9-(3,3-диметилуреїдо)-3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонову кислоту;
3-(4-фторбензоїл)-9-(3-ізопропілуреїдо)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонову кислоту;
3-(4-фторбензоїл)-9-(3-ізопропіл-1-метилуреїдо)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонову кислоту;
9-(3-бензилуреїдо)-3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонову кислоту;
9-(3-метил-2-фенілуреїдо)-3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонову кислоту;
9-[3-(S-1-фенілетил)-уреїдо]-3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонову кислоту;
9-(3-циклопентилуреїдо)-3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонову кислоту;
9-ізопропоксикарбоніламіно-3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонову кислоту;
9-бензилоксикарбоніламіно-3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонову кислоту;
9-бензилоксикарбонілметиламіно-3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонову кислоту;
9-метансульфоніламіно-3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонову кислоту;
9-(2,2,2-трифторетилсульфоніламіно)-3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонову кислоту;

етил 2-метил-3-піперонілоіл-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбоксилат;
 n-пропіл 3-(4-фторбензоіл)-2-етил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбоксилат;
 n-пропіл 3-(3,4-дифторбензоіл)-2-етил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбоксилат;
 n-пропіл 3-(4-хлорбензоіл)-2-етил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбоксилат;
 n-пропіл 3-(4-метоксибензоіл)-2-етил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбоксилат;
 етил 2-етил-3-піперонілоіл-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбоксилат;
 діетил 3-бензоіл-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-2,5-дикарбоксилат;
 діетил 3-(4-фторбензоіл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-2,5-дикарбоксилат;
 3-(4-метоксибензоіл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-2,5-дикарбонову кислоту;
 діетил 3(4-фторбензоіл)-2-(D)-карбонової кислоти-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-2(R),5-дикарбоксилат;
 діетил 3(4-фторбензоіл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-2(S),5-дикарбоксилат;
 3-(4-хлорбензоіл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-2,5-дикарбонову кислоту;
 3-(2,4-дихлорбензоіл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-2,5-дикарбонову кислоту;
 3-(4-нітробензоіл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-2,5-дикарбонову кислоту;
 3-(3-метоксибензоіл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-2,5-дикарбонову кислоту;
 3-(4-метоксибензоіл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-2,5-дикарбонову кислоту;
 діетил 3-піперонілоіл-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-2,5-дикарбоксилат;
 діетил 3-(4-фторбензоіл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-2,5-дикарбоксилат;
 етил 2-етилкарбамоіл-3-(4-фторбензоіл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбоксилат;
 етил 3-(4-фторбензоіл)-2-(4-фторбензоїлокси)метил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-дикарбоксилат;
 8-бром-3-(3-фторбензоіл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-2,5-дикарбонову кислоту;
 8-бром-3-(2-фторбензоіл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-2,5-дикарбонову кислоту;
 3-(3,4-дифторбензоіл)-1,1-диметил-8-[1-(4-фторбензил)карбамоїлокси]-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонову кислоту;
 3-(3,4-дифторбензоіл)-1,1-диметил-8-[1-((S)-α-метилбензил)карбамоїлокси]-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонову кислоту;
 3-(3,4-дифторбензоіл)-1,1-диметил-8-(1-фенілкарбамоїлокси)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонову кислоту;
 3-(3,4-дифторбензоіл)-1,1-диметил-8-[1-(4-фторбензил)карбамоїлокси]-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонову кислоту;
 3-(3,4-дифторбензоіл)-1,1-диметил-8-[1-((R)-α-метилбензил)карбамоїлокси]-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонову кислоту;

3-(3,4-дифторбензоіл)-1,1-диметил-8-[1-((S)-α-метилбензил)карбамоїлокси]-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонову кислоту;
 3-(4-фторбензоіл)-1,1-диметил-8-[1-((S)-α-метилбензил)карбамоїлокси]-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонову кислоту;
 3-(4-фторбензоіл)-1,1-диметил-8-(1-бензилкарбамоїлокси)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонову кислоту;
 3-(4-фторбензоіл)-1,1-диметил-8-[1-(2,3-дигідробензофуран-5-ілкарбамоїлокси)]-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонову кислоту;
 3-(4-фторбензоіл)-1,1-диметил-8-(1-бензилкарбамоїлокси)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонову кислоту;
 3-(4-фторбензоіл)-1,1-диметил-8-(1-метил-3-ізопропілуреїдо)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонову кислоту;
 3-(3,4-дифторбензоіл)-1,1-диметил-8-(1-метил-3-метилуреїдо)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонову кислоту;
 3-(3,4-дифторбензоіл)-1,1-диметил-8-(1-метил-3-фуран-2-ілметилтіоуреїдо)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонову кислоту;
 3-(4-фторбензоіл)-1,1-диметил-8-(1-метил-3-бензилтіоуреїдо)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонову кислоту;
 ізопропіл 3-(3,4-дифторбензоіл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбоксамід;
 9-фтор-3-(4-фторбензоіл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонову кислоту;
 3-(3,4-дифторбензоіл)-1,1-триметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонову кислоту;
 3-(3,4-дифторбензоіл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонову кислоту;
 3-(3,4-дифторбензоіл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонову кислоту;
 9-фтор-3-(3,4-дифторбензоіл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонову кислоту;
 9-фтор-3-(4-фторбензоіл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонову кислоту;
 9-фтор-3-(3,4-дифторбензоіл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонову кислоту;
 9-фтор-3-циклогексанкарбоніл-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонову кислоту.
 12. Фармацевтична композиція, що містить фармацевтично прийнятний носій або ексципієнт та сполуку за будь-яким з пп. 1-11 або її фармацевтично прийнятну похідну.
 13. Фармацевтична композиція за п. 12, яка **відрізняється** тим, що вона додатково містить принаймні один додатковий активний засіб(засоби), вибраний з групи, яка включає: антигіперліпідемічні засоби, засоби, що підвищують ліпопротеїни високої щільності в плазмі, антигіперхолестеринемічні засоби, інгібітори біосинтезу холестерину, інгібітори редуктази HMG CoA, інгібітори ацилкоензиму A:холестерин ацитрансферази (ACAT), пробукол, ралоксифен, нікотинску кислоту, ніацинамід, інгібітори поглинання холестерину, секвестранти жовчної кислоти, індуктори рецепторів ліпопротеїнів низької щільності, клофібрат, фенофібрат, бензофібрат, ципофібрат, гемфібри-

зол, вітамін В₆, вітамін В₁₂, вітамін С, вітамін Е, β-блокатори, антидіабетичні засоби, сульфонілсечовини, бігуаніди, тiazолідиндіони, активатори PPARα, PPARβ та PPARγ, дегідроепіандростерон, антиглюкокортикоїди, інгібітори TNFα, інгібітори α-глюкозидази, прамлінтид, амілін, інсулін, антагоністи ангіотензину II, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, інгібітори агрегації тромбоцитів, антагоністи рецептора фібриногену, агоністи, антагоністи або часткові агоністи LXRα, агоністи, антагоністи або часткові агоністи LXRβ, фенілпропаноламін, фентермін, діетилпропіон, мазиндол, фенфлурамін, дексфенфлурамін, фентирамін, засоби агоніста β₃ адреноцептора, сибутрамін, інгібітори шлунково-кишкової ліпази, нейропептид Y, етеростатин, холецистокінін, бомбезин, амілін, агоністи або антагоністи рецептора гістаміну H₃, агоністи або антагоністи рецептора допаміну D₂, меланоцитстимулюючий гормон, фактор, що вивільняє кортикотрофін, лептин, галанін або гамма-аміномасляну кислоту (GABA), аспірин або похідні фібринової кислоти.

14. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-11 або фармацевтично прийнятної похідної для виготовлення препарату для лікування, попередження або підвищення одного або кількох симптомів захворювання або розладу, де залучена активність нуклеарного рецептора.

15. Застосування сполуки за п. 14, яке **відрізняється** тим, що згаданий нуклеарний рецептор є фарнезоїдним X рецептором.

16. Застосування сполуки за п. 15, яке **відрізняється** тим, препарат містить принаймні один додатковий активний засіб, вибраний з антигіперліпемічних засобів, засобів, що підвищують ліпопротеїни високої щільності в плазмі, антигіперхолестеринемічні засоби, інгібітори біосинтезу холестерину, інгібітори редуктази HMG CoA, інгібітори ацил-коензиму А:холестерин ацитрансферази (ACAT), пробукол, ралоксифен, нікотинову кислоту, ніацинамід, інгібітори поглинання холестерину, секвестранти жовчної кислоти, індуктори рецепторів ліпопротеїнів низької щільності, клофібрат, фенофібрат, бензофібрат, ципофібрат, гемфібризол, вітамін В₆, вітамін В₁₂, вітамін С, вітамін Е, β-блокатори, антидіабетичні засоби, сульфонілсечовини, бігуаніди, тiazолідиндіони, активатори PPARα, PPARβ та PPAR, дегідроепіандростерон, антиглюкокортикоїди, інгібітори TNFα, інгібітори α-глюкозидази, прамлінтид, амілін, інсулін, антагоністи ангіотензину II, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, інгібітори агрегації тромбоцитів, антагоністи рецептора фібриногену, агоністи, антагоністи або часткові агоністи LXRα, агоністи, антагоністи або часткові агоністи LXRβ, фенілпропаноламін, фентермін, діетилпропіон, мазиндол, фенфлурамін, дексфенфлурамін, фентирамін, засоби агоніста β₃ адреноцептора, сибутрамін, інгібітори шлунково-кишкової ліпази, нейропептид Y, етеростатин, холецистокінін, бомбезин, амілін, агоністи або антагоністи рецептора гістаміну H₃, агоністи або антагоністи рецептора допаміну D₂, меланоцитстимулюючий гормон, фактор, що вивільняє кортикотрофін, лептин, галанін або гамма-

аміномасляну кислоту (GABA), аспірин або похідні фібринової кислоти.

17. Застосування сполуки за п. 15, яке **відрізняється** тим, що захворювання або розлад вибраний з групи, що включає гіперліпідемію, гіперхолестеринемію, гіпертригліцеридемію, дисліпідемію, ліподистрофію, атеросклероз, атеросклеротичне захворювання, прояви атеросклеротичного захворювання, атеросклеротичне серцево-судинне захворювання, синдром X, цукровий діабет, діабет типу II, нечутливість до інсуліну, гіперглікемію, холестаза та ожиріння.

18. Застосування сполуки за п. 17, яке **відрізняється** тим, що препарат додатково містить принаймні один додатковий активний засіб, вибраний з групи, що включає фенілпропаноламін, фентермін, діетилпропіон, мазиндол, фенфлурамін, дексфенфлурамін, фентирамін, засоби агоніста β₃ адреноцептора, сибутрамін, інгібітори шлунково-кишкової ліпази, агоністи, часткові агоністи або антагоністи LXRα, агоністи, часткові агоністи або антагоністи LXRβ, нейропептид Y, етеростатин, холецистокінін, бомбезин, амілін, агоністи або антагоністи рецептора гістаміну H₃, агоністи або антагоністи рецептора допаміну D₂, меланоцитстимулюючий гормон, фактор, що вивільняє кортикотрофін, лептини, галанін або гамма-аміномасляну кислоту (GABA).

19. Застосування сполуки за п. 14, яке **відрізняється** тим, що захворювання або розлад вибрано з групи, що включає гіперліпідемію, гіпертригліцеридемію, гіперхолестеринемію та дисліпідемію.

20. Застосування сполуки за п. 19, яке **відрізняється** тим, що препарат містить принаймні один додатковий активний засіб, вибраний з групи, що включає антигіперліпемічні засоби, засоби, що підвищують ліпопротеїни високої щільності в плазмі, антигіперхолестеринемічні засоби, інгібітори біосинтезу холестерину, інгібітори редуктази HMG CoA, інгібітори ацил-коензиму А:холестерин ацитрансферази (ACAT), пробукол, ралоксифен, нікотинову кислоту, ніацинамід, інгібітори поглинання холестерину, секвестранти жовчної кислоти, індуктори рецепторів ліпопротеїнів низької щільності, клофібрат, фенофібрат, бензофібрат, ципофібрат, гемфібризол, вітамін В₆, вітамін В₁₂, антиоксиданти вітаміни, β-блокатори, антидіабетичні засоби, антагоністи ангіотензину II, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, інгібітори агрегації тромбоцитів, антагоністи рецептора фібриногену, аспірин, агоністи, часткові агоністи або антагоністи LXRα, агоністи, часткові агоністи або антагоністи LXRβ, або похідні фібринової кислоти.

21. Застосування сполуки за п. 14, яке **відрізняється** тим, що захворювання або розлад вибрано з групи, яка включає атеросклероз, атеросклеротичне захворювання, прояви атеросклеротичного захворювання та атеросклеротичне серцево-судинне захворювання.

22. Застосування сполуки за п. 14, яке **відрізняється** тим, що захворювання або розлад вибрано з групи, яка включає Синдром X, цукровий діабет, діабет типу II, нечутливість до інсуліну та гіперглікемію.

23. Застосування сполуки за п. 22, яке **відрізняється** тим, що препарат додатково включає вве-

дення принаймні одного активного засобу, вибраного з групи, що включає сульфонілсечовини, бігуаніди, тiazолідиндіони, активатори PPAR α , PPAR β та PPAR γ ; агоністи, агоністи, часткові агоністи або антагоністи LXR α , агоністи, часткові агоністи або антагоністи LXR β , дегідроепіандростерон; антиглюкокортикоїди; інгібітори TNF α ; інгібітори α -глюкозидази, прамлінтид, амелін, інсулін.

24. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-11 або фармацевтично прийнятної похідної для виготовлення препарату для зниження рівнів холестерину у плазмі суб'єкта, що цього потребує.

25. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-11 або фармацевтично прийнятної похідної для виготовлення препарату для зниження рівнів тригліцериду у плазмі суб'єкта, що цього потребує.

26. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-11 або фармацевтично прийнятної похідної для виготовлення препарату для лікування, попередження або полегшення одного або кількох симптомів захворювання або розладу, викликаного аномальними рівнями холестерину, тригліцериду або жовчної кислоти.

27. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-11 або фармацевтично прийнятної похідної для виготовлення препарату для модулювання метаболізму, катаболізму, синтезу, поглинання, реабсорбції, секреції або екскреції холестерину у ссавця.

28. Спосіб модулювання активності фарнезоїдного X рецептора, який включає введення у контакт з клітиною *in vitro* сполуки за будь-яким з пп. 1-11 або її фармацевтично прийнятної похідної.

Представлено сполуки, композиції та способи модулювання активності рецепторів та для лікування, попередження або полегшення одного або кількох симптомів захворювання або розладу, пов'язаного з активністю рецепторів.

Нуклеарні рецептори

Нуклеарні рецептори є надродинию регуляторних протеїнів, структурно та функціонально пов'язаних, та є рецепторами для, наприклад, стероїдів, ретиноїдів, вітаміну D та тироїдних гормонів (див., наприклад, Evans (1988) Science 240:889-895). Ці протеїни зв'язуються з цис-діючими елементами в промоторах їх цільових генів та модулюють генну експресію у відповідь на ліганди для рецепторів.

Нуклеарні рецептори можна класифікувати на підґрунті їхніх ДНК-зв'язуючих властивостей (див., наприклад, Evans, вище, та Glass (1994) Rev. 15:391-407). Наприклад, один клас нуклеарних рецепторів включає глюкокортикоїд, естроген, андроген, прогестин та мінералокортикоїдні рецептори, що зв'язуються як гомодимери із гормон-респонсивними елементами у вигляді інвертованих повторів (див., наприклад, Glass, вище). Другий клас рецепторів, який включає ті, що активуються ретиноїдною кислотою, тироїдним гормоном, вітаміном D₃, жирними кислотами/пероксисомними проліфераторами (тобто активований пероксисомним проліфератором рецептор (PPAR)) та екдизоном, прив'язуються до гормон-респонсивних елементів як гетеродимери зі звичайним партнером, ретиноїдними X рецепторами (тобто RXR, також відомими як 9-цис рецепторами ретиноїдної кислоти; див., наприклад, Levin et al. (1992) Nature 355:359-361 та Neuman et al. (1992) Cell: 397-406).

Ретиноїдні X рецептори (RXR) унікальні з-поміж нуклеарних рецепторів тим, що вони зв'язують ДНК як гомодимер та необудні як гетеродимерний партнер для великої кількості додаткових нуклеарних рецепторів для зв'язування ДНК (див., наприклад, Mangelsdorf et al. (1995) Cell 83:841-850). Останні рецептори, що належать до класу II підродини нуклеарних рецепторів, включають багато таких, що є встановленими або розглядаються як важливі регулятори генної експресії. Це три

гени RXR (див., наприклад, Mangelsdorf (1992) Genes Dev. 6:329-344), що кодують RXR α , - β та - γ , всі з яких спроможні гетеродимеризуватися з будь-яким з рецепторів класу II, хоча партнерами-рецепторами *in vivo* перевага надається чітким підтипом RXR (див., наприклад, Chiba et al. (1997) Mol. Cell. Biol. 17:3013-3020). У печінці дорослих найбільш розповсюдженим з трьох RXR є RXR α (див., наприклад, Mangelsdorf et al. (1992) Genes Dev. 6:329-344), припускаючи, що він може мати величезне значення при гепатичних функціях, що залучають регулювання нуклеарними рецепторами класу II. Див. також Wan et al. (2000) Mol. Cell. Biol 20:4436-4444.

Одиночні нуклеарні рецептори

До надродини нуклеарних рецепторів регуляторних протеїнів належать нуклеарні рецептори, для яких ліганд відомий, а також ті, яким бракує відомих лігандів. Нуклеарні рецептори, що належать до останньої категорії, називають одиночними нуклеарними рецепторами. Пошук активаторів для одиничних рецепторів привів до виявлення раніше невідомих сигнальних шляхів (див., наприклад, Levin et al., (1992), вище, та Neuman et al. (1992), вище). Наприклад, було повідомлено, що жовчаними кислотами, залученими до фізіологічних процесів, як-от катаклізм холестерину, є ліганди для фарнезоїдного X рецептору (нижче).

Оскільки відомо, що продукти проміжного метаболізму діють як транскрипційні регулятори в бактеріях та виході, такі молекули можуть виконувати подібні функції у вищих організмах (див., наприклад, Tomkins (1975) Science 189:760-763 та O'Malley (1989) Endocrinology 125:1119-1120). Наприклад, один біосинтетичний шлях у вищих евкаріотах є мевалонатним шляхом, що веде до синтезу холестерину, жовчних кислот, порфірину, доліхолу, убихінону, каротиноїдів, ретиноїдів, вітаміну D, стероїдних гормонів та фарнезильованих протеїнів.

Фарнезоїдний X рецептор

Фарнезоїдний X рецептор (оригінально ізолюваний як RIP14 (протеїн-14 взаємодіючий ретиноїдний X рецептор), див., наприклад, Seol et al. (1995) Mol. Endocrinol. 9:72-85), входить до нуклеарної родини гормонних рецепторів та первинно

експресується в печінці, нирках та кишечнику (див., наприклад, Seol et al., вище та Forman et al. (1995) Cell 81:687-693). Він функціонує як гетеродимер з ретиноїдним X рецептором (RXR) та зв'язується з респонсивними елементами в промоторах цільових генів для регулювання генної транскрипції. Фарнезоїдний X рецептор-RXR гетеродимер зв'язується з найвищою афінністю з респонсивним елементом інвертованого повтору-1 (IR-1), де узагальнені зв'язуючі рецептор гексамери відділені одним нуклеотидом. Фарнезоїдний X рецептор є частиною взаємозв'язаного процесу, в якому рецептор активується жовчаними кислотами (кінцевим продуктом метаболізму холестерину) (див., наприклад, Makishima et al. (1999) Science 284: 1362-1365, Parks et al. (1999) Science 284:1365-1368, Wang et al. (1999) Mol. Cell. 3:543-553), що служать для інгібування катаболізму холестерину. Див. також Urizar et al. (2000) J. Biol. Chem. 275: 39313-39317.

Нуклеарні рецептори та захворювання.

Активність нуклеарних рецепторів, включаючи активність фарнезоїдного X рецептору та/або одиночного нуклеарного рецептору, залучена у великій кількості захворювань та розладів, включаючи, але не обмежуючись ними, гіперліпідемію та гіперхолестеринемію та їхні ускладнення, включаючи, не обмежуючись ними, хворобу коронарних артерій, стенокардію, хворобу сонної артерії, інсульт, церебральний артерійосклероз та ксантому (див., наприклад, публікацію міжнародної заявки WO 00/57915), остеопороз та авітаміноз (див., наприклад, US 6,316,5103), гіперліпопротеїнемію (див., наприклад, публікацію міжнародної заявки WO 01/60818), гіпертригліцеридемію, ліподистрофію, облітеруючий артеріїт, ішемічний інсульт, гіперглікемію та цукровий діабет (див., наприклад, публікацію міжнародної заявки WO 01/82917), розлади, пов'язані з резистентністю до інсуліну, включаючи групу хворобливих станів, положень або розладів, що складають "Синдром X", як-от інтолерантність до глюкози, підвищення тригліцериду плазми та зменшення високощільних ліпопротеїнових холестеринових концентрацій, гіпертензія, гіперурикемія, менші щільні частинки ліпопротеїну низької щільності, та вищі рівні циркуляції інгібітору-1 активатору плазміногену, атеросклероз та жовчоткам'яна хвороба (див., наприклад, публікацію міжнародної заявки WO00/37077), розлади шкіри та слизових оболонок (див., наприклад, US 6,184,215 та 6,187,814, та публікацію міжнародної заявки WO 98/32444), ожиріння, запалення сальної залози (див., наприклад, публікацію міжнародної заявки WO 00/49992), та рак, холестаз, хвороби Паркінсона та Альцгеймера (див., наприклад, публікацію міжнародної заявки WO 00/17334).

Активність нуклеарних рецепторів, включаючи фарнезоїдний X рецептор та/або одиночні нуклеарні рецептори, задіяна у фізіологічних процесах, включаючи, але не обмежуючись цим, метаболізм, катаболізм, перенесення або поглинання тригліцериду, метаболізм, катаболізм, перенесення, поглинання, реабсорбцію або жовчний пул композиції жовчної кислоти, метаболізм, катаболізм, перенесення, поглинання або реабсорбцію холестерину. Модулювання генної транскрипції 7α-

гідроксилази холестерину (CYP7A1) (див., наприклад, Chiang et al. (2000) J. Biol. Chem. 275:10918-10924), метаболізм ліпопротеїнів високої щільності (див., наприклад, Urizar et al. (2000) J. Biol. Chem. 275:39313-39317), гіперліпідемія, холестаз та підвищений потік холестерину та підвищена експресія АТФ-зв'язуючого касетного транспортеру протеїну (ABC1) (див., наприклад, публікацію міжнародної заявки WO 00/78972) також модулюються або, в іншому випадку, піддаються впливу фарнезоїдного X рецептору.

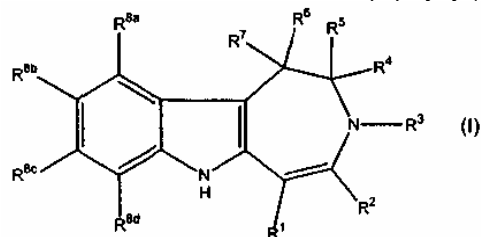
Отже, є потреба у сполуках, композиціях та способах модулювання активності нуклеарних рецепторів, включаючи фарнезоїдний X рецептор та/або одиночні нуклеарні рецептори. Такі сполуки корисні при лікуванні, попередженні або поліпшенні одного або кількох симптомів захворювань або розладів, у яких залучена активність нуклеарних рецепторів.

Американська патентна заявка №60/383,574, названа "Азепіноіндольні та піридоіндольні модулятори нуклеарних рецепторів", подана 24 травня 2002 року Martin et al., та американська заявка №10/447,302, подана 27 травня 2003 року Martin et al., названа "Азепіноіндольні та піридоіндольні модулятори нуклеарних рецепторів", які вводяться шляхом посилання у їхній повноті, розкривають нові сполуки, що зв'язуються з фарнезоїдним X рецептором".

Винахідники даної заявки виявили новий клас таких сполук, що виявляють гранично високу афінність для фарнезоїдного X рецептору та високу активність *in vivo*. Несподівано ці сполуки показують спроможність зменшувати рівні як тригліцериду, так і холестерину в плазмі в нормальних та гіперліпідемічних тваринних моделях.

Винахід стосується сполук для використання в фармацевтичних композиціях та способах модулювання активності нуклеарних рецепторів. Зокрема, запропоновано сполуки для застосування в композиціях та способах модулювання активності фарнезоїдного X рецептора та/або одиночних нуклеарних рецепторів. У одному прикладі здійснення винаходу запропонованими сполуками є агоністи фарнезоїдного X рецептора. В іншому прикладі здійснення винаходу запропонованими сполуками є антагоністи фарнезоїдного рецептора. Ще в іншому випадку запропонованими сполуками є зворотні агоністи, часткові агоністи або часткові антагоністи фарнезоїдного X рецептора. Агоністи, що виявляють низьку ефективність, є, у певних прикладах антагоністами.

В одному прикладі сполуки для застосування в композиціях та способах мають формулу (I):



де:
R¹ означає -C(J)OR¹⁴, -C(J)SR¹⁴ та -C(J)N(R¹⁵)R¹⁶;

d) R⁴ означає водень або гало; R⁵ вибраний з групи, що включає гало, за необхідністю заміщений алкіл, за необхідністю заміщений алкеніл, за

f) R⁴ та R⁵, кожен незалежно, вибраний з групи, що включає гало, за необхідністю замінений алкіл, за необхідністю замінений алкеніл, за необхідністю замінений алкініл, за необхідністю замінений циклоалкіл, за необхідністю замінений цис-

кожен R^{10} незалежно вибраний з групи, що включає за необхідністю заміщений алкіл, за необхідністю заміщений алкеніл, за необхідністю заміщений алкініл, за необхідністю заміщений циклоалкіл, за необхідністю заміщений циклоалкілалкіл, за необхідністю заміщений гетероцикліл, за необхідністю заміщений гетероциклілалкіл, за необхідністю заміщений арил, за необхідністю заміщений арилалкіл, за необхідністю заміщений гетеро-

R^{19} та R^{20} , кожен незалежно, вибраний з групи, що включає водень, за необхідністю заміщений алкіл, за необхідністю заміщений алкеніл, за необхідністю заміщений алкініл, за необхідністю заміщений циклоалкіл, за необхідністю заміщений циклоалкілалкіл, за необхідністю заміщений гетероцикліл, за необхідністю заміщений гетероциклілалкіл, за необхідністю заміщений арил, за необхідністю заміщений арилалкіл, за необхідністю

заміщений гетеро арил або за необхідністю заміщений гетероаралкіл; або

R^{19} та R^{20} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють за необхідністю заміщений гетероцикліл або за необхідністю заміщений гетероарил;

кожен R^{21} незалежно є прямим зв'язком або алкіленом;

кожен R^{22} незалежно вибраний з групи, що включає водень, за необхідністю заміщений алкіл, за необхідністю заміщений алкеніл, за необхідністю заміщений алкініл, за необхідністю заміщений циклоалкіл, за необхідністю заміщений циклоалкілалкіл, за необхідністю заміщений гетероцикліл, за необхідністю заміщений гетероциклілалкіл, за необхідністю заміщений арил, за необхідністю заміщений аралкіл, за необхідністю заміщений гетероарил, за необхідністю заміщений гетероаралкіл, $-R^{21}-OR^{32}$, $-R^{21}-SR^{32}$, $-R^{21}-N(R^{33})(R^{34})$, $-R^{21}-C(J)R^{32}$, $-R^{21}-C(J)OR^{32}$, $-R^{21}-C(J)SR^{32}$, та $-R^{21}-C(J)N(R^{33})(R^{34})$;

R^{23} та R^{24} незалежно вибрані з групи, що включає водень, за необхідністю заміщений алкіл, за необхідністю заміщений алкеніл, за необхідністю заміщений алкініл, за необхідністю заміщений циклоалкіл, за необхідністю заміщений циклоалкілалкіл, за необхідністю заміщений гетероцикліл, за необхідністю заміщений гетероциклілалкіл, за необхідністю заміщений арил, за необхідністю заміщений аралкіл, за необхідністю заміщений гетероарил, за необхідністю заміщений гетероаралкіл, $-R^{21}-OR^{32}$, $-R^{21}-SR^{32}$, $-R^{21}-N(R^{33})(R^{34})$, $-R^{21}-C(J)R^{32}$, $-R^{21}-C(J)OR^{32}$, $-R^{21}-C(J)SR^{32}$ та $-R^{21}-C(J)N(R^{33})(R^{34})$;

або R^{23} та R^{24} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють за необхідністю заміщений гетероцикліл або за необхідністю заміщений гетероарил;

кожен R^{25} незалежно вибраний з групи, що включає водень, за необхідністю заміщений алкіл, за необхідністю заміщений алкеніл, за необхідністю заміщений алкініл, за необхідністю заміщений циклоалкіл, за необхідністю заміщений циклоалкілалкіл, за необхідністю заміщений гетероцикліл, за необхідністю заміщений гетероциклілалкіл, за необхідністю заміщений арил, за необхідністю заміщений аралкіл, за необхідністю заміщений гетероарил та за необхідністю заміщений гетероаралкіл;

кожен R^{26} незалежно вибраний з групи, що включає за необхідністю заміщений алкіл, за необхідністю заміщений алкеніл, за необхідністю заміщений алкініл, за необхідністю заміщений циклоалкіл, за необхідністю заміщений циклоалкілалкіл, за необхідністю заміщений гетероцикліл, за необхідністю заміщений гетероциклілалкіл, за необхідністю заміщений арил, за необхідністю заміщений аралкіл, за необхідністю заміщений гетероарил та за необхідністю заміщений гетероаралкіл; та

кожен R^{32} незалежно вибраний з групи, що включає водень, за необхідністю заміщений алкіл, за необхідністю заміщений алкеніл, за необхідністю заміщений алкініл, за необхідністю заміщений циклоалкіл, за необхідністю заміщений циклоалкілалкіл, за необхідністю заміщений гетероцикліл,

за необхідністю заміщений гетероциклілалкіл, за необхідністю заміщений арил, за необхідністю заміщений аралкіл, за необхідністю заміщений гетероарил та за необхідністю заміщений гетероаралкіл; та

R^{33} та R^{34} , кожен незалежно, вибраний з групи, що включає водень, за необхідністю заміщений алкіл, за необхідністю заміщений алкеніл, за необхідністю заміщений алкініл, за необхідністю заміщений циклоалкіл, за необхідністю заміщений циклоалкілалкіл, за необхідністю заміщений гетероцикліл, за необхідністю заміщений гетероциклілалкіл, за необхідністю заміщений арил, за необхідністю заміщений аралкіл, за необхідністю заміщений гетероарил та за необхідністю заміщений гетероаралкіл; або

R^{33} та R^{34} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють за необхідністю заміщений гетероцикліл або за необхідністю заміщений гетероарил,

або їхні фармацевтично прийнятні похідні.

Такі сполуки можуть зв'язуватися із фарнезоїдним X рецептором з високою афінністю та модулювати його активність. У типовому випадку такі сполуки виявляють EC_{50} або IC_{50} меншу за 0,5 мкМ та в певних прикладах здійснення - меншу за близько 250 нМ, 100 нМ або 50 нМ.

Також становлять інтерес будь-які фармацевтично прийнятні похідні, включаючи солі, складні ефіри, енольні ефіри, енольні складні ефіри, сольвати, гідрати та проліки описаних тут сполук. Фармацевтично прийнятні солі включають, але не обмежуються ними, солі аміну, як-от, але не обмежуючись цим, N,N'-добензилетиленедіамін, хлорпрокаїн, холін, аміак, діетаноламін та інші гідроксіалкіламіни, етилендіамін, N-метилглюкамін, прокаїн, N-бензилфенетиламін, 1-пара-хлорбензил-2-піролідін-1'-ілметилбензімідазол, діетиламін та інші алкіламіни, піперазин та трис(гідроксиметил)амінометан; солі лужного металу, як-от, але не обмежуючись цим, літію, калію та натрію; солі лужноземельних металів, як-от, але не обмежуючись цим, барію, кальцію та магнію; солі перехідних металів, як-от, але не обмежуючись цим, цинку, алюмінію, та інші солі металів, як-от, але не обмежуючись цим, водень натрій фосфат та динатрій фосфат, та також включаючи, але не обмежуючись цим, солі мінеральних кислот, як-от, але не обмежуючись цим, гідрохлорид та сульфати; та солі органічних кислот, як-от, але не обмежуючись цим, ацетати, лактати, малати, тартрати, цитрати, аскорбати, сукцинати, бутирати, валерати та фумарати.

Також представлено фармацевтичні композиції, утворені для застосування придатним шляхом та засоби, що містять ефективні концентрації однієї або кількох поданих тут сполук, або їхні фармацевтично прийнятні похідні, що доставляють кількість, ефективні для лікування, попередження або полегшення одного або кількох симптомів захворювань або розладів, модульованих або, в протилежному випадку, підданих впливу активності нуклеарного рецептору, включаючи фарнезоїдний X рецептор та/або активності одиничного нуклеарного рецептора, або де залучена активність нуклеарного рецептора, включаючи активність фарнезої-

дного X рецептору та/або одиничного нуклеарного рецептора. Ефективні кількості та концентрації ефективні для покращення будь-якого з симптомів будь-якого із захворювань або розладів.

Запропоновано способи лікування, попередження або полегшення одного або кількох симптомів захворювань або розладів, опосередкованих або в яких залучена активність нуклеарного рецептора, включаючи активність фарнезоїдного X рецептору та/або одиничного рецептора. Такі способи включають способи лікування, попередження та полегшення одного або кількох симптомів гіперхолестеринемії, гіперліпопротеїнемії, гіпертригліцеридемії, ліподистрофії, гіперглікемії, цукрового діабету, дисліпідемії, атеросклерозу, жовчнокам'яного захворювання, вульгарних вугрів, вугроподібних шкіряних захворювань, діабету, хвороби Паркінсона, раку, хвороби Альцгеймера, запалення, імунологічних захворювань, ліпідних розладів, ожиріння, станів, що характеризуються порушенням епідермальної бар'єрної функції, гіперліпідемії, холестази, облітеруючого артеріїту, ішемічного інсульту, станів порушеної диференціації або надпроліферації епідермісу або слизової оболонки, або серцево-судинних розладів, із застосуванням однієї або кількох запропонованих тут сполук або їх похідних.

Також представлено способи модулювання активності нуклеарних рецепторів, включаючи фарнезоїдний X рецептор та/або одиничні нуклеарні рецептори, із застосуванням поданих тут сполук та композицій. Подані тут сполуки та композиції активні при дослідженнях, де вимірюють активність нуклеарних рецепторів, включаючи фарнезоїдний X рецептор та/або одиничні нуклеарні рецептори, включаючи представлені тут дослідження. Ці способи включають інгібування та підвищувальне регулювання активності нуклеарних рецепторів, включаючи фарнезоїдний X рецептор та/або одиничні нуклеарні рецептори.

Способи зниження рівнів холестерину в суб'єкті, який цього потребує, шляхом застосування однієї або кількох сполук або композицій також запропоновано.

Запропоновано також способи модулювання метаболізму холестерину шляхом застосування сполук та композицій.

Запропоновано також способи лікування, попередження або полегшення одного або кількох симптомів захворювань або розладів, викликаних рівнями холестерину, тригліцериду або жовчної кислоти шляхом застосування однієї або кількох поданих тут сполук та композицій.

Запропоновано способи зниження рівнів холестерину в плазмі та прямого або опосередкованого модулювання метаболізму, катаболізму, синтезу, поглинання, реабсорбції, секреції або екскреції холестерину шляхом застосування заявлених сполук та композицій.

Запропоновано способи зниження рівнів холестерину у плазмі та прямого або опосередкованого модулювання метаболізму, катаболізму, синтезу, поглинання, реабсорбції, секреції або екскреції тригліцериду шляхом застосування заявлених сполук та композицій.

Запропоновано способи зниження рівнів жовчної кислоти та прямого або опосередкованого модулювання метаболізму, катаболізму, синтезу, поглинання, реабсорбції, секреції, екскреції жовчної кислоти або композиції пулу жовчної кислоти шляхом застосування заявлених сполук та композицій.

Запропоновано також способи лікування, попередження або полегшення одного або кількох симптомів захворювання або розладу, що впливає на рівні холестерину, тригліцериду або жовчної кислоти, або будь-якого їх поєднання шляхом застосування представлених сполук та композицій.

Запропоновано способи лікування, попередження або полегшення одного або кількох симптомів, а також лікування ускладнень гіперліпідемії, гіперхолестеринемії, гіпертригліцеридемії, дисліпідемії та ліподистрофії.

Також запропоновано способи лікування, попередження або полегшення одного або кількох симптомів атеросклерозу, атеросклеротичного захворювання, проявів атеросклеротичного захворювання та атеросклеротичних серцево-судинних захворювань.

Додатково даний винахід також представляє спосіб попередження або зменшення ризику при першій або подальшій появі проявів атеросклеротичного захворювання, який передбачає застосування профілактично ефективної кількості сполуки або композиції даного винаходу до пацієнта, для якого є ризик такого прояву. Пацієнт може вже мати атеросклеротичне захворювання на час застосування, або може мати ризик його розвитку.

В іншому аспекті спосіб за даним винаходом також служить для видалення холестерину з тканинних відкладень, як-от атеросклеротичні бляшки або ксантоми у пацієнта, хворого на атеросклероз, що проявляються такими клінічними ознаками, як стенокардія, кульгання, шуми, пацієнта, що страждає на інфаркт міокарда або переривчасті ішемічні напади, або пацієнта, якому поставлено діагноз ангіографією, сонографією або ЯМР-томографією.

Представлено способи лікування, попередження або полегшення одного або кількох симптомів цукрового діабету, а також лікування ускладнень цукрового діабету шляхом застосування сполук та композицій, поданих тут.

Представлено способи лікування, попередження або полегшення одного або кількох симптомів нечутливості або резистентності до інсуліну, а також лікування ускладнень нечутливості або стійкості до інсуліну за допомогою застосування поданих тут сполук та композицій.

Представлено способи лікування, попередження або полегшення одного або кількох симптомів гіперглікемії, а також лікування ускладнень гіперглікемії за допомогою застосування поданих тут сполук та композицій.

Представлено способи лікування, попередження або полегшення будь-яких розладів, пов'язаних з цукровим діабетом, гіперглікемією або резистентністю до інсуліну, включаючи групу хворобливих станів, положень або розладів, що складають "Синдром X".

Додатково даний винахід також забезпечує спосіб попередження або зменшення ризику роз-

виту гіперглікемії, резистентності до інсуліну або діабету у пацієнта, який включає застосування профілактично ефективної кількості сполуки або композиції за даним винаходом до пацієнта з ризиком такого прояву.

Крім того, представлено способи лікування, попередження або полегшення одного або кількох симптомів холестазу, а також для лікування ускладнень холестазу шляхом застосування сполуки або композиції, поданої тут.

Відповідно, сполуки або композиції, представлені в цій заявці, можуть застосовуватися при лікуванні, попередженні або поліпшенні одного або кількох симптомів внутрішньопечінкового або зовнішньопечінкового холестазу, включаючи, але без обмеження до них, жовчну атрезію, акушерський холестаз, неонатальний холестаз, викликаний ліками холестаз, холестаз унаслідок інфекції Гепатитом С, хронічний печінковий холестаз, як-от первинний біліарний цироз печінки (БЦП) та первинний склеротуючий холангіт (ПСХ).

Крім того, в цій заявці представлені способи лікування ожиріння, а також лікування ускладнень ожиріння, шляхом застосування сполуки або композиції за даним винаходом.

Також тут розглянута комбінована терапія із застосуванням поданих тут однієї або кількох сполук або композицій або їх фармацевтично прийнятних похідних, у поєднанні з одним або більше засобів з групи, що включає: антигіперліпідемічні засоби, засоби, що підвищують ліпопротеїни високої щільності в плазмі, антигіперхолестеринемічні засоби, інгібітори біосинтезу холестерину (як-от інгібітори редуктази 3-гідрокси-3-метилглутарил-CoA, як-от ловастатин, симвастатин, правастатин, флувастатин, аторвастатин та ривастатин), інгібітори ацил-коензиму А:холестерин ацитрансферази (ACAT), пробукол, ралоксіфен, нікотинову кислоту, ніацинамід, інгібітори поглинання холестерину, секвестранти жовчної кислоти (як-от аніонообмінні смоли або четвертинні аміни (наприклад, холестирамін або колестипол), індуктори рецепторів ліпопротеїнів низької щільності, клофібрат, фенофібрат, бензофібрат, ципофібрат, гемфібризол, вітамін B₆, вітамін B₁₂, антиоксидантні вітаміни, β-блокатори, антидіабетичні засоби, антагоністи ангіотензину II, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, інгібітори агрегації тромбоцитів, антагоністи рецептору фібриногену, LXRα або β агоністи, антагоністи або часткові агоністи, похідні аспіріну або фіброєвої кислоти. Сполука або композиція, представлена тут, або її фармацевтично прийнятна похідна вводиться одночасно з, до або після введення одного або кількох із вищезгаданих засобів. Також представлено фармацевтичні композиції, що містять подану тут сполуку та один або кілька з вищезгаданих засобів.

При застосуванні способів на практиці ефективні кількості сполук або композицій, що містять терапевтично ефективні концентрації сполук, створених для систематичного доправлення, включаючи парентеральне, оральне або внутрішньовенне доправлення, або для локального або місцевого застосування для лікування захворювань або розладів, опосередкованих нуклеарним

рецептором, включаючи фарнезоїдний X рецептор та/або одиничний нуклеарний рецептор, або захворювань або розладів, де залучена активність нуклеарних рецепторів, включаючи активність фарнезоїдного X рецептора та/або одиничного нуклеарного рецептора, включаючи, але не обмежуючись ними, гіперхолестеринемію, гіперліпопротеїнемію, гіпертригліцеридемію, ліподистрофію, гіперглікемію, цукровий діабет, дисліпідемію, атеросклероз, жовчнокам'яну хворобу, вульгарні вугри, вугроподібні стани шкіри, діабет, хворобу Паркінсона, рак, хворобу Альцгеймера, запалення, імунологічні розлади, ліпідні розлади, ожиріння, стани, пов'язані з порушеною функцією епідермального бар'єру, гіперліпідемію, холестаз, облітеруючий артеріїт, ішемічний інсульт, стани порушеної диференціації або надпроліферації епідермісу або слизової оболонки, або серцево-судинні розлади, вводять особі, що виявляє симптоми таких захворювань або розладів. Кількості мають бути ефективними для полегшення або усунення одного або кількох симптомів захворювань або розладів.

Запропоновано також вироби, що містять пакувальний матеріал, представлену тут сполуку або композицію або їхню фармацевтично прийнятну похідну, ефективну для модулювання активності нуклеарних рецепторів, включаючи фарнезоїдний X рецептор та/або одиничні нуклеарні рецептори, або для лікування, попередження або полегшення одного або кількох симптомів захворювань або розладів, опосередкованих нуклеарним рецептором, включаючи фарнезоїдний X рецептор та/або одиничний нуклеарний рецептор, або захворювань або розладів, у яких залучена активність нуклеарного рецептора, включаючи фарнезоїдний X рецептор та/або одиничний нуклеарний рецептор, у середині пакувального матеріалу, та мітку, що позначає, що застосовано сполуку або композицію або їх фармацевтично прийнятну похідну для модулювання активності нуклеарних рецепторів, включаючи фарнезоїдний X рецептор та/або одиничні нуклеарні рецептори, або для лікування, попередження або полегшення одного або кількох симптомів опосередкованих нуклеарним рецептором, включаючи фарнезоїдний X рецептор та/або одиничний нуклеарний рецептор, захворювань або розладів, або захворювань чи розладів, у яких залучена активність нуклеарного рецептора, включаючи активність фарнезоїдного X рецептора або одиничного нуклеарного рецептора.

Фіг.1: Дії сполуки на нормоліпідемічний мишацій моделі

Фігура 1 подає рівні тригліцериду в плазмі у самців миші C57BL/6, яких лікували сполукою А (Фіг.1А) або сполукою В (Фіг.1В) щоденно шляхом орального примусового харчування дозами 0,1мг/кг/на день (заштриховані трикутники), 1,0мг/кг/на день (перевернуті догори низом заштриховані трикутники) або 10мг/кг/на день (діаманти) протягом семи днів (n=6/на групу) порівняно до наповнювача окремо (заштриховані квадрати).

Фіг.2: Дії сполуки на дієтичних гіперліпідемічних мишах моделях LDLR^{-/-}

Фігура 2A подає рівні тригліцериду в плазмі у самців миші LDLR^{-/-}, яких годували "Західною дієтою" (~21% жиру, 0.02% холестерину мас/мас) на розгляд виконавця, протягом двох тижнів до та під час лікування сполукою С щоденно шляхом орального примусового харчування при дозі 10мг/кг/на день протягом 7 днів (n=9-10/на групу) (заштриховані трикутники) порівняно до контрольної групи, яку лікували наповнювачами (заштриховані квадрати) Фігура 2B показує рівні холестерину в плазмі в тій самій мишачій моделі, яку лікували Сполукою С (заштриховані трикутники) порівняно до контрольної групи, яку лікували наповнювачами (заштриховані квадрати).

Фіг.3: Довготривала дія Сполуки С на дієтичних гіперліпідемічних мишачих моделях LDLR^{-/-}

Фігура 3A подає рівні тригліцериду в плазмі у самців мишей, яких годували за "Західною дієтою" (~21% жиру, 0.02% холестерину мас/мас) на розгляд виконавця, протягом восьми тижнів до та під час лікування Сполукою В шляхом орального примусового харчування при дозі 10мг/кг/на день протягом 6 тижнів (n=12-16/на групу) порівняно до контрольної групи, яку лікували наповнювачем (заштриховані квадрати). Фігура 3B подає рівні холестерину в плазмі в тій самій миші, яку лікували Сполукою В (заштриховані трикутники) порівняно до контрольної групи, яку лікували наповнювачами (заштриховані квадрати).

А. Визначення термінів

Якщо не згадано інше, всі технічні та наукові терміни, використані в цьому описі, мають те саме значення, яке звичайно зрозуміле для фахівців у галузі, до якої належить цей винахід. Усі патенти, заявки, опубліковані заявки та інші публікації вводяться шляхом посилання в усій своїй повноті. В разі, якщо є численні визначення для одного терміну, значення подані в цьому розділі, є домінуючими, якщо не зазначено інше.

У даному випадку нуклеарним рецептором є член надродини регуляторних протеїнів, які є рецепторами для, наприклад, стероїдів, ретиноїдів, вітаміну D та тироїдних гормонів. Ці протеїни зв'язуються з цис-діючими елементами у промоторах їх цільових генів та модулюють генну експресію у відповідь на ліганд для неї Нуклеарні рецептори можна класифікувати на підґрунті їхніх ДНК-зв'язуючих властивостей. Наприклад, глюкокортикоїд, естроген, андроген, прогестин та мінералкортикоїдні рецептори зв'язуються як гомодимери із гормон-респонсивними елементами (HRE), організованими як інвертовані повтори. Іншим прикладом є рецептори, включаючи активовані ретиноїдною кислотою, тироїдним гормоном, вітаміном D3, жирними кислотами/пероксисомними проліфераторами та екдизоном, що прив'язуються до гормон-респонсивних елементів (HRE) як гетеродимери спільним партнером, ретиноїдним X рецептором (RXR). Серед останніх рецепторів є фарнезоїдний X рецептор.

У застосуванні для цілей даного винаходу одиничним нуклеарним рецептором є генний продукт, який має структурні ознаки нуклеарного рецептору, який був ідентифікований без жодного попереднього знання їх асоціації з удаваним лігандом та/або для якого природний ліганд невідомий.

Згідно з цим визначенням одиничні нуклеарні рецептори включають, не обмежуючись цим, фарнезоїдні X рецептори, печінкові X рецептори (LXRα & β), ретиноїдні X рецептори (RXRα, β & γ), та пероксисомні активовані проліфераторами рецептори (PPARα, β & γ) (див., наприклад, Giguere, Endocrine Reviews (1999), Vol. 20, No. 5: pp. 689-725).

У застосуванні для цілей даного винаходу термін "фарнезоїдний X рецептор" охоплює всі ссавцеві різновиди такого рецептору, включаючи, наприклад, альтернативні зрощені ізоформи та природним чином виниклі ізоформи (див., наприклад, Huber et al, Gene (2002), Vol. 290, pp.: 35-43). Репрезентативні різновиди фарнезоїдного X рецептора включають, не обмежуючись цим, пацюкові (GenBank Accession № NM_021745), мишачі (Genbank Accession № NM_009108) та людські (GenBank Accession № NM_005123) форми рецептора.

У застосуванні для цілей даного винаходу фармацевтично прийнятні похідні сполуки включають солі, складні ефіри, енольні ефіри, енольні складні ефіри, ацеталі, кеталі, ортоєфіри, геміацеталі, гемікеталі, кислоти, основи, сольвати, гідрати або їхні проліки. Такі похідні можуть бути легко приготовані фахівцями в даній галузі за допомогою відомих способів для такої дериватизації. Одержані сполуки можна вводити тваринам або людям без суттєвих токсичних ефектів, та вони є або фармацевтично активними, або проліками. Фармацевтично прийнятні солі охоплюють, але не обмежуються ними, амініні солі, як-от, але не обмежуючись ними, N,N'-добензилетилендіамін, хлорпрокаїн, холін, аміак, діетаноламін та інші гідроксіалкіламіни, етилендіамін, N-метилглюкамін, прокаїн, N-бензилфенетиламін, 1-пара-хлорбензил-2-піролідін-1'-ілметил-бензимидазол, діетиламін та інші алкіламіни, піперазин та трис(гідроксиметил)амінометан; солі лужних металів, як-от, але не обмежуючись ними, літію, калію та натрію; солі лужноземельних металів, як-от, але не обмежуючись ними, барію, кальцію та магнію; солі транзитивних металів, як-от, але не обмежуючись ним, цинк; та інші металеві солі, як-от, але не обмежуючись ними, фосфат водню натрію та динатрій фосфат; та також включаючи, але не обмежуючись цим, солі мінеральних кислот, як-от, але не обмежуючись ними, гідрохлориди та сульфати; та солі органічних кислот, як-от, але не обмежуючись ними, ацетати, лактати, малати, тартрати, цитрати, аскорбати, сукцинати, бутирати, валерати та фумарати. Фармацевтично прийнятні складні ефіри включають, але не обмежуються ними, складні ефіри алкілу, алкенілу, алкінілу, арилу, гетероарила, аралкілу, гетероаралкілу, циклоалкілу та гетероциклілу кислотних груп, включаючи, але не обмежуючись ними, карбонові кислоти, фосфорні кислоти, фосфінові кислоти, сульфонової кислоти, сульфіннові кислоти та борні кислоти. Фармацевтично прийнятні енольні ефіри включають, але не обмежуються ними, похідні формули C=C (OR), де R означає водень, алкіл, алкеніл, алкініл, арил, гетероарил, аралкіл, гетероаралкіл, циклоалкіл або гетероцикліл. Фармацевтично прийнятні енольні складні ефіри включають, але не обмежу-

ючись ними, похідні формули $C=C(OC(O)R)$, де R означає водень, алкіл, алкеніл, алкініл, арил, гетероарил, аралкіл, гетероаралкіл, циклоалкіл або гетероцикліл. Фармацевтично прийнятні сольвати та гідрати є комплексами сполуки з одним або кількома молекулами води або розчинника, або від 1 до близько 100, або від 1 до близько 10, або від одного до близько 2, 3 або 4 молекулами розчинника або води.

У застосуванні для цілей даного винаходу лікування означає будь-який шлях, яким один або кілька симптомів захворювання або розладу поліпшені або, інакше, вигідним чином змінені. Лікування також охоплює будь-яке фармацевтичне застосування композицій, як-от застосування для лікування опосередкованих нуклеарним рецептором захворювань або розладів, або захворювань або розладів, у яких залучена активність нуклеарного рецептора, включаючи фарнезоїдний X рецептор або одиничний нуклеарний рецептор.

У застосуванні для цілей даного винаходу полегшення симптомів конкретного захворювання шляхом введення конкретної сполуки або фармацевтичної композиції стосується будь-якого зменшення, постійного або тимчасового, довготермінового або короткотривалого, яке може бути пов'язане або асоційоване з уведенням композиції.

У застосуванні для цілей даного винаходу IC_{50} означає кількість, концентрацію або дозування конкретної тестованої сполуки, чим досягається 50%-ве інгібування максимальної відповіді, як-от модулювання нуклеарного рецептора, включаючи фарнезоїдний X рецептор, активність, у дослідженнях, де вимірюють таку відповідь.

У застосуванні для цілей даного винаходу, EC_{50} означає дозування, концентрацію або кількість конкретної тестованої сполуки, яка дає залежну від дози відповідь при 50% максимальної експресії конкретної відповіді, викликаній, спровокованої або потенційованої конкретною тестованою сполукою.

У застосуванні для цілей даного винаходу проліки є сполукою, яка, при застосуванні *in vivo* метаболізується протягом одного або кількох етапів або способів або, інакше, перетворюється, набуваючи біологічно, фармацевтично або терапевтично активної форми сполуки. Для одержання проліків фармацевтично активну сполуку модифікують таким чином, що активна сполука буде регенована метаболічними процесами. Проліки можуть бути створені так, щоб змінити метаболічну стабільність або характеристики перенесення ліків, для маскування побічних ефектів або токсичності, для поліпшення смаку ліків або зміни інших характеристик або властивостей ліків. На підставі знання фармакодинамічних процесів та метаболізму ліків *in vivo*, фахівці в цій галузі, щойно стає відомою фармацевтично активна сполука, можуть створювати проліки сполуки (див., наприклад, Nogrady (1985) *Medicinal Chemistry A Biochemical Approach*, Oxford University Press, New York, pages 388-392).

Коли описувані тут сполуки містять олефінові подвійні зв'язки або інші центри геометричної асиметрії, та, якщо не зазначено інше, мається на увазі, що сполуки включають геометричні ізомери

Е та Z. Подібним чином мається на увазі, що мають бути включені всі таутомерні форми.

Має бути зрозумілим, що представлені тут сполуки можуть містити хіральні центри. Такі хіральні центри можуть мати конфігурацію (R) чи (S) або можуть бути їх сумішшю. Так, представлені тут сполуки можуть бути енантімерно чисті, або бути стереоізомерними або діастереомерними сумішами. В разі амінокислотних залишків такі залишки можуть мати L- або D-форму. Конфігурацією для природним чином виниклих амінокислотних залишків зазвичай є L. Коли не уточнюється, то залишок має L форму. У застосуванні в даному винаході, термін "амінокислота" стосується α -амінокислот, що є рацемічними або чи то D-, чи то L-конфігурації. Позначка "d" перед позначенням амінокислоти (наприклад, dAla, dSer, dVal тощо) стосується D-ізомеру амінокислоти. Позначення "dl" перед позначенням амінокислоти (наприклад, dlPip) стосується суміші L- або D-ізомерів амінокислоти. Слід розуміти, що хіральні центри сполук, представлених тут, можуть піддаватися епімеризації *in vivo*. Відтак фахівець у даній галузі зрозуміє, що введення сполуки в її (R) формі еквівалентне, для сполук, підданих епімеризації *in vivo*, введенню сполуки в її (S) формі.

Оптично активні (+) та (-), (R)- та (S)-, або (D)- та (b)-ізомери можна приготувати шляхом застосування хіральних синтонів або хіральних реагентів, або розкласти за допомогою звичайних методів, як-от обернута фаза рідинної хроматографії високої роздільної здатності (HPLC).

У застосуванні для цілей даного винаходу переважно чисті означає достатньо гомогенні для того, щоб бути вільними від легко виявлюваних забруднень, які виявляються стандартними методами аналізу, як-от тонкошарова хроматографія (TLC), гелевий електрофорез, рідинна хроматографія високої роздільної здатності (HPLC) та мас-спектрометрія (MS), що використовуються фахівцями в галузі для оцінки такої чистоти, або достатньо чисті для того, щоб подальше очищення не змінювало виявлюваним чином фізичні та хімічні властивості, як-от ферментна та біологічна активності сполуки. Способи очищення сполук для одержання переважно хімічно чистих сполук відомі фахівцям у галузі. Проте переважно хімічно чиста сполука може бути сумішшю стереоізомерів. У таких випадках подальше очищення може збільшити специфічну активність сполуки.

У застосуванні для цілей даного винаходу, терміни "алкіл", "алкеніл" та "алкініл" означають прямі або розгалужені вуглеводневі ланцюги, та, якщо не уточнено, містять 1-20 або 2-20 вуглеців, краще 1-16 або 2-16 вуглеців. Алкенільні вуглецеві ланцюги, що мають 2-20 вуглеців, у певних прикладах здійснення містять 1-8 подвійних зв'язків, та алкенільні вуглецеві ланцюги, що мають 2-16 вуглеців, у певних прикладах здійснення містять 1-5 подвійних зв'язків. Алкінільні вуглецеві ланцюги, що мають 2-20 вуглеців, у певних прикладах здійснення містять 1-8 потрійних зв'язків, та алкінільні вуглецеві ланцюги, що мають 2-16 вуглеців, у певних прикладах здійснення містять 1-5 потрійних зв'язків. Типові алкільні, алкенільні та алкінільні групи включають, але не обмежуються цим, метил,

етил, пропіл, ізопропіл, ізобутил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, ізопентил, неопентил, трет-пентил, ізогексил, аліл (пропеніл) та пропаргіл (пропініл). У застосуванні для даного винаходу, нижчий алкіл, нижчий алкеніл, та нижчий алкініл стосуються вуглецевих ланцюгів, що мають близько 1 або близько 2 вуглеців до близько 6 вуглеців. У застосуванні для цілей даного винаходу, "алк(ен)(ін)іл" означає алкільну групу, що містить принаймні один подвійний зв'язок та принаймні один потрійний зв'язок.

У застосуванні для цілей даного винаходу "алкілен" означає пряму, розгалужену або циклічну дивалентну аліфатичну вуглеводневу групу, де алкілен приєднано до решти молекули двома різними зв'язками в алкілені. В одному прикладі здійснення алкілен має від 1 до близько 20 атомів вуглецю, в іншому прикладі здійснення алкілен має 1-12 вуглеців. Термін "нижчий алкілен" стосується алкіленових груп, що мають 1-6 вуглеців. У певних прикладах здійснення алкіленові групи означають нижчий алкілен, включаючи алкілен з 1-3 атомами вуглецю.

У застосуванні для цілей даного винаходу "алкіліден" означає дивалентну групу, як-от $=CR^pR^q$, де алкіліден приєднано до атому іншої групи тим самим вуглецем у алкілідені, при утворенні подвійного ланцюга. Алкіліденові групи включають, але не обмежуються ними, метиліден ($=CH_2$) та етиліден ($=CHCH_3$).

Алкілідени можуть за необхідністю бути заміщені гало, ціано, нітро, галоалкілом або гсевдогалом замісниками. У застосуванні для цілей даного винаходу "арилалкіліден" означає алкіліденову групу, в якій або R^p або R^q означає арильну групу, "гетероаралкіліден" означає алкіліденову групу, де або R^p або R^q означає гетероарильну групу, "циклоалкіліден" стосується алкіліденової групи, де R^p та R^q разом з вуглецем, до якого вони приєднані, утворюють циклоалкільну групу, або де принаймні один з R^p та R^q означає циклоалкільне кільце; та "гетероцикліліден" означає алкіліденову групу, де R^p та R^q разом з вуглецем, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклільну групу, або де принаймні один з R^p або R^q означає гетероциклільне кільце.

У застосуванні для цілей даного винаходу "амідино" означає радикал, що має формулу $-C(=NR^m)N(R^n)R^o$, де R^m , R^n та R^o , кожен незалежно, означає водень чи алкіл.

У застосуванні для цілей даного винаходу "аралкіл" означає радикал формули $-R^aR^d$, де R^a є алкільним радикалом, як визначено вище, заміщеним R^d , арильним радикалом, як визначено вище, наприклад, бензилом. Як алкільний, так і арильний радикали можуть бути за необхідністю заміщеними, як описано тут.

У застосуванні для цілей даного винаходу "арил" означає ароматичну моноциклічну або мультициклічну кільцеву систему, що містить 6-19 атомів вуглецю, де кільцева система може бути частково або повністю насиченою. Арильні групи включають, але не обмежуються ними, групи, як-от незаміщений або заміщений флуореніл, незаміщений або заміщений феніл, та незаміщений або заміщений нафтил.

У застосуванні для цілей даного винаходу "циклоалкіл" означає насичену моно- або мультициклічну кільцеву систему, у певних прикладах здійснення з 3-10 атомами вуглецю, в інших прикладах здійснення - з 3-6 атомами вуглецю; циклоалкеніл та циклоалкініл означають моно- або мультициклічні кільцеві системи, що відповідно включають принаймні один подвійний зв'язок та принаймні один потрійний зв'язок. Циклоалкенільні та циклоалкінільні групи можуть, у певних прикладах здійснення, містити 3-10 атомів вуглецю, причому циклоалкенільні групи у подальших прикладах здійснення містять 4-7 атомів вуглецю, та циклоалкінільні групи, у подальших прикладах здійснення містять 8-10 атомів вуглецю. Кільцеві системи циклоалкільних, циклоалкенільних та циклоалкінільних груп можуть бути утворені з одного, двох або більше кілець, які можуть бути з'єднані разом у злитому, з'єднаному місточковим зв'язком або спіралеподібним чином. "Циклоалк(ен)(ін)іл" стосується циклоалкільної групи, що містить принаймні один подвійний зв'язок та принаймні один потрійний зв'язок.

У застосуванні для цілей даного винаходу "циклоалкілалкіл" означає радикал формули $-R^aR^b$, де R^a означає алкільний радикал, як визначено вище, та R^b означає циклоалкільний радикал, як визначено вище. Алкільний радикал та циклоалкільний радикал можуть за необхідністю бути заміщеними, як визначено вище.

У застосуванні для цілей даного винаходу "гуанідино" означає радикал з формулою $-N(R^p)C(=NR^q)NR^rR^s$, де R^p , R^q , R^r та R^s , кожен незалежно, означає водень або алкіл.

У застосуванні для цілей даного винаходу "гетероаралкіл" означає радикал формули $-R^aR^e$, де R^a означає алкільний радикал, як визначено вище, та R^e означає гетероарильний радикал, як визначено тут. Алкільний радикал та гетероциклільний радикал можуть бути за необхідністю заміщені, як визначено тут.

У застосуванні для цілей даного винаходу "гетероарил" означає моноциклічний або мультициклічний ароматичний гетероцикліл, як визначено тут, у певних прикладах здійснення, з близько 5-15 членами, де один або більше, в одному прикладі здійснення 1-3 атоми у кільцевій системі означає гетероатом, який є елементом, іншим від вуглецю, включаючи, але не обмежуючись ними, азот, кисень або сірку. Гетероарильна група може бути за необхідністю злита з бензольним кільцем. Гетероарильні групи включають, але не обмежуються ними, фурил, імідазоліл, піримідиніл, тетразоліл, тієніл, піридил, піроліл, тіазоліл, ізотіазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, триазоліл, хінолініл та ізохінолініл.

У застосуванні для цілей даного винаходу "гетероариліумна" група означає гетероарильну групу, позитивно заряджену на одному або кількох гетероатомах.

У застосуванні для цілей даного винаходу "гетероцикліл" означає стабільний 3-18-членний кільцевий радикал, який складається з атомів вуглецю та 1-5 гетероатомів, вибраних з групи, що містить азот, кисень та сірку. Для цілей цього винаходу гетероциклільний радикал може бути моноцикліч-

ною, біциклічною, трициклічною або тетрациклічною кільцевою системою, яка може включати злиті або з'єднані місточковим зв'язком кільцеві системи; та атоми азоту, вуглецю або сірки в гетероциклічному радикалі можуть бути за необхідністю окислені; атом азоту може за необхідністю бути кватернізовано; та кільцевий радикал може бути ароматичним або частково або повністю насиченим. Приклади таких гетероциклічних радикалів включають, але не обмежуються ними, азеїніл, акридиніл, бензимидазоліл, бензотіазоліл, бензіндоліл, бензотіадіазоліл, бензоафтофураніл, бензоксазоліл, бензодіоксоліл, бензодіоксиніл, бензопіраніл, бензопіраноніл, бензофураніл, бензофураноніл, бензотіофеніл, бензотриазоліл, бензо[4,6]імідазо[1,2-а]піридиніл; карбазоліл, цинолініл, діоксоланіл, дибензофураніл, декагідроізохіноліл, фураніл, фураноніл, ізотіазоліл, імідазоліл, імідазолініл, імідазолідиніл, ізотіазолідиніл, індоліл, індазоліл, ізоіндоліл, індолініл, ізоіндолініл, індолізиніл, ізоксазоліл, ізоксазолідиніл, морфолініл, нафтиридиніл, оксадіазоліл, октагідроіндоліл, октагідроізоіндоліл, 2-оксопіперазиніл, 2-оксопіридиніл, 2-оксопіролідиніл, 2-оксоазепініл, оксазоліл, оксазолідиніл, оксираніл, піперидиніл, піперазиніл, 4-піперидоніл, феназиніл, фенотіазиніл, феноксазиніл, фталазиніл, птеридиніл, пуриніл, піроліл, піролідініл, піразоліл, піразолідиніл, піридиніл, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, хіназолініл, хіноксалініл, хінолініл, хінуклідініл, ізохінолініл, тіазоліл, тіазолідиніл, тіадіазоліл, триазоліл, тетразоліл, тетрагідрофурил, триазиніл, тетрагідропіраніл, тіофеніл, тіаморфолініл, тіаморфолінілсульфоксид, та тіаморфолінілсульфон.

У застосуванні для цілей даного винаходу "гетероцикліалкіл" означає радикал формули $-R^aR^c$, де R^a означає алкільний радикал, як визначено вище, та R^c означає гетероциклільний радикал, як визначено тут. Алкільний радикал та гетероциклільний радикал можуть бути за необхідністю заміщені, як визначено тут.

У застосуванні для цілей даного винаходу "аралкіл" означає радикал формули $-R^aR^d$, де R^a означає радикал алкільної групи, як тут визначено, та R^d означає арильний радикал, як визначено тут. Алкільний радикал та арильний радикал можуть бути за необхідністю заміщені, як визначено тут.

У застосуванні для цілей даного винаходу "гало", "галоген" або "галід" означає F, Cl, Br або I.

У застосуванні для цілей даного винаходу групи псевдогалідів або псевдогало означають групи, що поведуть себе переважно аналогічно до галідів. Такі сполуки можуть застосовуватися таким самим чином та оброблятися таким самим способом, як і галіди. Псевдогаліди включають, але не обмежуються ними, ціанід, ціанат, тіоціанат, селеноціанат, трифторметокси та азид.

У застосуванні для цілей даного винаходу "галоалкіл" означає алкільну групу, де один або кілька атомів водню замінюються галогеном. Такі групи включають, але не обмежуються ними, хлорметил, трифторметил та 1-хлор-2-фторетил.

У застосуванні для цілей даного винаходу "гідразон" означає дивалентну групу, як-от $=NNR^4$, приєднану до атому вуглецю або іншої групи,

утворюючи подвійний зв'язок, де R^1 означає водень або алкіл.

У застосуванні для цілей даного винаходу "іміно" означає дивалентну групу, як-от $=NR$, приєднану до атому вуглецю іншої групи, утворюючи подвійний зв'язок, де R означає водень або алкіл.

"За необхідністю заміщений алкіл", "за необхідністю заміщений алкеніл" та "за необхідністю заміщений алкініл" означають алкільні радикали, алкенільні радикали та алкінільні радикали, як визначено тут, відповідно, що можуть бути за необхідністю заміщені одним або кількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що включає нітро, гало, азидо, ціано, циклоалкіл, гетероарил, гетероцикліл, $-OR^x$, $-N(R^y)(R^z)$, $-SR^x$, $-C(J)R^x$, $-C(J)OR^x$, $-C(J)N(R^y)(R^z)$, $-C(J)SR^x$, $-S(O)_tR^x$ (де t означає 1 або 2), $-OC(J)R^x$, $-OC(J)OR^x$, $-OC(J)N(R^y)(R^z)$, $-OC(J)SR^x$, $-N(R^x)C(J)R^x$, $-N(R^x)C(J)OR^x$, $-N(R^x)C(J)N(R^y)(R^z)$, $-N(R^x)C(J)SR^x$, $-Si(R^w)_3$, $-N(R^x)S(O)_2R^w$, $-N(R^x)S(O)_2N(R^y)(R^z)$, $-S(O)_2N(R^y)(R^z)$, $-N(R^x)C(J)R^x$, $-P(O)(R^v)_2$, $-OP(O)(R^v)_2$, $-C(J)N(R^x)S(O)_2R^x$, $-C(J)N(R^x)N(R^x)N(R^x)S(O)_2R^x$, $-C(R^x)=N(OR^x)$, та $-C(R^x)=NN(R^y)(R^z)$, де кожен R^x незалежно означає водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, гетероцикліл, гетероцикліалкіл, арил, аралкіл, "етероарил або гетероаралкіл"; R^y та R^z , кожен незалежно, означають водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, гетероцикліл, гетероцикліалкіл, арил, аралкіл, гетероарил або гетероаралкіл; або R^y та R^z разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероцикліл або гетероарил; кожен R^w означає незалежно алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, гетероцикліл, гетероцикліалкіл, арил, аралкіл, гетероарил або гетероаралкіл; кожен R^v незалежно означає алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, гетероцикліл, гетероцикліалкіл, арил, аралкіл, гетероарил, гетероаралкіл, гідрокси, $-OR^x$ чи $-N(R^y)(R^z)$; та кожен J означає незалежно O, NR^x або S.

"За необхідністю заміщений арил", "за необхідністю заміщений аралкіл", "за необхідністю заміщений циклоалкілалкіл", "за необхідністю заміщений гетероарил", "за необхідністю заміщений гетероаралкіл", "за необхідністю заміщений гетероцикліалкіл" та "за необхідністю заміщений гетероциклілалкіл" означають радикали арилу, аралкілу, циклоалкілу, циклоалкіл алкілу, гетероциклілу, гетероцикліалкілу, гетероарилу та гетероаралкіл у відповідно, як визначено тут, які за необхідністю заміщені одним або кількома замісниками, вибраними з групи, що включає нітро, гало, азидо, ціано, алкіл, галоалкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, гетероцикліл, гетероцикліалкіл, арил, аралкіл, гетероарил, гетероаралкіл, $-R^u-OR^x$, $-R^u-N(R^y)(R^z)$, $-R^u-SR^x$, $-R^u-C(J)R^x$, $-R^u-C(J)OR^x$, $-R^u-C(J)N(R^y)(R^z)$, $-R^u-C(J)SR^x$, $-R^u-S(O)_tR^x$ (де t означає 1 або 2), $-R^u-OC(J)R^x$, $-R^u-OC(J)OR^x$, $-R^u-OC(J)N(R^y)(R^z)$, $-R^u-OC(J)SR^x$, $-R^u-N(R^x)C(J)R^x$, $-R^u-N(R^x)C(J)OR^x$, $-R^u-N(R^x)C(J)N(R^y)(R^z)$, $-R^u-N(R^x)C(J)SR^x$, $-R^u-Si(R^w)_3$, $-R^u-N(R^x)S(O)_2R^w$, $-R^u-N(R^x)S(O)_2N(R^y)(R^z)$, $-R^u-S(O)_2N(R^y)(R^z)$, $-R^u-N(R^x)C(J)R^x$, $-R^u-P(O)(R^v)_2$, $-R^u-OP(O)(R^v)_2$, $-R^u-C(J)N(R^x)S(O)_2R^x$, $-R^u-C(J)N(R^x)N(R^x)S(O)_2R^x$, $-R^u-C(R^x)=N(OR^x)$ та $-R^u-C(R^x)=NN(R^y)(R^z)$, де кожен R^u

незалежно означає алкілен або прямий зв'язок, кожен R^v незалежно означає алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, гетероцикліл, гетероциклілалкіл, арил, аралкіл, гетероарил або гетероаралкіл, гідрокси, $-OR^x$ або $-N(R^y)(R^z)$; кожен R^w незалежно означає алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, гетероцикліл, гетероциклілалкіл, арил, аралкіл, гетероарил або гетероаралкіл; кожен R^x означає водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, гетероцикліл, гетероциклілалкіл, арил, аралкіл, гетероарил або гетероаралкіл; кожен R^y та R^z , кожен незалежно, означає водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, гетероцикліл, гетероциклілалкіл, арил, аралкіл, гетероарил, або гетероаралкіл; або R^y та R^z разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероцикліл або гетероарил; та кожен J означає NR^x або S.

Якщо окремо не зазначено в описі інакше, маєтись на увазі, що заміщення може виникнути на будь-якому атомі з груп арилу, аралкілу, циклоалкілу, циклоалкілалкілу, гетероциклілу, гетероциклілалкілу, гетероарилу та гетероаралкілу.

За необхідністю заміщений циклоалкіл, за необхідністю заміщений гетероцикліл та за необхідністю заміщений арил можуть додатково заміщуватись оксо, тіоксо, іміно, оксимом або гідразомом, на заміщеному вуглеці їх відповідної кільцевої системи.

У застосуванні для цілей даного винаходу "оксим" означає дивалентну групу, як-от $=N-OH$, приєднану до атому вуглецю іншої групи, утворюючи подвійний зв'язок.

У застосуванні для цілей даного винаходу "оксо" означає атом кисню, приєднаний подвійним зв'язком до вуглецю.

У застосуванні для цілей даного винаходу псевдогаліди або псевдогало групи є групами, що поведуться переважно подібно до галідів. Такі сполуки можуть застосовуватись таким самим чином та оброблятись таким самим способом, як і галіди. Псевдогаліди включають, але не обмежуються ними, ціанід, ціанат, тіоціанат, селеноціанат, трифторметокси та азид.

У застосуванні для цілей даного винаходу "тіоксо" означає атом сірки, подвійним зв'язком приєднаний до вуглецю.

Там, де кількість будь-якого згаданого замісника не уточнено (наприклад, галоалкіл), можуть бути наявними один або кілька замісників. Наприклад, "галоалкіл" може включати один або кілька однакових або різних галогенів. Як інший приклад, "C₁₋₃алкоксифеніл" може включати один або кілька однакових або різних алкоксигруп, що містять один, два або три вуглеці.

У застосуванні для цілей даного винаходу, аббревіатури для будь-яких захисних груп, амінокислот та інших сполук відповідають, якщо не вказане інше, їхньому загальновідомому використанню, відомим аббревіатурам або IUPAC-IUB Комісії з біохімічної номенклатури (див. (1972) Biochem. 11:942-944).

При використанні для цілей даного винаходу, наступні терміни мають їхнє прийняте значення в хімічній літературі:

AsOH оцтова кислота

CDI	карбодіімід,
CHCl ₃	хлороформ
conc	концентрований
DBU	1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен
DCM	дихлорметан
DDQ	2,3-дихлор-5,6-диціано-1,4-бензохінон
DIEA	діізопропілетиламін
DMAP	4-(диметиламіно)піридин
DME	1,2-диметоксіетан
DMF	N,N-диметилформамід
DMCO	диметилсульфоксид
ELSD	випарювальний перетворюючий детектор розсіювання
EtOAc	етилацетат
EtOH	етанол (100%)
Et ₂ O	діетиловий ефір
HBTU	1-Н-Бензотриазол, 1-[бис(диметиламіно)метиле]-гексафторфосфат(1-), 3-оксид О-(бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N' тетраметилуроній гексафторфосфат
Hex	гексани
H ₂ SO ₄	сірчана кислота
LDA	літій ді(ізопропіл)амід
MeCN	ацетонітрил
MeOH	метанол
NaBH ₃ CN	натрій ціаноборогідрид
Pd/C	паладій на активованому вуглеці
TEA	триетиламін
THF	тетрагідрофуран
TFA	трифтороцтова кислота

B. Одержання фармацевтичних композицій.

Представлені тут фармацевтичні композиції містять терапевтично ефективні кількості одного або кількох модуляторів активності нуклеарних рецепторів, корисних для попередження, лікування або полегшення одного або кількох симптомів захворювань або розладів, пов'язаних з активністю нуклеарного рецептора, включаючи активність фарнезоїдного X рецептору та/або одниничного нуклеарного рецептору. Такі захворювання або розлади включають, але не обмежуються ними, гіперхолестеринемію, гіперліпопротеїнемію, гіпертригліцеридемію, ліподистрофію, гіперглікемію, цукровий діабет, дисліпідемію, атеросклеротичні хворобливі прояви, жовчнокам'яну хворобу, вульгарні вугри, вуглелодібні стани шкіри, діабет типу II, хворобу Паркінсона, рак, хворобу Альцгеймера, запалення, імунологічні розлади, ліпідні розлади, ожиріння, стани, що характеризуються порушеною функцією епідермального бар'єра, гіперліпідемію, холестаз, облітеруючий артеріт, ішемічний інсульт, стани порушеної диференціації або надлишкової проліферації епідермісу або слизової оболонки та серцево-судинні розлади.

Крім того, представлено фармацевтичні композиції, що містять терапевтично ефективні кількості представленого тут одного або кількох модуляторів активності нуклеарного рецептору, корисних при попередженні, лікуванні або поліпшенні одного або кількох симптомів захворювань або розладів, які прямо не пов'язані з нуклеарним рецептором, але для яких ускладнення захворювання або розладу може лікуватись заявленими сполуками або композиціями. Для прикладу, без

обмеженням до нього, кістозний фіброз у типовому випадку не асоціюється з активністю нуклеарного рецептора, але може призвести в результаті до холестаза, що його можна лікувати заявленими сполуками та композиціями.

Композиції містять одну або кілька сполук, представлених тут. Сполукам найкращим чином надано вигляд придатних фармацевтичних препаратів, як-от розчини, суспензії, таблетки, дисперсні таблетки, пілюлі, капсули, порошки, композиції уповільненого вивільнення або еліксири, для орального введення або у стерильних розчинах або суспензіях для парентерального введення, а також трансдермальних препаратів та порошкових інгредієнтів. У типовому випадку

вищеописані сполуки сформовані у вигляді фармацевтичних композицій за допомогою методів та процедур, добре відомих у галузі (див., наприклад, Ansel Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, Fourth Edition 1985, 126).

У композиціях ефективні концентрації однієї або кількох сполук або фармацевтично прийнятних похідних змішані з придатним фармацевтичним носієм або наповнювачем. Сполуки можуть бути дериватизовані у вигляді відповідних солей, складних ефірів, енольних ефірів або складних ефірів, кислот, основ, сольватів, гідратів або проліків перед утворенням, як описано вище. Концентрації сполук у композиціях ефективні для доправлення кількості, після введення, яка лікує, попереджує або поліпшує один або більше симптомів захворювань або розладів, пов'язаних з активністю нуклеарного рецептора або у якому залучена активність нуклеарного рецептора. Такі захворювання або розлади включають, але не обмежені до них, гіперхолестеринемію, гіперліпопротеїнемію, гіпертригліцеридемію, ліподистрофію, гіперглікемію, цукровий діабет, дисліпідемію, атеросклеротичні хворобливі прояви, жовчнокам'яну хворобу, вульгарні вугри, вугроподібні шкіряні стани, діабет типу II, хворобу Паркінсона, рак, хворобу Альцгеймера, запалення, імунологічні розлади, ліпідні розлади, ожиріння, стани, що характеризуються порушеною функцією епідермального бар'єра, гіперліпідемію, холестаз, облітеруючий артеріїт, ішемічний інсульт, стани порушеної диференціації або надлишкової проліферації епідермісу або слизової оболонки, та серцево-судинні захворювання.

В типовому випадку композиції сформульовано для введення однією дозою. Для утворення композиції вагову фракцію сполуки розчиняють, суспендують, диспергують або іншим чином змішують у вибраному наповнювачі в ефективній концентрації так, щоб полегшити або поліпшити виліковуваний стан. Фармацевтичні носії або наповнювачі, придатні для введення сполук, представлених тут, включають будь-які такі носії, відомі фахівцям даної галузі як такі, що придатні для конкретного способу введення.

Крім того, сполуки можуть бути сформульовані у вигляді єдиного фармацевтичного активного інгредієнта в композиції або можуть поєднуватися з іншими активними інгредієнтами. Ліпосомальні суспензії, включаючи тканинно-націлені ліпосоми, як-от протипухлинні ліпосоми, можуть також бути

придатні як фармацевтично прийнятні носії. Вони можуть готуватися відповідно до способів, відомих фахівцям у галузі. Наприклад, ліпосомні композиції можуть бути виготовлені, як описано в US 4,522,811. Коротко викладаючи суть, ліпосоми, як-от багатощарові пухирці (MLV), можуть бути утворені шляхом висушування яєчного фосфатидилхоліну та мозкового фосфатидилсерину (у молярному співвідношенні 7:3) всередині колби. Додають розчин представленої тут сполуки у фізіологічному розчині з фосфатом буферу, де бракує дивалентних катіонів (PBS), та колбу струшують, доки диспергується ліпідна плівка. Одержані пухирці вимивають для видалення неінкапсульованої сполуки, гранулюють центрифугуванням та тоді ресуспендують у PBS.

Активну сполуку включено до фармацевтично прийнятної носія в кількості, достатній для одержання терапевтично корисного ефекту за відсутності небажаних побічних ефектів у пацієнта, якого лікують. Терапевтично ефективна концентрація може бути визначена емпірично шляхом тестування сполук у системах *in vitro* та *in vivo*, описаних тут та в публікаціях міжнародних патентних заявок 99/27365 та 00/25134, а потім екстрапольована звідти для дозувань, придатних для людей.

Концентрація активної сполуки в фармацевтичній композиції залежатиме від рівнів поглинання, інактивації та екскреції активної сполуки, фізико-хімічних характеристик сполуки, схеми дозування та введеної кількості, а також інших факторів, відомих фахівцям у даній галузі. Наприклад, доправлена кількість придатна для полегшення одного або кількох симптомів захворювань або розладів, пов'язаних з активністю нуклеарних рецепторів або в яких залучена активність нуклеарних рецепторів, як описано тут.

У типовому випадку терапевтично ефективне дозування має забезпечувати концентрацію в плазмі активного інгредієнта в кількості від близько 0,1нг/мл до близько 50-100мкг/мл. Фармацевтичні композиції в типовому випадку мають забезпечувати дозування в кількості від близько 0,001мг до близько 2000мг сполуки на кілограм маси тіла на день. Фармацевтичні одиниці дозування готуються так, щоб забезпечити від близько 1мг до близько 1000мг та, краще, від близько 10 до близько 500мг основного активного інгредієнта або поєднання основних інгредієнтів на одиницю дозування.

Активний інгредієнт може вводитися відразу або може бути розділений на певну кількість менших доз для введення через певні інтервали в часі. Зрозуміло, що точне дозування та період лікування є функцією виліковуваного захворювання та може визначатися емпірично за допомогою відомих протоколів досліджень або екстраполяції з даних *in vivo* або *in vitro*. Слід відмітити, що рівні концентрації та дозування можуть також варіюватися відповідно до складності стану, що його треба полегшити. Крім того, слід розуміти, що для будь-якого конкретного суб'єкта слід пристосовувати конкретні режими дозування в часі відповідно до індивідуальних потреб та професійної думки особи, що адмініструє або наглядає за введенням композицій, та що діапазони концентрацій, викладені тут, є тільки зразковими та не призначені для

обмеження обсягу або практики щодо заявлених композицій.

Фармацевтично прийнятні похідні включають кислоти, основи, енольні ефіри та складні ефіри, солі, складні ефіри, гідрати, сольвати та проліки. Похідну вибирають так, щоб її фармакокінетичні властивості були вищими за такі у відповідній нейтральній сполуці.

Відтак, ефективні концентрації або кількості однієї або кількох описаних тут сполук або їхніх фармацевтично прийнятних похідних поєднані з придатним фармацевтичним носієм або наповнювачем для системного, місцевого або локального введення для утворення фармацевтичних композицій. Сполуки включено до кількості, ефективної для полегшення одного або кількох симптомів, для лікування або попередження захворювань або розладів, пов'язаних з активністю нуклеарного рецептора або де залучена активність нуклеарного рецептора, як описано тут. Концентрація активної сполуки в композиції залежатиме від рівнів поглинання, інактивації, екскреції активної сполуки, схеми дозування, введеної кількості, конкретної композиції, а також інших факторів, відомих фахівцям у даній галузі.

Композиції призначено для введення придатним шляхом, включаючи оральний, парентеральний, ректальний, місцевий та локальний. Для орального введення в даному випадку кращі капсули та таблетки. Композиції перебувають у рідкому, напіврідкому або твердому вигляді та утворені шляхом, придатним для будь-якого шляху введення. Кращі способи введення включають парентеральний та оральний. Оральному введенню надають перевагу.

Розчини або суспензії, застосовані для парентерального, інтрадермального, підшкірного або місцевого застосування, можуть включати будь-який з наступних компонентів: стерильний розріджувач, як-от вода для ін'єкції, сольовий розчин, жирні масла, поліетиленгліколь, гліцерин, пропіленгліколь або інший синтетичний розчинник; антимикробні засоби, як-от бензиловий спирт та метилпарабени; антиоксиданти, як-от аскорбінова кислота та гідросульфит натрію; хелатоутворювачі, як-от етилендіамінтетраоцтова кислота (EDTA), буфери, як-от ацетати, цитрати та фосфати; а також агенти для пристосування тоничності, як-от хлорид натрію або декстроза. Парентеральні препарати можуть бути представлені в ампулах, одноразових шприцах або одиничних або множинних дозованих флаконах зі скла, пластику або іншого придатного матеріалу.

У випадках, коли сполуки виявляють недостатню розчинність, можна застосовувати методи солюбілізації сполук. Такі методи відомі фахівцям та включають, але не обмежуються, застосування співрозчинників, як-от диметилсульфоксид (ДМСО), застосування поверхнево-активних речовин, як-от TWEEN®, або розчинення у водному гідрокарбонаті натрію. Похідні сполук, як-от проліки сполук, можуть також використовуватися при утворенні ефективних фармацевтичних композицій.

Після змішування або додання сполуки (сполук), одержана суміш може бути розчином, су-

спензією, емульсією або подібним. Форма одержаної суміші залежить від кількості факторів, включаючи потрібний шлях введення та розчинність сполуки у вибраному носії або наповнювачі. Ефективна концентрація достатня для полегшення симптомів захворювання, розладу або стану, що лікують, та може бути визначена емпіричним шляхом.

Запропоновано фармацевтичні композиції для введення людям та тваринам в дозованих формах, як-от таблетки, капсули, пілюлі, порошки, гранули, стерильні парентеральні розчини або суспензії, та оральні розчини або суспензії та емульсії типу "вода-олія", що містять придатні кількості сполук або їхніх фармацевтично прийнятних похідних. Фармацевтичні терапевтично активні сполуки та їхні похідні в типовому випадку утворюються та вводяться в одиничних дозованих формах або множинних дозованих формах. Одиничні дозовані форми, як застосовано тут, означають фізично дискретні одиниці, придатні для людей та тварин та упаковані індивідуально, як відомо в галузі. Кожна одинична дозована форма містить заздалегідь передбачену кількість активної сполуки, достатню для забезпечення бажаного терапевтичного ефекту, в поєднанні з потрібним фармацевтичним носієм, наповнювачем або розріджувачем. Приклади одиничних дозованих форм включають ампули та шприці, а також індивідуально упаковані таблетки та капсули. Одиничні дозовані форми можуть вводитися у фракціях або їх множинах. Множинною дозованою формою є множина ідентичних одиничних дозованих форм, упакованих у єдиному контейнері для введення в окремій одиничній дозованій формі. Приклади множинних дозованих форм включають флакони, пляшечки таблеток або капсул, або пляшечки пінт або галонів. Отже, множинна дозована форма є множиною одиничних дозованих форм, що їх не відокремлюють при пакуванні.

Композиція може містити, поруч з активним інгредієнтом: розріджувач, як-от лактоза, цукроза, дикальцій фосфат або карбоксиметилцелюлоза, змащувальний засіб, як-от стеарат магнію, стеарат кальцію та тальк; та сполучний засіб, як-от крохмаль, природні камені, як-от желатин аравійської камені, глюкоза, меляси, полівінілпіролідон, целюлози та їхні похідні, повідон, кросповідони та інші подібні сполучні засоби, відомі фахівцям у даній галузі. Рідкі фармацевтично прийнятні композиції можуть, наприклад, готуватися шляхом розчинення, диспергування або інакшого змішування активної сполуки, як згадано вище, та, за необхідністю, фармацевтичних ад'ювантів у носії, як-от, наприклад, вода, сольовий розчин, водяна декстроза, гліцерин, гліколи, етанол та подібне, для створення розчину або суспензії. Якщо бажано, фармацевтична композиція, що її слід увести, може також містити невеликі кількості нетоксичних додаткових речовин, як-от змочувальні засоби, емульгатори, або солюбілізатори, рН буферизуючі засоби та подібне, наприклад, ацетат, дигідрат цитрату натрію, похідні циклодекстрину, сорбітанмонолаурат, ацетат натрію триетаноламіну, олеат триетаноламіну та інші подібні засоби. Дійсні способи виготовлення таких дозованих форм відомі або будуть

очевидні для фахівців у даній галузі; наприклад, див. Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 15th Edition, 1975. Композиція або склад для введення міститиме, в будь-якому випадку, кількість активної сполуки в кількості, достатній для полегшення симптомів особи, яку лікують.

Можуть бути приготовані дозовані форми або композиції, що містять активний інгредієнт у діапазоні 0.005%-100% з балансом, утвореним з нетоксичного носія. Для орального введення фармацевтично прийнятну нетоксичну композицію створюють шляхом уведення будь-якого зі звичайно застосовуваних ексципієнтів, як-от, наприклад, фармацевтичні види манітолу, лактоза, крохмаль, магнійстеарат, тальк, целюлозні похідні, кроскармеллозу натрію, глюкоза, цукроза, карбонат магнію або натрійсахарин. Такі композиції включають розчини, суспензії, таблетки, капсули, порошки та композиції подовженого вивільнення, як-от, але не обмежуючись ними, імпланти або мікрокапсульовані системи доправлення, та біорозщеплювані, біосумісні полімери, як-от колаген, етилен вінілацетат, поліангідриди, полігліколева кислота, поліортоєфіри, полімолочна кислота та інше. Способи одержання цих композицій відомі фахівцям у галузі. Розглядувані композиції можуть містити 0.001%-100% активного інгредієнту, краще - 0.1-85%, в типовому випадку - 75-95%.

Активні сполуки або фармацевтично прийнятні похідні можна приготувати з носіями, що захищають сполуку проти швидкого видалення з тіла, як-от склади подовженого вивільнення або покриття. Композиції можуть включати інші активні сполуки для одержання бажаних комбінацій або властивостей. Представлені тут сполуки або їхні фармацевтично прийнятні похідні, як тут описано, можуть також бути вигідним чином уведені на терапевтичні або профілактичні потреби разом з іншим фармакологічним агентом, відомим у галузі як такий, що має значення при лікуванні одного або кількох захворювань або медичних станів, згаданих вище, як-от захворювання або розлади, пов'язані з активністю нуклеарних рецепторів, або де залучена активність нуклеарних рецепторів. Слід розуміти, що така комбінована терапія складає подальший аспект представлених тут композицій або способів лікування.

(а) Композиції для орального введення

Оральні фармацевтичні дозовані форми є твердими, гелевими або рідкими. Твердими дозованими формами є таблетки, капсули, гранули та нерозфасовані порошки. Типи оральних таблеток включають стиснуті, жувальні коржі та таблетки, що можуть бути вкриті кишково-розчинним (ентеральним) покриттям, цукром або плівкою. Капсули можуть бути твердими або м'якими желатиновими, тоді як гранули та порошки можуть бути представлені як у нешипучому, так і шипучому вигляді з поєднанням інших інгредієнтів, відомих фахівцям у даній галузі.

В деяких прикладах здійснення композиціями є тверді дозовані форми, краще капсули або таблетки. Таблетки, пілюлі, капсули, пастилки та подібне можуть містити будь-який з наступних інгредієнтів або сполук подібної природи: сполучний

засіб, розріджувач, дезінтегратор, змашувальна речовина, ковзка речовина, підсолоджувальний засіб та смаковий засіб.

Приклади сполучних засобів включають мікрокристалічну целюлозу, трагакант, глюкозний розчин, гуміарабік акації, желатиновий розчин, цукрозу та крохмалеву пасту. Змашувальні засоби включають тальк, крохмаль, стеарат магнію або кальцію, лікоподієву та стеаринову кислоту. Розріджувачі включають, наприклад, лактозу, цукрозу, крохмаль, каолін, сіль, манітол та дикальцій фосфат. Ковзкі засоби також включають, але не обмежуються цим, колоїдальний діоксид силікону.

Дезінтегратори включають кроскармеллозу натрію, натрієвмісний гліколят крохмалю, альгінову кислоту, кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль, бентоніт, метилцелюлозу, агар та карбоксиметилцелюлозу. Барвники включають, наприклад, будь-який з дозованих сертифікованих водорозчинних FD та C барвників, їх сумішей, та водонерозчинних FD та C барвників, суспендованих на гідраті окису алюмінію. Підсолоджувальні засоби включають цукрозу, лактозу, манітол та штучні підсолоджувачі, як-от сахарин та будь-яку кількість смакових добавок розпилюваних сушилкою. Смакові добавки включають натуральні смакові засоби, екстраговані з рослин, як-от фруктові та синтетичні суміші сполук, які забезпечують приємне відчуття, як-от, але не обмежуючись цим, м'яту або метилсаліцитат. Зволожувальні речовини включають пропіленглікольмоностеарат, сорбітан моноолеат, діетиленглікольмонолаурат та поліоексіетиленлауратовий ефір. Блювотні покриття включають жирні кислоти, жири, віски, гумілак, амонізований гумілак та фталати ацетату целюлози. Плівкові покриття включають гідроксieti л целюлозу, карбоксиметилцелюлозу натрію, поліетиленгліколь 4000 та фталат ацетату целюлози.

Якщо бажане оральне введення, сполука може бути представлена у вигляді композиції, що захищає її від кислотного середовища шлунку. Наприклад, композиція може бути сформована з кишково-розчинюваним (ентеральним) покриттям, що підтримує її цілісність у шлунку та вивільняє активну сполуку в кишечнику. Композиція може бути також сформульована в поєднанні з антрацидом або іншим подібним інгредієнтом.

Коли одиничною дозованою формою є капсула, вона може містити, додатково до матеріалу вищезгаданого типу, рідкий носій, як-от жирна олія. Крім того, одиничні дозовані форми можуть містити різноманітні інші матеріали, які змінюють фізичну форму дозованої форми, наприклад, покриття з цукру та інших ентеральних засобів. Сполуки можуть також вводитися як компонент еліксиру, суспензії, сиропу, вафлі, крихти, жувальної гумки або подібного. Сироп може містити, додатково до активних сполук, цукрозу як підсолоджувальний засіб та певні консерванти, барвники та забарвлювачі та смакові засоби.

Активні матеріали можуть також змішуватися з іншими активними матеріалами, які не зашкоджують бажаній дії, або з матеріалами, що доповнюють бажану дію, як-от антрациди, H₂ блокатори та діуретики. Активним інгредієнтом є сполука або її фармацевтично прийнятна похідна, як тут описа-

но. Вищі концентрації, до 98% за вагою активного інгредієнта можуть бути включені.

Фармацевтично прийнятні носії, що містяться в таблетках, є сполучними засобами, змащувальними засобами, розріджувачами, дезінтеграторами, барвниками, смаковими засобами та зволожувальними засобами. Вкриті кишковорозчинюваним (ентеральним) покриттям таблетки через своє енттерсоліюбильне покриття, стійкі до дії шлункової кислоти та розчиняються або дезінтегрують у нейтральних або лужних кишках. Таблетки з цукровим покриттям є стиснутими таблетками, до яких застосовані різноманітні шари з фармацевтично прийнятних речовин. Таблетки з плівковим покриттям є стиснутими таблетками, вкритими полімером або іншим придатним покриттям. Множинно стиснуті таблетки є стиснутими таблетками, створеними більше, ніж одним циклом стиснення із застосуванням попередньо згаданих фармацевтично прийнятних речовин. Барвники можуть також застосовуватися у вищезгаданих дозованих формах. Смакові та підсолоджувальні засоби застосовуються у стиснутих таблетках, з цукровим покриттям, множинно стиснутих та жувальних таблеток. Смакові та підсолоджувальні засоби особливо корисні при створенні жувальних таблеток та коржів.

Рідкі оральні дозовані форми включають водні розчини, емульсії, суспензії, розчини та/або суспензії, відновлені з нешипучих гранул та шипучих препаратів, відновлених з шипучих гранул. Водні розчини включають, наприклад, еліксири та сиропи. Емульсії є або типу "олія-у-воді", або "вода-в-олії".

Еліксири є прозорими, підсолодженими водоспиртовими препаратами. Фармацевтично прийнятні носії, використані в еліксирах, включають розчини. Сиропи є концентрованими водними розчинами цукру, наприклад цукрозою та можуть містити консервант. Емульсія є двофазною системою, де одна рідина диспергується у вигляді маленьких кульок через іншу рідину. Використовувані в емульсіях фармацевтично прийнятні носії є неводними рідинами, емульгуючими засобами та консервантами. Суспензії використовують фармацевтично прийнятні суспендуючі засоби та консерванти. Фармацевтично прийнятні речовини, використані в нешипучих гранулах, для відновлення у вигляді рідкої оральної дозованої форми, включають розріджувачі, підсолоджувачі та зволожувальні засоби. Фармацевтично прийнятні речовини, застосовані в шипучих гранулах, для відновлення у вигляді рідкої оральної дозованої форми включають органічні кислоти та джерело вуглекислого газу. Барвники та смакові засоби застосовуються в усіх вищезгаданих дозованих формах.

Розчинники включають гліцерин, сорбітол, етиловий спирт та сироп. Приклади консервантів включають гліцерин, метил та пропілпарабен, бензойну кислоту, бензоат натрію та спирт. Приклади неводних рідин, застосованих у емульсіях, включають мінеральну олію та бавовняну олію. Приклади емульгуючих засобів включають желатин, акацію, трагакант, бентоніт та поверхнево-активні агенти, як-от поліоксіетилен сорбітанмоноолеат. Суспендуючі засоби включають карбоксиметилце-

люлозу натрію, пектин, трагакант, Veegum та гуміарабік. Розріджувачі включають лактозу та цукрозу. Підсолоджувальні засоби включають цукрозу, сиропи, гліцерин та штучні підсолоджувальні засоби, як-от сахарин. Зволожувальні засоби включають пропіленгліколь моностеарат, сорбітанмоноолеат, діетилглікольмонолаурат та поліоксіетиленлауриловий ефір. Органічні кислоти включають цитринову та винну кислоту. Джерела вуглекислого газу включають гідрокарбонат натрію та карбонат натрію. Барвники включають будь-який з дозволених сертифікованих водорозчинних FD та C барвників, та їхні суміші. Смакові засоби включають природні смакові засоби, екстраговані з рослин, як-от фрукти, та синтетичні суміші сполук, що забезпечують приємні смакові відчуття.

Для твердої дозованої форми, розчин або суспензія в, наприклад, пропілен карбонаті, рослинних оліях або тригліцеридах, краще капсулюється в желатинову капсулу. Такі розчини, а також їх одержання та капсулювання представлені в патентах US 4,328,245; 4,409,239 та 4,410,545. Для рідких дозованих форм, розчин, наприклад, в поліетиленгліколі, може бути розбавлений достатньою кількістю фармацевтично прийнятного рідкого носія, наприклад води, для того щоб полегшити відмірювання для введення.

Альтернативно, рідкі або напівтверді оральні композиції можуть готуватися шляхом розчинення або диспергування активної сполуки або солі в рослинних оліях, гліколях, тригліцеридах, пропіленглікольефірах (наприклад, пропілен карбонаті) та інших подібних носіях, та капсулювання цих розчинів або суспензій у твердих або м'яких желатинових оболонках капсул. Інші корисні композиції включають такі, що подані в патентах US 28,819 та 4,358,603. Коротко кажучи, такі композиції включають, але не обмежуються ними, ті, що містять подану тут сполуку, діалкілований моно-або поліалкілен гліколь, включаючи, але не обмежуючись цим, 1,2-диметоксиметан, диглім, триглім, тетраглім, поліетиленгліколь-350-диметиловий ефір, поліетиленгліколь-550-диметиловий ефір, поліетиленгліколь-750-диметиловий ефір, де 350, 550 та 750 стосуються приблизної середньої молекулярної ваги поліетиленгліколю, та один або кілька антиоксидантів, як-от бутильований гідрокситолуол (BHT), бутильований гідроксіанізоль (BHA), пропілгалат, вітамін Е, гідрохінон, гідроксикумарини, етаноламін, лецетин, цефалін, аскорбінову кислоту, яблучну кислоту, сорбітол, фосфорну кислоту, тіодипропіонову кислоту та її складні ефіри, та дитіокарбамати.

Інші композиції включають, але не обмежуються ними, водні спиртові розчини, включаючи фармацевтично прийнятний ацеталь. Спирти, використані в цих композиціях, є будь-якими фармацевтично прийнятними водозмішуваними розчинниками, що мають одну або кілька гідроксильних груп, включаючи, але не обмежуючись ними, пропіленгліколь та етанол. Ацеталі включають, але не обмежуються ними, ди(нижчий алкіл)ацеталі альдегідів нижчого алкілу, як-от ацетальдегіддіетилацеталь.

У всіх прикладах здійснення, таблеткові та капсульні складі можуть покриватися, як це відомо

фахівцям у даній галузі, для того, щоб модифікувати або підтримувати розчинення активного інгредієнта. Так, наприклад, вони можуть бути вкриті звичайним ентерично істивним покриттям, як-от фенілсаліцилат, віски та целюлозацетатфталат.

(b) Впорскувані засоби, розчини та емульсії

В цій заявці також розглядається парентеральне введення, загально охарактеризоване впорскуванням, як підшкірно, внутрішньом'язово або внутрішньовенно. Впорскувані засоби можуть бути приготовані у звичайних формах, або як рідкі розчини або суспензії, тверді форми, придатні для розчину або суспензії в рідині до впорскування, або як емульсії. Придатними ексципієнтами є, наприклад, вода, солоний розчин, декстроза, гліцерин або етанол. Крім того, якщо потрібно, фармацевтичні композиції, що їх слід увести, можуть також містити невеликі кількості нетоксичних добавкових речовин, як-от зволожувальні або емульгуючі засоби, рН буферні засоби, стабілізатори, підвищувачі розчинності та інші подібні засоби, як-от, наприклад, ацетат натрію, сорбітан моноаурат, триетаноламін олеат або циклодекстрини.

Тут також розглядається введення системи повільного вивільнення або подовженого вивільнення, так, що підтримується постійний рівень дозування (див., наприклад, US 3,710,795). Резюмуючи, подану тут сполуку диспергують у твердій внутрішній матриці, наприклад, поліметилметакрилаті, полібутилметакрилаті, пластифікованому або не пластифікованому полівінілхлориді, пластифікованому нейлоні, пластифікованому поліетилентерефталаті, природній камеді, поліізопрені, поліізобутилені, полібутадієні, поліетилені, етиленвінілацетатних співполімерах, силіконових гумах, поліметилсилоксанах, силіконкарбонатних співполімерах, гідрофільних полімерах, як-от гідрогелі складних ефірів акрилової та метакрилової кислоти, колагені, перехресно-зв'язаному полівінілалкоголі та перехресно-зв'язаному частково гідролізованому полівінілацетаті, оточеному зовнішньою полімерною мембраною, наприклад, поліетиленом, поліпропіленом, етилен/пропіленових співполімерах, етилен/етилакрилатних співполімерах, етилен/вінілацетатних співполімерах, силіконових каучуках, полідиметилсилоксанах, неопреновій гумі, хлорованому поліетиленом, полівінілхлориді, співполімерах вінілхлориду з вінілацетатом, вініліденхлориді, етилені та пропіленом, йономер поліетилентерефталаті, епіхлоргідринних гумах каучуку, співполімері етилен/вінілового спирту, терполімері етилен/вінілацетат/вінільний спирт, та етилен/вінілоксетанольному співполімері, що не розчиняється в рідинах тіла. Сполука дифузує через зовнішню полімерну мембрану на етапі контролю швидкості вивільнення. Відсоток активної сполуки, що міститься в таких парентеральних композиціях, вельми залежить від її конкретної природи, а також активності сполуки та потреб особи.

Парентеральне введення композицій включає внутрішньовенне, підшкірне та внутрішньом'язове введення. Препарати для парентерального введення включають стерильні розчини, готові для впорскування, стерильні сухі розчинні продукти, як-от ліофілізовані порошки, готові для поєднання

з розчинником перед застосуванням, включаючи підшкірні таблетки, стерильні суспензії, готові до впорскування, стерильні сухі нерозчинні продукти, готові для поєднання з наповнювачем відразу перед застосуванням, та стерильні емульсії. Розчини можуть бути або водними, або неводними.

При внутрішньовенному введенні придатні носії включають фізіологічні солоні розчини або забуферений фосфатом фізіологічний розчин (PBS), та розчини, що містять загусники та солюбілізатори, як-от глюкоза, поліетиленгліколь та поліпропіленгліколь та їхні суміші.

Фармацевтично прийнятні носії, застосовані в парентеральних препаратах, включають водні наповнювачі, неводні наповнювачі, антимікробні засоби, ізотонічні засоби, буфери, антиоксиданти, місцеві анестетики, суспендуєчі та диспергуючі засоби, емульгуючі засоби, комплекси або хелатоутворювачі та інші фармацевтично прийнятні речовини.

Приклади водних розчинників включають Ін'єкцію хлориду натрію, Ін'єкцію Ringers, Ін'єкцію ізотонічної декстрази, Ін'єкцію стерильної води, Ін'єкцію Декстрази та лактовану Ringers. Неводні парентеральні наповнювачі включають жирні олії рослинного походження, бавовняні олії, кукурудзяну олію, кунжутну олію та арахісову олію. Антимікробні засоби в бактеріостатичних або фунгістатичних концентраціях мають додаватися до парентеральних препаратів, упакованих у багатодозових контейнерах, які включають феноли або крезоль, ртутні препарати, бензиловий спирт, хлорбутанол, метилові та пропілові складні ефіри р-гідроксибензойної кислоти, тимерозал, бензалконійний хлорид та бензотонійний хлорид. Ізотонічні засоби включають хлорид натрію та декстрозу. Буфери включають фосфат та цитрат. Антиоксиданти включають бісульфат натрію. Локальні анестетики включають прокаїн-гідрохлорид. Суспендуєчі та диспергуючі засоби включають натрій карбокси метил целюлози, гідроксипропілметилцелюлозу та полівінілпіролідон.

Емульгуючі засоби включають Полісорбат 80 (TWEEN®80). Комплекси або хелатоутворювачі іонів металу включають EDTA. Фармацевтичні носії також включають етиловий спирт, поліетиленгліколь та пропіленгліколь для водозмішуваних наповнювачів, та гідроксид натрію, хлоргідратну кислоту, цитринову кислоту або молочну кислоту для регулювання рН.

Концентрація фармацевтично активної сполуки пристосовують так, що ін'єкція забезпечує ефективну кількість для одержання бажаного фармакологічного ефекту. Точна доза залежить від віку, ваги та стану пацієнта або тварини, як відомо в галузі.

Парентеральні композиції дозованої форми пакуються в ампули, флакони або шприці голкою. Всі препарати для парентерального введення мають бути стерильними, як відомо та практикується в галузі.

Щоб проілюструвати, ефективним способом уведення є внутрішньовенне або внутрішньоартеріальне вливання стерильного водного розчину, що містить активну сполуку. Іншим прикладом здійснення є стерильний водний або масляний

розчин або суспензія, що містить активний матеріал, впорскуваний, якщо необхідно, для одержання бажаного фармакологічного ефекту.

Впорскувані речовини готуються для локального та системного введення. В типовому випадку терапевтично ефективна доза утворюється так, що містить концентрацію принаймні від близько 0.1% ваг/ваг до близько 90% ваг/ваг або більше, краще більше за 1% ваг/ваг активної сполуки для виліковуваної(-их) тканини(тканин). Активний інгредієнт може вводитися відразу або може бути поділений на певну кількість менших доз для введення з інтервалами в часі. Слід розуміти, що точне дозування та термін лікування є функцією, виліковуваної тканини та може визначатися емпірично шляхом застосування відомих протоколів досліджень або шляхом екстраполяції від *in vivo* чи *in vitro* тестових даних. Слід відмітити, що рівні концентрації та дозування можуть також варіюватися з віком особи, яку лікують. Крім того, слід розуміти, що для кожного конкретного суб'єкта мають пристосовуватися конкретні режими дозування в часі відповідно до потреби особи та професійної думки особи, що адмініструє або наглядає за введенням композицій, та що рівні концентрації подані тут тільки для прикладу та не призначені для обмеження обсягу або практики застосування заявлених композицій.

Сполука може суспендуватися в мікронізованій або іншій придатній формі або може бути дериватизована для одержання більш розчинного активного продукту або для одержання проліків. Форма одержаної суміші залежить від низки факторів, включаючи бажаний спосіб введення та розчинність сполуки у вибраному носії або наповнювачі. Ефективна концентрація достатня для полегшення симптомів стану та може бути визначена емпірично.

(с) Ліофілізовані порошки

Інтерес тут становлять також ліофілізовані порошки, які можуть бути відновлені для введення як розчини, емульсії та інші суміші. Вони можуть також бути відновлені та створені як тверді речовини або гелі.

Стерильний ліофілізований порошок одержують шляхом розчинення представленої тут сполуки або її фармацевтично прийнятної похідної, у придатному розчиннику. Розчинник може містити ексципієнт, який поліпшує стабільність іншого фармакологічного компоненту порошку або відновленого розчину, приготованого з порошку. Ексципієнти, що можуть застосовуватися, включають, але не обмежуються ними, декстрозу, сорбітал, фруктозу, кукурудзяний сироп, ксилітол, гліцерин, глюкозу, цукрозу або інший придатний засіб. Розчинник може також містити буфер, як-от цитрат, фосфат натрію або калію або інший подібний буфер, відомий фахівцям у галузі, при, в типовому випадку, рН близькому до нейтрального. Послідовна стерильна фільтрація розчину, за якою відбувається ліофілізація, за стандартних умов, відомих фахівцям у галузі, забезпечує бажану композицію. Взагалі одержаний розчин буде розділено на порції у флакони для ліофілізації. Кожен флакон міститиме одну дозу (10-1000мг, краще 100-500мг) або множинні дози сполуки. Ліофілізований поро-

шок може зберігатися за придатних умов, як-от від близько 4°C до температури навколишнього середовища.

Відновлення цього ліофілізованого порошку водою для ін'єкції забезпечує композицію для застосування при парентеральному введенні. Для відновлення додають близько 1-50мг, краще 5-35мг, ще краще близько 9-30мг ліофілізованого порошку на мЛ стерильної води або іншого придатного носія. Точні кількості залежать від вибраної сполуки. Така кількість може бути визначена емпірично.

(d) Місцеве введення

Місцеві суміші готують, як описано для локального та системного введення. Одержана сполука може бути розчином, суспензією, емульсіями або чимось подібним та набуває форми кремів, гелів, мазей, емульсій, розчинів, еліксирів, лосьйонів, суспензій, настійок, паст, пінок, аерозолів, промивок, спреїв, супозиторіїв, пов'язок, наскірних пластрів або будь-яких інших складів, придатних для місцевого застосування.

Сполукам або їхнім фармацевтично прийнятним похідним можуть надавати форму аерозолів для місцевого застосування, як-от шляхом інгаляції (див., наприклад, патенти US 4,044,126; 4,414,209 та 4,364,923, де подані аерозолі для доправлення стероїду, корисного для лікування запальних захворювань, зокрема астми). Ці склади для застосування до респіраторного тракту можуть мати форму аерозолію або розчину для розпилювача, або як дрібний порошок для вдихання, окремо або у поєднанні з інертним носієм, як-от лактоза. В такому разі частинки композиції в типовому випадку матимуть діаметри менші за 50 мікронів, краще менше за 10 мікронів.

Сполукам можуть надавати форму, придатну для локального або місцевого застосування, як-от для місцевого застосування до шкіри та слизових оболонок, як-от у оці, у формі гелів, кремів та лосьйонів, та для застосування до ока або для інтрацистерального введення або для інтраспинального застосування. Місцеве введення передбачено для трансдермального доправлення, а також для застосування до очей або слизової оболонки або для інгаляційних терапій. Можуть також застосовуватися носові розчини активної сполуки, окремо або в поєднанні з іншими фармацевтично прийнятними ексципієнтами.

Ці розчини, зокрема, призначені для офтальмічного застосування, можуть створюватися як 0.1%-10% ізотонічні розчини, рН близько 5-7, з придатними солями.

(e) Композиції для інших шляхів застосування

Інші шляхи введення, як-от місцеве введення, трансдермальні пластри, та ректальне введення, також розглядаються в даній заявці.

Трансдермальні пластри, включаючи іотофоретичні та електрофоретичні пристрої, добре відомі фахівцям у даній галузі. Наприклад, такі пластри представлені в патенті US 6,267,983, 6,261,595, 6,256,533, 6,167,301, 6,024,975, 6,010,715, 5,985,317, 5,983,134, 5,948,433 та 5,860,957.

Фармацевтичні дозовані форми для ректального введення є ректальними супозиторіями, кап-

сулами та таблетками для системного ефекту. Ректальні супозиторії, згадувані тут, означають тверді об'єкти для введення до прямої кишки, які розплавляються або пом'якшуються при температурі тіла, вивільняючи один або кілька фармакологічно або терапевтично активних інгредієнтів. Фармацевтично прийнятні речовини, застосовані в ректальних супозиторіях, є основами або наповнювачами та засобами для підвищення точки плавлення. Приклади основ включають масло какао (теоброма олію), гліцерин-желатин, карбовакс (політиленгліколь) та придатні суміші моно-, ди- та тригліцеридів жирних кислот.

Можуть застосовуватися поєднання різноманітних основ. Засоби для підвищення точки плавлення супозиторіїв включають спермацет та віск. Ректальні супозиторії можуть готуватися або способом стиснення, або способом пресування. Звичайна вага ректального супозиторію становить близько 2-3гм.

Таблетки та капсули для ректального застосування виготовляються шляхом застосування тієї самої фармацевтично прийнятної речовини та тими самими методами, як і для композицій для орального введення.

(f) Цільові композиції

Представлені тут сполуки або їхні фармацевтично прийнятні похідні можуть також бути створені націленими на конкретну тканину, рецептор або іншу ділянку тіла суб'єкта, якого лікують. Багато таких цільових методів добре відомі фахівцям у галузі. Всі такі цільові методи розглядаються тут для застосування в розчинних композиціях. Як необмежувальні приклади цільових методів, див., наприклад, патенти US 6,316,652, 6,274,552, 6,271,359, 6,253,872, 6,139,865, 6,131,570, 6,120,751, 6,071,495, 6,060,082, 6,048,736, 6,039,975, 6,004,534, 5,985,307, 5,972,366, 5,900,252, 5,840,674, 5,759,542 та 5,709,874.

В одному прикладі здійснення ліпосомні суспензії, включаючи тканиннонацілені ліпосоми, як-от протипухлинні ліпосоми, можуть також бути придатними як фармацевтичні прийнятні носії. Вони можуть бути приготовані відповідно до способів, відомих у галузі. Наприклад, ліпосомні композиції можуть готуватися, як представлено в патенті US 4,522,811. Резюмуючи, ліпосоми, як-от багатопуширі пухирці (MLV's), можуть одержуватися шляхом висушування яєчного фосфатидилхоліну та мозкового фосфатидилсерину (з молярним співвідношенням 7: 3) всередині колби. Додають розчин поданої тут сполуки у забуференому фосфатом солюму розчині, якому бракує дивалентних катіонів (PBS) та колбу струшують до диспергування ліпідної плівки. Одержані пухирці промивають для вилучення некапсульованої сполуки, гранульованої центрифугуванням, та потім ресуспендують в PBS.

(g) Вироби

Сполуки або фармацевтично прийнятні похідні можуть пакуватися як вироби, що містять пакувальний матеріал, представлену тут сполуку або її фармацевтично прийнятну похідну, ефективну для модулювання активності нуклеарних рецепторів, включаючи фарнезоїдний X рецептор та/або одиничні нуклеарні рецептори, або для лікування, по-

передження або полегшення одного або кількох симптомів опосередкованих нуклеарним рецептором, включаючи фарнезоїдний X рецептор та/або одиничний нуклеарний рецептор, захворювань або розладів, або захворювань або розладів, у яких залучена активність нуклеарного рецептора, включаючи фарнезоїдний X рецептор та/або одиничний нуклеарний рецептор, усередині пакувального матеріалу, та мітку, яка позначає, що застосовано сполуку або композицію або їхню фармацевтично прийнятну похідну для модулювання активності нуклеарних рецепторів, включаючи фарнезоїдний X рецептор та/або одиничні нуклеарні рецептори, або для лікування, попередження або полегшення одного або кількох симптомів опосередкованих нуклеарним рецептором, включаючи фарнезоїдний X рецептор та/або одиничний нуклеарний рецептор, захворювань або розладів, або захворювань або розладів, у яких залучена активність нуклеарного рецептора, включаючи активність фарнезоїдного X рецептора та/або одиничного нуклеарного рецептора.

Представлені тут вироби містять пакувальний матеріал. Пакувальні матеріали для застосування при пакуванні фармацевтичних виробів добре відомі фахівцям у галузі. Див., наприклад, патенти US 5,323,907, 5,052,558 та 5,033,252. Приклади фармацевтичних пакувальних матеріалів включають, але не обмежуються ними, блістерні упаковки, пляшки, трубки, інгалятори, насоси, сумки, флакони, контейнери, шприці, пляшки та будь-який пакувальний матеріал, придатний для вибраної композиції та бажаного способу введення та лікування. Тут представлено широкий вибір складів сполук та композицій для розмаїття лікувань для будь-якого захворювання або розладу, де залучено активність нуклеарного рецептору, включаючи активність фарнезоїдного X рецептора та/або одиничного нуклеарного рецептора як посередник або співучасник щодо симптомів або причини.

С. Оцінювання активності сполук

Стандартні фізіологічні, фармакологічні та біохімічні процедури доступні для тестування сполук для визначення тих, що мають біологічну активність, яка модулює активність нуклеарних рецепторів, включаючи фарнезоїдний X рецептор та/або одиничний нуклеарний рецептор. Такі дослідження включають, наприклад, біохімічні дослідження, як-от дослідження щодо зв'язування, дослідження флуоресцентної поляризації, дослідження вибору співактиватору на основі FRET (див. переважно Glickman et al., J. Screening, 7 No. 13-10 (2002)), а також дослідження на підставі клітини, включаючи дослідження котрансфекції, застосування LBD-Gal 4 хімераз та дослідження протеїн-протеїн взаємодії (див. Lehmann. et al., J. Biol Chem. 272(6) 3137-3140(1997)).

Комерційно доступні системи високопродуктивного скринінгу (див., наприклад, Zymark Corp., Hopkinton, MA; Air Technical Industries, Mentor, OH; Beckman Instruments Fullerton, CA; Precision Systems, Inc., Natick, MA), що вможливають перебіг цих досліджень високопродуктивним способом. Ці системи в типовому випадку повністю автоматизують повні процедури, включаючи

піпетування всіх зразків та реагентів, хронізовані інкубації з рідиною роздачею, та остаточні зчитування мікропланшетів у детекторі(-ах), придатних для дослідження. Ці конфігуровані системи забезпечують високу продуктивність та швидкий старт, так само як високий ступінь гнучкості та вибору. Виробники таких систем надають детальні протоколи для різноманітних систем високої продуктивності. Так, наприклад, Zymark Corp. надають технічні бюлетені, що описують системи екранування для виявлення модулювання генної транскрипції, зв'язування ліганду тощо.

Дослідження, що не потребують етапів промивання або відокремлення рідини, кращі для таких систем високопродуктивного скринінгу та включають біохімічні дослідження, як-от дослідження флуоресцентної поляризації (див., наприклад, Owicki, J., *Biomol Screen* 2000 Oct; 5 (5): 297), дослідження близькості сцинтиляції (SPA) (див., наприклад, Carpenter et al., *Methods Mol Biol* 2002; 190: 31-49) та резонансне перенесення енергії флуоресценції (FRET) або FRET з часовою роздільною здатністю, на основі рекрутингових досліджень співактиватора (Mukherjee et al., *J Steroid Biochem Mol Biol* 2002 Jul;81(3): 217-25; (Zhou et al., *Mol Endocrinol*. 1998 Oct; 12(10): 1594-604). Загалом такі дослідження можуть виконуватися шляхом застосування або повнодовжинного рецептору, або ізольованого домену зв'язування ліганду (LBD). У випадку фарнезоїдного X рецептора LBD містить амінокислоти 244-472 повнодовжинної послідовності.

Якщо доступний флуоресцентно мічений ліганд, дослідження флуоресцентної поляризації забезпечують шлях виявлення прив'язування сполук до нуклеарного рецептору, який становить інтерес, шляхом вимірювання змін у флуоресцентній поляризації, що з'являються в результаті переміщення слідової кількості позначеного міткою ліганду сполукою. Додатково цей підхід може також застосовуватися для відстеження залежного від ліганду поєднання флуоресцентно міченого пептиду співактиватора з нуклеарним рецептором, що становить інтерес, для виявлення зв'язування ліганду з нуклеарним рецептором, що становить інтерес.

Здатність сполуки зв'язуватися з рецептором або гетеродимерним комплексом за допомогою RXR може також вимірюватися в форматі гомогенного дослідження шляхом оцінювання ступеня, до якого сполука може конкурувати з радіо міченим лігандом з відомою афінністю для рецептора, застосовуючи дослідження близькості сцинтиляції. В цьому підході радіоактивність, випромінювана радіоміченою сполукою, породжує оптичний сигнал, коли її приводять у близьке сусідство до сцинтилятора, як-от гранули, що містить Ysi-мідь, до якого прив'язаний нуклеарний рецептор. Якщо радіомічену сполуку переміщують від нуклеарного рецептору, кількість світла, випромінюваного з нуклеарного рецептору, зв'язаного сцинтилятором, зменшується, та це може бути легко виявлено за допомогою стандартних зчитувачів мікропланшетів рідкої сцинтиляції, як-от, наприклад, зчитувач Wallac MicroBeta.

Гетеродимеризація фарнезоїдного X рецептора за допомогою RXRa може також вимірюватися резонансним переміщенням енергії флуоресценції (FRET), або хронізованим FRET, для відстеження здатності представлених тут сполук зв'язуватися із фарнезоїдним X рецептором або іншими нуклеарними рецепторами. Обидва підходи ґрунтуються на тому факті, що перенесення енергії від донорної молекули до приймаючої молекули виникає тільки тоді, коли донор та акцептор знаходяться в близькому сусідстві. В типовому випадку очищений LBD нуклеарного рецептора, що становить інтерес, помічається біотином, тоді змішується зі стоіхіометричними кількостями поміченого європієм стрептавідину (Wallac Inc.), та очищений LBD RXRa помічають придатним фторофором, як-от CY5™. Еквімолярні кількості кожного модифікованого LBD змішують разом та дозволяють урівноважуватися протягом принаймні 1 години перед додаванням змінних або постійних концентрацій зразка, для якого має бути визначена афінність. Після врівноважування хронізований флуоресцентний сигнал кватернізується за допомогою застосування зчитувача флуоресцентної платівки. Афінність сполуки може тоді бути оцінена від плями флуоресценції проти концентрації доданої сполуки.

Цей підхід може також застосовуватися для вимірювання залежної від ліганду взаємодії співактиватора пептиду з нуклеарним рецептором для характеристики агоністичної або антагоністичної активності сполук, представлених тут. Зазвичай дослідження в цьому випадку включають застосування рекомбінантного глутатіон-S-трансфераза (GST)- домену зв'язування ліганду (LBD) нуклеарного рецептору злитого протеїну та сенвентованого синтетичного біотинільованого пептиду, виділеного із взаємодіючого з рецептором домену співактиватора пептиду, як-от стероїдний співактиватор 1 рецептору (SRC-1). Зазвичай GST-LBD помічають хелатом європію (донором) за допомогою європей-спрямованого анти-GST антитіла, та співактиватор пептид помічено алофікоціаніном стрептавідин-біотиніновим зв'язуванням.

За наявності агоніста для нуклеарного рецептора пептид піддається GST-LBD, приводячи європію та алофікоціанін у близьке сусідство для вможливлення перенесення енергії від хелату європію до алофікоціаніну Після збудження комплексу світлом при 340nm енергія збудження, поглинута хелатом європію, переноситься до алофікоціанінового компоненту, даючи результат у вигляді випромінювання при 665nm. Якщо хелат європію не приводиться до близького сусідства з компонентом алофікоціаніну, перенесення енергії невелике або взагалі немає, та збудження хелату європію має результатом випромінювання при 615nm. Так, інтенсивність світла, випромінюваного при 665nm дає показник сили протеїн-протеїн взаємодії. Активність антагоністу нуклеарного рецептору може бути виміряна шляхом визначення здатності сполуки конкурентним чином інгібувати (тобто IC₅₀) активність агоніста для нуклеарного рецептора.

Крім того, успішно можна застосовувати розмаїття клітинно-грунтованих методологій дослі-

джен в дослідженнях скринінгу для ідентифікації та профілювання специфіки сполук даного винаходу. Ці підходи включають дослідження ко-трансфекції, дослідження транслокації, дослідження комплементации та застосування технологій генної активації для надвираження ендogenous нуклеарних рецепторів.

Існують три основні варіанти стратегії дослідження ко-трансфекції, дослідження ко-трансфекції з використанням повнодовжинного нуклеарного рецептору, дослідження ко-трансфекції із застосуванням химерних нуклеарних рецепторів, що містять ліганд-зв'язуючий домен нуклеарного рецептора, що становить інтерес, злитого із зв'язуючим гетерологічну ДНК доменом, та дослідження, ґрунтовані навколо застосування двогібридної ссавцевої системи дослідження.

Основне дослідження ко-трансфекції базується на ко-трансфекції в клітину плазмиди експресії для вираження нуклеарного рецептору, що становить інтерес, у клітині з плазмидою-репортером, що містить ген-репортер, чия експресія перебуває під контролем ДНК послідовності, яка може взаємодіяти з цим нуклеарним рецептором. (Див., наприклад, патенти US 5,071,773; 5,298,429, 6,416,957, WO 00/76523). Лікування трансфєкованих клітин агоністом для нуклеарного рецептору збільшує транскрипційну активність такого рецептору, яка відображається збільшенням експресії гена-репортера, що може бути виміряна численними стандартними процедурами.

Для тих рецепторів, що функціонують як гетеродимери з RXR, як-от фарнезоїдний X рецептор, дослідження ко-трансфекції в типовому випадку включають застосування плазмид експресії як для нуклеарного рецептору, що становить інтерес, так і для RXR. Типові дослідження ко-трансфекції потребують доступу до повнодовжинного нуклеарного рецептору та придатних респонсивних елементів, які забезпечують достатню чутливість до скринінгу та специфічність до нуклеарного рецептору, що становить інтерес.

Гени, що кодують наступні повнодовжинні, попередньо описані протеїни, придатні для застосування при ко-трансфекції; них дослідження та профілюванні сполук, описаних тут, включають паціючий фарнезоїдний X рецептор (GenBank Accession No. NM_021745), людський фарнезоїдний X рецептор (GenBank Accession No. NM_005123), людський RXRa (GenBank Accession No. NM_002957), людський RXRP (GenBank Accession No. XM_042579), людський RXRv (GenBank Accession No. XM_053680), людський LXRa (GenBank Accession No. NM_005693), людський LXRp (GenBank Accession No. NM_007121), людський PPARa (GenBank Accession No. NM_005036) та людський PPAR5 (GenBank Accession No. NM_006238).

Плазмиди-репортери можуть бути сконструйовані за допомогою стандартних молекулярних біологічних технологій шляхом розміщення кДНК, що кодує ген-репортер, нижче за придатний мінімальний промотор. Наприклад, плазмиди-репортери люциферази можуть бути сконструйовані шляхом розміщення кДНК, кодуючої світну люциферазу, нижче від промотору тимідинкінази вірусу герпесу

(розміщеного на нуклеотидних залишках від -105 до +51 нуклеотидної послідовності тимідинкінази), зв'язаного по черзі з різноманітними респонсивними елементами.

Численні методи ко-трансфекції експресії та плазмид-репортерів відомі в галузі та можуть застосовуватися для дослідження ко-трансфекції для введення плазмид до придатного типу клітин. У типовому випадку така клітина не виражатиме ендogenous нуклеарні рецептори, які взаємодіють з респонсивними елементами, застосованими в плазмиді-репортері.

Численні системи генів-репортерів відомі в галузі та включають, наприклад, лужну фосфатазу Berger, J., et al. (1988) *Gene* 66 1-10; Kain, S. R. (1997) *Methods. Mol. Biol.* 63 49-60), β-галактозидазу (див. US 5,070,012, виданий 3 грудня 1991 року Nolan et al., та Bronstein I. et al. (1989) *J. Chemilum Biolum.* 4 99-111), хлорамфенікол ацетилтрансферази (див. Gorman et al., *Mol Cell Biol.* (1982) 2 1044-51), β-глюкуронідазу, пероксидазу, β-лактамазу (US 5,741,657 та 5,955,604), каталітичні антитіла, люциферази (US 5,221,623; 5,683,888; 5,674,713; 5,650,289; 5,843,746) та природні флуоресцентні протеїни (Tsien, R.Y. (1998) *Annu. Rev. Biochem.* 67 509-44).

Застосування хімераз, що містять домен зв'язування ліганду (LBD) нуклеарного рецептору, що становить інтерес, до домену зв'язування гетерологічної ДНК (DBD) розширює багатобічність клітинно-ґрунтованих досліджень шляхом спрямування активування розглядуваного нуклеарного рецептору до зв'язувальних елементів визначеної ДНК, розпізнаваних визначеним доменом зв'язування визначеної ДНК (див. WO95/18380). Це дослідження розширює корисність клітинно-ґрунтованих ко-трансфекційних досліджень у випадках, коли біологічна відповідь або вікно скринінгу, що застосовує домен зв'язування природної ДНК, незадовільне.

Загалом методологія подібна до використовуваної з основним ко-трансфекційним дослідженням, крім того, що химерна конструкція застосовується замість повнодовжинного нуклеарного рецептора. Як із повнодовжинним нуклеарним рецептором, лікування трансфєкованих клітин агоністом для нуклеарного рецептора LBD збільшує транскрипційну активність домену зв'язування гетерологічної ДНК, що відображається збільшенням експресії гена-репортера, як описано вище. В типовому випадку для таких химерних конструкцій застосовуються домени зв'язування ДНК з визначених нуклеарних рецепторів, або з дріжджів або бактеріально виділених транскрипційних регуляторів, як-от члени GAL 4 та Lex A /Utud надродин.

Третє клітинно-ґрунтоване дослідження корисності для скринінгу сполук даного винаходу є ссавцеве двогібридне дослідження, що вимірює здатність нуклеарного гормонального рецептору взаємодіяти зі співфактором за наявності ліганду. (Див., наприклад, патенти US 5,667,973, 5,283,173 та 5,468,614). Головним підходом є створення трьох плазмідних конструкцій, які вможливають взаємодію нуклеарного рецептору із взаємодіючим протеїном для поєднання до транскрипційного зчитування всередині живої клітини. Перша конс-

трукція є плазмідною експресії для експресії злитого протеїну, який містить взаємодіючий протеїн, або ділянку цього протеїну, що містить взаємодіючий домен, злитий з доменом зв'язування GAL4 ДНК. Друга плазміда експресії включає ДНК, що кодує нуклеарний рецептор, що становить інтерес, злитий з сильним доменом активації транскрипції, як-от VP16, та третя конструкція включає плазмиду-репортер, що містить ген-репортер з мінімальним промотором та висхідними активуючими послідовностями GAL4.

Щойно всі три плазмиди введено в клітину, домен, що зв'язує GAL4 ДНК, кодований в першій конструкції, дозволяє специфічне зв'язування злитого протеїну із сайтами GAL4 вище мінімального промотору. Однак через те, що домен зв'язування GAL4 ДНК в типовому випадку не має властивостей сильної активації транскрипції в ізоляції, експресія гена-репортера виникає тільки на низькому рівні. За наявності ліганду злитий протеїн нуклеарного рецептора VP16 може зв'язуватися із взаємодіючим протеїном GAL4, причому злитий протеїн приводить сильний транскрипційний активатор VP16 у близьке суцільство до зв'язувальних сайтів GAL4 та ділянки мінімального промотору гена-репортера. Ця взаємодія значно підвищує транскрипцію гена-репортера, яка може бути виміряна для різноманітних генів-репортерів, як описано вище. До транскрипції гена-репортера, таким чином, приводять шляхом взаємодії взаємодіючих протеїну та нуклеарного рецептора, що становить інтерес, лігандо-залежним способом.

Будь-яка сполука, яка є кандидатом для активування фарнезоїдного X рецептора, може бути протестована цими методами. Загалом сполуки тестуються при кількох різних концентраціях для оптимізації шансів, що активування рецептора буде виявлено та визнано, якщо воно є. В типовому випадку дослідження виконуються тричі та варіюються в межах експериментальної похибки менше ніж на 15%. Кожен експеримент у типовому випадку повторюється тричі або більше з подібними результатами.

Активність гена-репортера може бути зручним чином нормалізована до внутрішнього контролю та дані подані як змінене активування відносно до невілікуваних клітин. Сполука позитивного контролю (агоніст) може бути включена разом із ДМСО як високий та низький контроль для нормалізації даних дослідження. Подібним чином активність антагоніста може бути виміряна шляхом визначення здатності сполуки конкурентним чином інгібувати активність агоніста.

Додатково сполуки та композиції можуть бути оцінені щодо їхньої здатності підвищувати або знижувати експресію генів, відомих як такі, що модулюються фарнезоїдним X рецептором та іншими нуклеарними рецепторами *in vivo* за допомогою Northern-blot, RT-PCR або аналізу олігонуклеотидного мікродосліджувального аналізу для аналізування рівнів РНК. Аналіз Вестерн-Блотинг (Western-blot) може застосовуватися для вимірювання експресії протеїнів, кодованих цільовими генами фарнезоїдного X рецептора. Гени, відомі як такі, що регулюються фарнезоїдним X рецептором, включають холестерин 7 α -гідроксилазу

(CYP7A1), фермент, що обмежує швидкість у перетворенні холестерину на жовчні кислоти, невеликий гетеродимерний партнер-1 (SHP-1), перекачувальний насос жовчної солі (BSEP, ABCB11), каналікулярний протеїн експорту жовчної кислоти, контраспортує протеїн натрій таурохолату (NTCP, SLC10A1) та протеїн зв'язування шлункової жовчної кислоти (I-BABP).

Установлені тваринні моделі існують для певної кількості захворювань прямої релевантності щодо сполук даного винаходу, та вони мають застосовуватися для подальшого профілювання та характеристики заявлених сполук. Ці модельні системи включають діабетну дисліпідемію, шляхом застосування Zucker (fa/fa) пацюків або (db/db) мишей, спонтанну гіперліпідемію, шляхом застосування миші з дефіцитом аполіпопротеїну E (ApoE^{-/-}), викликану дієтою гіперліпідемію, шляхом застосування мишачої моделі з дефіцитом рецептору ліпопротеїну низької щільності (LDLR^{-/-}) та атеросклероз, застосовуючи як Apo E^{-/-}, так і LDLR^{-/-} моделі мишей, яких годують за західною дієтою (21% жиру, 0,05% холестерину). Додатково фарнезоїдний X рецептор або LXR тваринні моделі (наприклад, миші в капкані) можуть застосовуватися для подальшого оцінювання представлених у нинішній заявці сполук та композицій *in vivo* (див., наприклад, Sinal, et al., Cell, 102: 731-744 (2000), Peet, et al., Cell, 93: 693-704 (1998)).

D. Способи застосування сполук та композицій

Також представлено способи застосування поданих тут сполук та композицій. Способи включають застосування сполук та композицій як *in vitro*, так і *in vivo* для змінювання активності нуклеарного рецептору, включаючи активність фарнезоїдного X рецептору та/або одиничного нуклеарного рецептору, та для лікування, попередження або полегшення одного або кількох симптомів захворювань або розладів, модульованих активністю нуклеарного рецептора, включаючи активність фарнезоїдного X рецептора та/або одиничного нуклеарного рецептора, або де залучена активність нуклеарного рецептора, включаючи активність фарнезоїдного X рецептора та/або одиничного рецептора. Такі сполуки або композиції в типовому випадку виявлятимуть активність агоніста, часткового агоніста, часткового антагоніста або антагоніста фарнезоїдного X рецептора в одному з досліджень *in vitro*, описаних тут.

Також представлено способи змінювання активності нуклеарного рецептора, включаючи активність фарнезоїдного X рецептора та/або одиничного рецептора, шляхом взаємодії рецептора з однією або кількома сполуками або композиціями, поданими тут.

Способи зниження рівнів холестерину в плазмі та безпосереднього або опосередкованого модулювання метаболізму, катаболізму, синтезу, поглинання, реабсорбції, секреції або екскреції холестерину забезпечуються шляхом введення заявлених сполук та композицій, поданих тут. Тут представлено способи зниження дієтичного поглинання холестерину (див., наприклад, публікацію міжнародної патентної заявки WO 00/40965) із застосуванням сполук та композицій. Також представлено способи підвищення експресії ATP-

зв'язувальної касети (ABCA1), таким чином підвищуючи зворотне перенесення холестерину у клітинах ссавця за допомогою заявлених сполук та композицій (див., наприклад, публікацію міжнародної патентної заявки WO 00/78972).

Представлено способи зниження рівнів тригліцериду в плазмі та безпосереднього або опосередкованого модулювання метаболізму, катаболізму, синтезу, поглинання, реабсорбції, секреції або екскреції тригліцериду шляхом уведення заявлених сполук та композицій, поданих тут.

Представлено способи зниження рівнів жовчної кислоти та безпосереднього або опосередкованого метаболізму, катаболізму, синтезу, поглинання, реабсорбції, секреції, екскреції жовчної кислоти або розміру пулу жовчної кислоти або композиції шляхом уведення заявлених сполук та композицій.

Представлено способи лікування, попередження або полегшення одного або кількох симптомів захворювання або розладу, що впливають на рівні холестерину, тригліцериду або жовчної кислоти, або будь-які їх комбінації, шляхом застосування сполук та композицій, поданих тут.

Представлено способи лікування, попередження або полегшення одного або кількох симптомів, а також лікування їх ускладнень, гіперліпідемії, гіперхолестеринемії, дисліпідемії та ліподистрофії.

Термін "гіперліпідемія" означає наявність аномально підвищеного рівня ліпідів у крові. Гіперліпідемія може виникати принаймні у трьох формах: (1) гіперхолестеринемія, тобто підвищений рівень холестерину LDL (120мг/дл та вище); (2) гіпертригліцеридемія, тобто підвищений рівень тригліцериду; (150мг/дл та вище), та (3) комбінована гіперліпідемія, тобто поєднання гіперхолестеринемії та гіпертригліцеридемії.

Термін "дисліпідемія" означає аномальні рівні ліпопротеїнів у плазмі крові, включаючи знижені та/або підвищені рівні ліпопротеїнів (наприклад, підвищені рівні ліпопротеїнів низької щільності (LDL), ліпопротеїнів дуже низької щільності (VLDL) та знижені рівні ліпопротеїнів високої щільності (HDL) (менше за 40мг/дл)).

Також представлено способи лікування, попередження або полегшення одного або кількох симптомів атеросклерозу, атеросклеротичного захворювання, проявів атеросклеротичного захворювання та атеросклеротичних серцево-судинних захворювань.

Атеросклерозом є процес, де відкладення жирних речовин, холестерину, клітинних відходів, кальцію та інших речовин складаються у внутрішню лінію артерії. Ця лінія називається бляшкою. Вона первинно вражає великі та середні артерії. Певне ствердіння артерії часто виникає, коли люди стають старшими.

Бляшки можуть вирости такими великими, щоб значно зменшити потік крові через артерію. Проте значне пошкодження в тілі може також виникнути, коли стінки артерії стають крихкими та розірваними. Розривні атеросклеротичні бляшки можуть призвести до утворення кров'яних згустків, що можуть заблокувати потік крові або відірватися та рушити до іншої частини тіла. Якщо щось із цього

стається та кров'яний згусток блокує кров'яну судину, що живить серце, це може викликати серцевий напад. Якщо кров'яний згусток блокує кров'яну судину, що живить мозок, це може викликати інсульт. Та якщо зменшується кровопостачання до рук або ніг, це може призвести до складнощів при ходьбі та іноді до гангрені.

Відповідно атеросклероз охоплює низку судинних захворювань та станів, що виникають як результат первинної модальності захворювання. Атеросклеротичні серцево-судинні захворювання можуть бути виявлені та зрозумілі лікарям, що практикують у релевантних галузях медицини, та включають таке: рестеноз, спричинений процедурами заміни кровоносних судин, коронарна хвороба серця (також відома як серцева хвороба коронарних артерій або ішемічна хвороба серця), захворювання, що включає ішемічний інсульт, мультіінфарктну деменцію, та хворобу периферійних судин, включаючи еректильну дисфункцію.

Сполука або композиція за даним винаходом може вводитися для запобігання або зменшення ризику появи або повторної появи, де є можливість проявів коронарної хвороби серця, серцево-судинних проявів та/або переміжна кульгавість.

Прояви коронарної хвороби серця включають смерть від коронарної хвороби серця, інфаркт та прояви коронарної заміни кровоносних судин. Серцево-судинні прояви включають ішемічний або геморагічний удар (також відомі як інфаркт міокарду) та переривчасті ішемічні напади. Переривчаста кульгавість є клінічним проявом захворювання периферичної судини.

Термін "прояви атеросклеротичного захворювання", застосований тут, охоплює прояви коронарної хвороби серця, серцево-судинні прояви та переривчасту кульгавість. Мається на увазі, що особи, які раніше мали один або кілька несмертельних проявів атеросклеротичного захворювання, є тими, для кого існує ризик повторної появи таких проявів.

Додатково даний винахід також представляє спосіб попередження або зменшення ризику першого або подальшого виникнення прояву атеросклеротичного захворювання, що передбачає введення профілактично ефективної кількості сполуки або композиції даного винаходу пацієнтові, для якого є ризик виникнення такого прояву. Пацієнт може вже бути хворим на атеросклеротичне захворювання на час введення, або може мати ризик його розвитку.

Фактори ризику щодо розвитку проявів атеросклеротичного захворювання включають збільшення віку (65 років і більше), чоловічу стать, наявність у родині проявів атеросклеротичного захворювання, високий рівень холестерину у крові (особливо з ліпопротеїнами низької щільності або „поганим“ холестерином вищим за 100мг/дл), паління цигарок та звичка до паління тютюну, високий кров'яний тиск, цукровий діабет, ожиріння та брак фізичної активності.

В іншому аспекті спосіб за даним винаходом також служить для видалення холестерину з тканинних відкладень, як-от атеросклеротичні бляшки або ксантоми у пацієнта з атеросклеротичним захворюванням, вираженим такими клінічними про-

явами, як стенокардія, кульгавість, шуми, пацієнта, що страждає на інфаркт міокарду або переривчасті ішемічні напади, або пацієнта, якому поставлено діагноз ангіографією, сонографією або ЯМР-томографією.

Способи лікування, попередження або полегшення одного або кількох симптомів цукрового діабету, а також лікування ускладнень цукрового діабету (див., наприклад, публікацію міжнародної патентної заявки WO 01/82917) також запропоновані шляхом застосування поданих тут сполук та композицій.

Цукровий діабет, загально називаний діабетом, стосується захворювання або стану, що загалом характеризується метаболічними дефектами у виробленні та застосуванні глюкози, що має своїм результатом неможливість підтримання відповідних рівнів цукру у крові тіла (див., наприклад, LeRoith, D. et al. (eds.), DIABETES MELLITUS (Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, Pa. U.S.A. 1996)).

У випадку форми діабету 2 типу захворювання характеризується резистентністю до інсуліну, де інсулін втрачає свою здатність забезпечувати свої біологічну дію в широкій низці концентрацій. Ця резистентність до відповіді на інсулін має своїм результатом недостатню активацію інсуліну щодо захоплення глюкози, окислення та зберігання у м'язах та неадекватне інсулінове придушення ліполізу в жировій тканині та вироблення глюкози та секреції в печінці (див., наприклад, Reaven, G.M., J. Basic & Clin. Phys. & Pharm. (1998) 9: 387-406 та Flier, J. Ann Rev. Med. (1983) 34: 145-60). Виниклий у результаті стан характеризується підвищеним рівнем глюкози у крові та називається "гіперглікемією". Неконтрольована гіперглікемія пов'язана з підвищеною та передчасною смертністю через підвищений ризик мікроциркуляторного та макроваскулярного захворювань, включаючи ретинопатію (пошкодження або втрата зору через пошкодження кров'яної судини в очах); нейропатію (пошкодження нервів та проблеми з ногами через пошкодження кров'яної судини в нервовій системі); та нефропатію (захворювання нирок через пошкодження кров'яної судини в нирках), гіпертензію, серцево-судинне захворювання та коронарну хворобу серця. Отже, боротьба з гомеостазом глюкози є важливим підходом для лікування діабету.

Способи лікування, попередження або полегшення одного або кількох симптомів нечутливості або резистентності до інсуліну, а також лікування ускладнень нечутливості або резистентності до інсуліну (див., наприклад, публікацію міжнародної заявки WO 01/82917) також представлено, шляхом застосування сполук та композицій, поданих тут.

Також заявлено способи лікування, попередження або полегшення одного або кількох симптомів гіперглікемії, а також лікування ускладнень гіперглікемії (див., наприклад, публікацію міжнародної заявки WO 01/82917), шляхом застосування сполук та композицій.

Передбачалося, що резистентність до інсуліну об'єднує групу гіпертензії, несприйняття глюкози, гіперінсулінемії, підвищених рівнів тригліцериду та зменшення холестерину ліпопротеїнів високої щільності, та центрального та загального ожирін-

ня. Поєднання резистентності до інсуліну з несприйняттям глюкози, збільшення тригліцериду в плазмі та зменшення концентрацій холестерину ліпопротеїнів високої щільності, гіпертензії, гіперурикемії, частинок меншої щільності ліпопротеїну низької щільності, та вищих рівнів циркуляції інгібітору-1 активатору плазміногена, було названо "Синдромом Х" (див., наприклад, Reaven, G. M., Physiol. Rev. (1995) 75: 473-486). Відповідно представлено способи лікування, попередження або полегшення будь-яких розладів, пов'язаних з діабетом, гіперглікемією або резистентністю до інсуліну, включаючи групу хворобливих станів, положень або розладів, що складають "Синдром Х".

Додатково даний винахід також представляє спосіб запобігання або зниження ризику гіперглікемії, резистентності до інсуліну або розвитку діабету у пацієнта, що включає введення профілактично ефективного кількості сполуки або композиції даного винаходу пацієнтові, який має ризик виникнення такого прояву. Пацієнт може вже страждати на ожиріння (BMI 30.0 або більше), надмірну вагу (BMI 25.0-30.0) або мати інші фактори ризику для розвитку діабету, включаючи вік, наявність у родинній історії та брак фізичної активності.

Крім того, представлено способи лікування, попередження або полегшення одного або кількох симптомів холестази, а також лікування ускладнень холестази шляхом введення сполуки або композиції, поданої тут.

Холестаз у типовому випадку викликається факторами всередині печінки (внутрішньопечінковими) або зовні печінки (зовнішньопечінковими) та призводить до накопичування жовчних кислот, жовчного пігменту білірубину та ліпідів у потоці крові замість видалення звичайним шляхом.

Внутрішньопечінковий холестаз характеризується широким блокуванням невеликих потоків або розладами, як-от гепатит, що пошкоджують здатність тіла видаляти жовч. Внутрішньопечінковий холестаз може також спричинятися захворюванням алкогольної печінки, первинним жовчним цирозом, раком, що поширився (дав метастази) від іншої частини тіла, первинний склеротичний холангіт, жовчнокам'яну хворобу, жовчні кольки та гострий холецистит. Він також може виникати як ускладнення хірургічного фіброзу, інфекції або внутрішньовенного живлення або спричинятися вживанням ліків. Холестаз може також виникати як ускладнення вагітності та часто розвивається протягом другого та третього триместрів.

Зовнішньопечінковий холестаз найчастіше викликається холедохолітазом (камінням жовчної протоки), доброякісним стенозом жовчної протоки (неракового звуження загальної протоки), холангіокарциноми (карциноми протоки), та панкреатичної карциноми. Зовнішньопечінковий холестаз може виникати як побічний ефект багатьох лікарських засобів.

Відповідно подані тут сполуки або композиції можуть застосовуватися для лікування, попередження або полегшення одного або кількох симптомів внутрішньопечінкового або зовнішньопечінкового холестази, включаючи, без обмеження до цього, жовчну артезію, акушерський холестаз, не-

онатальний холестаза, викликаний ліками холестаза, холестаза унаслідок інфекції Гепатиту С, хронічний печінковий холестаза, як-от первинний біліарний цироз печінки (БЦП) та первинний склеротуючий холангіт (ПСХ).

Крім того, в цій заявці представлено способи лікування ожиріння, а також лікування ускладнень ожиріння, шляхом введення сполуки або композиції за даним винаходом. Терміни "з ожирінням" та "ожиріння" означають, відповідно до Світової організації охорони здоров'я, індекс маси тіла (BMI) більший за 27.8 кг/м^2 для чоловіків та 27.3 кг/м^2 для жінок (BMI дорівнює: вага (кг)/висота (м^2)). Ожиріння пов'язане з розмаїттям медичних станів, включаючи діабет та прояв атеросклеротичного захворювання. (Див., наприклад, Barrett-Conner, E., *Epidemol. Rev.* (1989) 11: 172-181; та Knowler, et al., *Am J Clin. Nutr.* (1991) 53: 1543-1551). Відповідно, заявлені сполуки або композиції, що можуть бути використані для лікування ожиріння або його ускладнень, та можуть бути ідентифіковані, створені та введені, як попередньо описано тут.

Е. Комбінована терапія

Також тут розглядається комбінована терапія з використанням однієї або кількох сполук або композицій, поданих тут, або їхніх фармацевтично прийнятних похідних, у поєднанні з одним або кількома засобами з наступної групи: антигіперліпемічні засоби, засоби, що підвищують ліпопротеїн високої щільності у плазмі, антигіперхолестеринемічні засоби, інгібітори біосинтезу холестерину (як-от інгібітори редуктази HMG CoA, як-от ловастатин, симвастатин, правастатин, флувастатин, аторвастатин та ривастатин), інгібітори ацил-коензим А: холестерин ацилтрансфераза (ACAT), пробукол, ралоксифен, нікотинова кислота, ніацинамід, інгібітори поглинання холестерину, секвестранти жовчної кислоти (як-от аніонообмінні смоли або кватернальні аміни (наприклад, холестерамін або коlestипол)), індуктори рецепторів ліпопротеїну низької щільності, клофібрат, фенофібрат, бензофібрат, ципофібрат, гемфібризол, вітамін B₆, вітамін B₁₂, антиоксидантні вітаміни, β-блокатори, антидіабетичні засоби, антагоністи ангіотензину II, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, інгібітори агрегації тромбоцитів, антагоністи рецептора фібриногена, LXRα або β агоністи, антагоністи або частковий агоністи, аспірин або похідні фібринової кислоти. Представлені тут сполука або композиція або їхні фармацевтично прийнятні похідні, вводять одночасно з, перед або після введення одного або кількох вищезгаданих засобів. Також пропонуються фармацевтичні композиції, що містять сполуку, представлену тут, та один або кілька вищезгаданих засобів.

Комбінована терапія включає введення однієї фармацевтичної дозованої композиції, яка містить сполуку за даним винаходом та один або кілька додаткових активних засобів, а також введення сполуки за даним винаходом та кожного активного засобу в його власній окремій фармацевтичній дозованій композиції. Наприклад, агоніст, частковий агоніст, частковий антагоніст, або антагоніст фарнезоедного X рецептора за даним винаходом та інгібітор редуктази HMG-CoA може вво-

дитися пацієнтові разом в єдиній оральній дозованій композиції, як-от таблетка або капсула, або кожен засіб може вводитися пацієнтові окремими дозованими композиціями. Коли застосовуються окремі дозовані композиції, описані тут сполуки та один або кілька з додаткових активних засобів можуть вводитися практично в той самий час, тобто одночасно або в окремі регульовані моменти часу, тобто послідовно, комбінована терапія, як зрозуміло, включає всі ці режими.

Прикладом комбінованої терапії, що модулює або попереджує появу симптомів або пов'язаних ускладнень атеросклерозу, є введення одного або кількох з наступних активних засобів: антигіперліпемічний засіб, засіб, що збільшує ліпопротеїн високої щільності в плазмі, антигіперхолестеринемічний засіб, як-от інгібітор біосинтезу холестерину, наприклад інгібітор CoA редуктази гідроксиметилглутарилу (HMG) (також називаний статинами, як-от ловастатин, симвастатин, правастатин, флувастатин та аторвастатин), інгібітор синтази HMG-CoA, інгібітор скваленепоксидази, або інгібітор скваленсинтетази (також відомий як інгібітор скваленсинтази), інгібітор ацил-коензим А холестерин ацилтрансферази (ACAT), як-от мелінамід, пробукол, нікотинова кислота та її солі та ніацинамід, інгібітор поглинання холестерину, як-от β-ситостерол, аніонообмінна смола секвестранту жовчної кислоти, як-от похідні холестираміну, коlestиполу або діалкіламіноалкілу перехреснозшитого декстрину; індуктор рецептора ліпопротеїну низької щільності; фібрати, як-от клофібрат, безафібрат, фенофібрат та гемфібризол; вітамін B₆ (також відомий як піридоксин) та його фармацевтично прийнятні солі, як-от сіль HCl, вітамін B-12 (також відомий як ціанокобаламін), вітамін B₃ (також відомий як нікотинова кислота та ніацинамід, вище); антиоксидантні вітаміни, як-от вітаміни C та E та бетакаротин; бета-блокатор, LXRα або β агоністи, антагоністи або частковий агоністи; антагоніст ангіотензину II, інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту; інгібітор агрегації тромбоцитів, як-от антагоністи рецептора фібриногену (тобто антагоністи рецептора глікопротеїну IIb/IIIa фібриногена) та аспірин.

Сполуку або композицію за даним винаходом переважно вводять з інгібітором біосинтезу холестерину, зокрема інгібітором редуктази HMG-CoA. Термін інгібітор редуктази HMG-CoA охоплює всі фармацевтично прийнятні форми солей, складних ефірів, вільних кислот та лактону сполук, що мають інгібіторну активність редуктази HMG-CoA та, отже, застосування таких форм солей, складних ефірів, вільних кислот та лактону охоплюється обсягом даного винаходу. Інші інгібітори редуктази HMG-CoA можна легко ідентифікувати, застосувавши дослідження, відомі в галузі. Наприклад, придатні дослідження описані або представлені в патенті US 4,231,938 та WO84/02131. Приклади придатних інгібіторів редуктази HMG-CoA включають, але не обмежуються ними, ловастатин (MEVACOR®; див. патент US 4,231,938); симвастатин (ZOCOR®, див. патент US 4,444,784); натрій правастатину (PRAVACHOL®, див. патент US 4,346,227); натрій флувастатину (LESCOL®, див. патент US 5,354,772); кальцій аторвастатину

(LIPITOR®, див. патент US 5,273,995), та ривастатин (також відомий як церивастатин, див. патент US 5,177,080). Структурні формули цих та додаткових інгібіторів редуктази HMG-CoA, що можуть бути використані у способах за даним винаходом, описані на стор. 87 роботи M. Yalpani "Ліки, що знижують холестерин", Chemistry & Industry, стор. 85-89 (5 лютого 1996р.). В одному з прикладів здійснення, інгібітор редуктази HMG-CoA вибирають з ловастатину та симвастатину.

Інформація щодо дозування інгібіторів редуктази HMG-CoA добре відома в галузі, оскільки декілька інгібіторів редуктази HMG-CoA продаються в США. Зокрема, щоденні дозовані кількості інгібітору редуктази HMG-CoA можуть бути такими самими або подібними до застосованих при антигіперхолестериновому лікуванні та до описаних у Довіднику терапевта (Physicians' Desk Reference - PDR). Наприклад, див. 50-те вид. PDR, 1996 (Medical Economics Co); зокрема, див. на стор. 216 назва Тіполіпідемічні засоби, підзаголовок "Інгібітори редуктази HMG-CoA" та сторінки посилання, згадані там. У бажаному випадку кількість оральної дози інгібітору редуктази HMG-CoA становить від 1 до 200мг/день та, ще краще, - від близько 5 до 160мг/день. Проте дози варіюватимуться залежно від ефективності конкретного застосованого інгібітору редуктази HMG-CoA та від інших факторів, як вказано вище. Інгібітор редуктази HMG-CoA, що має достатньо велику ефективність, може подаватися в щоденних дозах, що вираховуються в підміліграмах.

Як приклад, щоденна доза симвастатину може бути вибрана з-поміж 5мг, 10мг, 20мг, 40мг, 80мг та 160мг; для ловастатину 10мг, 20мг, 40мг та 80мг; для натрію флувастатину 20мг, 40мг та 80мг; та для натрію правастатину 10мг, 20мг та 40мг. Щоденні дози для кальцію аторвастатину можуть бути в діапазоні від 1мг до 160мг, та, конкретніше, від 5мг до 80мг. Оральне введення може бути в єдиних або розділених дозах двічі, тричі або чотири рази на день, хоча єдина щоденна доза інгібітору редуктази HMG-CoA найкраща.

Пацієнти, хворі на діабет, можуть страждати на ранній розвиток проявів атеросклеротичного захворювання та збільшений рівень серцево-судинної хвороби та хвороби периферичних судин. Гіперліпідемія та дисліпідемія є важливими прискорювальними факторами для цих хвороб. Див., наприклад, Wilson, J. et al, (ed.), Розлади ліпідного метаболізму, Глава 23, Підручник ендокринології, 9-те вид., (W. B. Sanders Company, Philadelphia, Pa. U. S. A. 1998). Дисліпідемія характеризується аномальними рівнями ліпопротеїнів у плазмі крові (наприклад, підвищеними рівнями ліпопротеїнів низької щільності, ліпопротеїнів дуже низької щільності та зменшеними рівнями ліпопротеїнів високої щільності), та виявляється одним з основних діючих факторів збільшеної появи коронарних проявів та смертей серед пацієнтів, хворих на діабет (див., наприклад, Joslin, E. Ann. Chim. Med. (1927) 5: 1061-1079). Епідеміологічні дослідження з тих пір підтвердили зв'язок та показали кількаразове збільшення коронарних смертей серед осіб, хворих на діабет, у порівнянні з тими, хто на діабет не хворий (див., наприклад, Garcia,

M. J. Et al., Diabetes (1974) 23: 105-11 (1974); та Laakso, M. та Lehto, S., Diabetes Reviews (1997) 5 (4): 294-315).

Способи за даним винаходом можуть застосовуватися ефективно в поєднанні з одним або кількома додатковими активними антидіабетичними засобами залежно від бажаної цільової терапії (див., наприклад, Turner, N. et al. Prog. Drug Res. (1998) 51: 33-94; Haffner, S. Diabetes Care (1998) 21: 160-178; та DeFronzo, R. et al. Diabetes Reviews (1997) Vol. 5 No. 4).

Під час певної кількості досліджень вивчалися переваги комбінованих терапій оральними засобами (див., наприклад, Mahler, R., J. Clin. Endocrinol. Metab. (1999) 84: 1165-71; United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: UKPDS 28, Diabetes Care (1998) 21: 87-92; Bardin, C W., (ed.), CURRENT THERAPY IN ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM, 6th Edition (Mosby-Year Book, Inc., St. Louis, Mo. 1997); Chiasson, J. et al., Ann. Intern. Med. (1994) 121: 928-935; Coniff, R. et al., Clin. Ther. (1997) 19: 16-26; Coniff, R. Am. J. Med. (1995) 98: 443-451; та Iwamoto Y. et al, Diabet. Med. (1996) 13 365-370; Kwiterovich, P. Am. J. Cardiol (1998) 82 (12A): 3U-17U). Ці дослідження означають, що модулювання гіперліпідемії, пов'язаної з діабетом, може додатково поліпшити результат лікування діабету.

Відповідно інша заявлена тут комбінована терапія придатна для лікування діабету та пов'язаних з ним симптомів, ускладнень та розладів, та включає сумісне введення поданих тут сполук або композицій з, наприклад, сульфонілсечовинами (як-от хлорпропамід, толбутамід, ацетогексамід, толазамід, глібурид, гліклазид, гліназ, глімепірид, та гліпизин), бігуанідами (як-от метформін), тiazолідиндіонами (як-от циклігazon, піоглітазон, троглітазон та розиглітазон); та відповідними сенсibiliзаторами інсуліну, як-от селективні та неселективні активатори PPAR α , PPAR β та PPAR γ ; агоністами, антагоністами та частковими агоністами LXR α або β , дегідроепіандростероном (також називаним DHEA або його кон'югованим складним сульфатним ефіром, DHEA-SO $_4$); антиглюкокортикоїдами; інгібіторами-TNF α ; інгібіторами α -глюкозидази (як-от акарбоза, міглітол та воглібоза), прамлінтидом (синтетичний аналог людського гормону аміліну), іншими інсуліновими посилювачами секреції (як-от репаглінід, глікідон та натеглінід), інсуліном, а також активними засобами, згаданими вище для лікування атеросклерозу.

Іншим прикладом комбінованої терапії, представленої в цій заявці, є сумісне введення заявлених сполук або композицій, поданих тут, зі сполуками або композиціями для лікування ожиріння або пов'язаних з ожирінням розладів, де заявлені сполуки можуть бути ефективно використані у поєднанні з, наприклад, фенілпропаноламіном, фентерміном, діетилпропіоном, мазиндолом; фенфлураміном, дексфенфлураміном, фентираміном, засобами агоністу адреноцептору β_3 , сибутраміном, інгібіторами шлунково-кишкової ліпази (як-от орлістат), LXR α або β -агоністами, антагоністами та часткові агоністами, та лептинами. Інші засоби, застосовувані при лікуванні ожиріння або пов'язаних з ожирінням розладів, включають нейропептид

У, ентөростатин, холецистокінін, бомбезин, амілін, рецептори гістаміну H_3 , рецептори допаміну D_2 , меланоцит-стимулюючий гормон, фактор, що вивільняє кортиколіберин, галанін та гамма-аміномасляну кислоту (GABA).

Інший приклад заявленої комбінованої терапії являє собою сумісне введення заявленої сполуки або композиції, поданої тут, зі сполуками або композиціями для лікування холестази та пов'язаних з ним симптомів, ускладнень та розладів. Такі сумісно введені сполуки включають, наприклад, Actigall (урсодеоксихолічну кислоту-UDCA), кортикостероїди, антисептики (рифампін, рифадин, римактан), антивірусні засоби, Вітамін D, Вітамін А, фенобарбітал, холестирамін, УФ світло, антигістаміни, антагоністи та біфосфати орального опіумного рецептору, для лікування, попередження або полегшення одного або кількох симптомів внутрішньопечінкового або зовнішньопечінкового холестази. Інформація щодо дозування для цих засобів добре відома в галузі.

Г. Кращі приклади втілення

В одному кращому прикладі втілення сполукою є сполука формули, поданої у Суті винаходу, де:

а) R^4 та R^5 , кожен незалежно, вибраний з водню або гало; та R^6 і R^7 , кожен незалежно, вибраний з групи, що включає гало, за необхідністю заміщений алкіл, за необхідністю заміщений алкеніл, за необхідністю заміщений алкініл, за необхідністю заміщений циклоалкіл, за необхідністю заміщений циклоалкілалкіл, за необхідністю заміщений гетероцикліл, за необхідністю заміщений гетероциклілалкіл, за необхідністю заміщений арил, за необхідністю заміщений аралкіл, за необхідністю заміщений гетероарил, за необхідністю заміщений гетероаралкіл, $-C(J)R^{10}$, $-R^{21}-OC(J)R^{10}$, $-R^{21}-N(R^{25})C(J)R^{10}$ та $-R^{21}-SC(J)R^{10}$; або R^6 та R^7 , разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють за необхідністю заміщений циклоалкіл, за необхідністю заміщений гетероцикліл, за необхідністю заміщене циклоалкенільне кільце, за необхідністю заміщений алкіліден, за необхідністю заміщений циклоалкіліден, за необхідністю заміщений гетероцикліліден, за необхідністю заміщений аралкіліден або за необхідністю заміщений гетероаралкіліден;

б) R^4 та R^5 , кожен незалежно, вибраний з групи, що включає гало, за необхідністю заміщений алкіл, за необхідністю заміщений алкеніл, за необхідністю заміщений алкініл, за необхідністю заміщений циклоалкіл, за необхідністю заміщений циклоалкілалкіл, за необхідністю заміщений гетероцикліл, за необхідністю заміщений гетероциклілалкіл, за необхідністю заміщений арил, за необхідністю заміщений аралкіл, за необхідністю заміщений гетероарил, за необхідністю заміщений гетероаралкіл, $-C(J)R^{10}$, $-R^{21}-OC(J)R^{10}$, $-R^{21}-N(R^{25})C(J)R^{10}$ та $-R^{21}-SC(J)R^{10}$; або R^4 та R^5 , разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють за необхідністю заміщений циклоалкіл, за необхідністю заміщений гетероцикліл, за необхідністю заміщене циклоалкенільне кільце, за необхідністю заміщений алкіліден, за необхідністю заміщений циклоалкіліден, за необхідністю заміщений гетероцикліліден, за необхідністю за-

міщений аралкіліден або за необхідністю заміщений гетероаралкіліден; та R^6 і R^7 , кожен незалежно, вибраний з водню або гало, або

с) R^4 та R^5 , кожен незалежно, вибраний з водню або гало; та R^6 і R^7 , кожен незалежно, вибраний з групи, що включає гало, за необхідністю заміщений алкіл, за необхідністю заміщений алкеніл, за необхідністю заміщений алкініл, за необхідністю заміщений циклоалкіл, за необхідністю заміщений циклоалкілалкіл, за необхідністю заміщений гетероцикліл, за необхідністю заміщений гетероциклілалкіл, за необхідністю заміщений арил, за необхідністю заміщений аралкіл, за необхідністю заміщений гетероарил, за необхідністю заміщений гетероаралкіл, $-C(J)R^{10}$, $-R^{21}-OC(J)R^{10}$, $-R^{21}-N(R^{25})C(J)R^{10}$ та $-R^{21}-SC(J)R^{10}$;

д) R^4 означає водень або гало; R^5 вибраний з групи, що включає гало, за необхідністю заміщений алкіл, за необхідністю заміщений алкеніл, за необхідністю заміщений алкініл, за необхідністю заміщений циклоалкіл, за необхідністю заміщений циклоалкілалкіл, за необхідністю заміщений гетероцикліл, за необхідністю заміщений гетероциклілалкіл, за необхідністю заміщений арил, за необхідністю заміщений аралкіл, за необхідністю заміщений гетероарил, за необхідністю заміщений гетероаралкіл, $-C(J)R^{10}$, $-R^{21}-OC(J)R^{10}$, $-R^{21}-N(R^{25})C(J)R^{10}$ та $-R^{21}-SC(J)R^{10}$; та R^6 та R^7 , кожен незалежно, вибраний з групи, що включає водень, гало, за необхідністю заміщений алкіл, за необхідністю заміщений алкеніл, за необхідністю заміщений алкініл, за необхідністю заміщений циклоалкіл, за необхідністю заміщений циклоалкілалкіл, за необхідністю заміщений арил, за необхідністю заміщений аралкіл, за необхідністю заміщений гетероарил, за необхідністю заміщений гетероаралкіл, $-C(J)R^{10}$, $-R^{21}-OC(J)R^{10}$, $-R^{21}-N(R^{25})C(J)R^{10}$ та $-R^{21}-SC(J)R^{10}$; або R^6 та R^7 , разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють за необхідністю заміщений циклоалкіл, за необхідністю заміщений гетероцикліл, за необхідністю заміщене циклоалкенільне кільце, за необхідністю заміщений алкіліден, за необхідністю заміщений циклоалкіліден, за необхідністю заміщений гетероцикліліден, за необхідністю заміщений аралкіліден або за необхідністю заміщений гетероаралкіліден;

е) R^4 та R^5 , кожен незалежно, вибраний з групи, що включає водень, гало, за необхідністю заміщений алкіл, за необхідністю заміщений алкеніл, за необхідністю заміщений алкініл, за необхідністю заміщений циклоалкіл, за необхідністю заміщений циклоалкілалкіл, за необхідністю заміщений гетероцикліл, за необхідністю заміщений гетероциклілалкіл, за необхідністю заміщений арил, за необхідністю заміщений аралкіл, за необхідністю заміщений гетероарил, за необхідністю заміщений гетероаралкіл, $-C(J)R^{10}$, $-R^{21}-OC(J)R^{10}$, $-R^{21}-N(R^{25})C(J)R^{10}$ та $-R^{21}-SC(J)R^{10}$; або R^4 та R^5 , разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють за необхідністю заміщений циклоалкіл, за необхідністю заміщений гетероцикліл, за необхідністю заміщене циклоалкенільне кільце, за необхідністю заміщений алкіліден, за необхідністю заміщений циклоалкіліден, за необхідністю за-

міщений арил, за необхідністю заміщений аралкіл, за необхідністю заміщений гетероарил, за необхідністю заміщений гетероаралкіл, $-C(J)R^{10}$, $-R^{21}-OC(J)R^{10}$, $-R^{21}-N(R^{25})C(J)R^{10}$, або $-R^{21}-SC(J)R^{10}$;

R^7 означає водень, за необхідністю заміщений алкіл, за необхідністю заміщений алкеніл, за необхідністю заміщений алкініл, за необхідністю заміщений циклоалкіл, за необхідністю заміщений циклоалкілалкіл, за необхідністю заміщений гетероцикліл, за необхідністю заміщений гетероциклілалкіл, за необхідністю заміщений арил, за необхідністю заміщений аралкіл, за необхідністю заміщений гетероарил, за необхідністю заміщений гетероаралкіл, $-C(J)R^{10}$, $-R^{21}-OC(J)R^{10}$, $-R^{21}-N(R^{25})C(J)R^{10}$, чи $-R^{21}-SC(J)R^{10}$, або

R^6 і R^7 , разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють за необхідністю заміщений циклоалкіл, за необхідністю заміщений гетероцикліл, за необхідністю заміщений циклоалкенільне кільце, за необхідністю заміщений алкіліден, за необхідністю заміщений циклоалкіліден, за необхідністю заміщений гетероцикліліден, за необхідністю заміщений аралкіліден або за необхідністю заміщений гетероаралкіліден.

h) R^5 означає за необхідністю заміщений алкіл, за необхідністю заміщений алкеніл, за необхідністю заміщений алкініл, за необхідністю заміщений циклоалкіл, за необхідністю заміщений циклоалкілалкіл, за необхідністю заміщений гетероцикліл, за необхідністю заміщений гетероциклілалкіл, за необхідністю заміщений арил, за необхідністю заміщений аралкіл, за необхідністю заміщений гетероарил, за необхідністю заміщений гетероаралкіл, $-C(J)R^{10}$, $-R^{21}-OC(J)R^{10}$, $-R^{21}-N(R^{25})C(J)R^{10}$, та $-R^{21}-SC(J)R^{10}$;

R^4 означає водень, за необхідністю заміщений алкіл, за необхідністю заміщений алкеніл, за необхідністю заміщений алкініл, за необхідністю заміщений циклоалкіл, за необхідністю заміщений циклоалкілалкіл, за необхідністю заміщений гетероцикліл, за необхідністю заміщений гетероциклілалкіл, за необхідністю заміщений арил, за необхідністю заміщений аралкіл, за необхідністю заміщений гетероарил, за необхідністю заміщений гетероаралкіл, $-C(J)R^{10}$, $-R^{21}-OC(J)R^{10}$, $-R^{21}-N(R^{25})C(J)R^{10}$, або $-R^{21}-SC(J)R^{10}$, або R^4 та R^5 , разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють за необхідністю заміщений циклоалкіл, за необхідністю заміщений гетероцикліл, за необхідністю заміщений циклоалкенільне кільце, за необхідністю заміщений алкіліден, за необхідністю заміщений циклоалкіліден, за необхідністю заміщений гетероцикліліден, за необхідністю заміщений аралкіліден або за необхідністю заміщений гетероаралкіліден; та R^6 та R^7 означають водень.

R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} , та R^{8d} , кожен незалежно, вибрані з групи, що включає водень, гало, псевдогало, ціано, азидо, амідіно, гуанідіно, за необхідністю заміщений алкіл, за необхідністю заміщений алкеніл, за необхідністю заміщений алкініл, за необхідністю заміщений циклоалкіл, за необхідністю заміщений циклоалкілалкіл, за необхідністю заміщений гетероцикліл, за необхідністю заміщений гетероциклілалкіл, за необхідністю заміщений арил, за необхідністю заміщений аралкіл, за необхідністю заміщений гетероарил, за необхідністю

заміщений гетероаралкіл, $-R^{21}-OR^{22}$, $-R^{21}-SR^{22}$, $-R^{21}-N(R^{23})(R^{24})$, $-R^{21}-C(J)R^{22}$, $-R^{21}-C(J)OR^{22}$, $-R^{21}-C(J)SR^{22}$, $-R^{21}-C(J)N(R^{23})(R^{24})$, $-R^{21}-N(R^{25})S(O)_2R^{26}$ та $-R^{21}-S(O)_2N(R^{23})(R^{24})$;

R^{21} означає алкілен або прямий зв'язок;

кожен R^{22} незалежно вибраний з групи, що включає водень, за необхідністю заміщений алкіл, за необхідністю заміщений алкеніл, за необхідністю заміщений алкініл, за необхідністю заміщений циклоалкіл, за необхідністю заміщений циклоалкілалкіл, за необхідністю заміщений гетероцикліл, за необхідністю заміщений гетероциклілалкіл, за необхідністю заміщений арил, за необхідністю заміщений аралкіл, за необхідністю заміщений гетероарил, за необхідністю заміщений гетероаралкіл, $-R^{21}-OR^{32}$, $-R^{21}-SR^{32}$, $-R^{21}-N(R^{33})(R^{34})$, $-R^{21}-C(J)R^{32}$, $-R^{21}-C(J)OR^{32}$, $-R^{21}-C(J)SR^{32}$, та $-R^{21}-C(J)N(R^{33})(R^{34})$; та

R^{23} та R^{24} незалежно вибрані з групи, що включає водень, за необхідністю заміщений алкіл, за необхідністю заміщений алкеніл, за необхідністю заміщений алкініл, за необхідністю заміщений циклоалкіл, за необхідністю заміщений циклоалкілалкіл, за необхідністю заміщений гетероцикліл, за необхідністю заміщений гетероциклілалкіл, за необхідністю заміщений арил, за необхідністю заміщений аралкіл, за необхідністю заміщений гетероарил, за необхідністю заміщений гетероаралкіл, $-R^{21}-OR^{32}$, $-R^{21}-SR^{32}$, $-R^{21}-N(R^{33})(R^{34})$, $-R^{21}-C(J)R^{32}$, $-R^{21}-C(J)OR^{32}$, $-R^{21}-C(J)SR^{32}$ та $-R^{21}-C(J)N(R^{33})(R^{34})$;

або R^{23} та R^{24} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють за необхідністю заміщений гетероцикліл або за необхідністю заміщений гетероарил;

G. Приготування сполук за винаходом

Початкові матеріали у прикладах синтезу, поданих тут, або доступні з комерційних ресурсів, або через описані в літературі процедури (наприклад, March Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, (1992) 4th Ed.; Wiley Interscience, New York). Усі комерційно прийнятні сполуки використовували без подальшого очищення, якщо не зазначено інше. В усіх експериментах застосовували $CDCl_3$ (99.8% D, Cambridge Isotope Laboratories), як зазначено. Спектри протонного (1H) ядерного магнітного резонансу (ЯМР) реєстрували на ЯМР спектрометрі Bruker Avance 400 MHz ЯМР. Значні піки табульовано та в типовому випадку включають: кількість протонів та множинність (s, синглет; d, подвійний; t, триплет; q, квартет; m, мультиплет; br s, широкий синглет). Хімічні зсуви подані як частини на мільйон (δ) відповідно до тетраметилсилану. Мас-спектри низької роздільної здатності (МС) одержували як мас-спектри електророзпилювальної іонізації (ESI), зареєстровані на інструменті Перкіна-Елмера SCIEX HPLC/MS із застосуванням обернуто-фазових умов (ацетонітрил/вода, 0.05% трифтороцтова кислота). Флеш-хроматографію виконували, застосовуючи Merck сілікагель 60 (230-400 меш) за стандартним протоколом (Still et al. (1978) J. Org. Chem. 43: 2923).

Зрозуміло, що в подальшому описі поєднання замісників та/або змінних поданої формули дозво-

лені тільки якщо такі дії мають результатом стабільні сполуки за стандартних умов.

Також фахівцями даної галузі буде оцінено, що в описаному нижче способі функціональні групи проміжних сполук можуть потребувати захисту придатними захисними групами. Такі функціональні групи включають гідрокси, аміно, меркапто та карбонову кислоту. Придатні захисні групи для гідрокси включають триалкілсиліл або діарилалкілсиліл (наприклад, трет-бутилдиметилсиліл, трет-бутилдифенілсиліл або триметилсиліл), тетрагідропіраніл, бензил тощо. Придатні захисні групи для аміно, амідино та гуанідино включають трет-бутоксикарбоніл, бензилоксикарбоніл тощо. Придатні захисні групи для меркапто включають $-C(O)-R$ (де R означає алкіл, арил або аралкіл), α -метоксибензил, тритил тощо. Придатні захисні групи для карбонової кислоти включають алкілові, арилові або аралкілові складні ефіри.

Захисні групи можуть додаватися або видалятися відповідно до стандартних технологій, добре відомих фахівцям у галузі та як описано тут. Застосування захисних груп детально описано у Green, T.W. та P.G.M. Wutz, *Захисні групи в органічному синтезі* (1991), 2nd Ed., Wiley-Interscience.

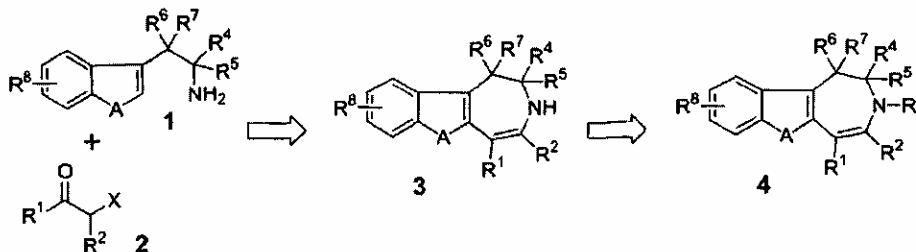
В подальших схемах, якщо тільки не вказано інше, різноманітні замісники R^{1-26} та R^{32-34} мають вищевказані значення, X означає гало, та Y означає O , N або S , та A означає S , O або NH . Групи R^8 у подальших схмах також відповідають групам R^8

у Суті винаходу, які конкретніше означені як R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} та R^{8d} . Середній фахівець у галузі може легко встановити, які вибори для кожного замісника можливі для умов реакції кожної Схеми. Більше того, замісники вибирають з компонентів, як вище зазначено в описі, та можуть приєднуватися до початкових матеріалів, проміжних сполук та/або остаточних продуктів відповідно до схем, відомих середнім фахівцям у галузі.

Також буде очевидним, що багато продуктів могли б існувати як один або кілька ізомерів, які є E/Z ізомерами, енантіомерами та/або діастереомерами.

Схема 1, подана нижче, представляє синтез сполук формули (I). Взагалі гетеро ар-3-іл-2-етиламіни (1) конденсують з галокетонами (2) (або галоальдегідами) та піддають подальшому перегрупуванню для одержання азепінів (3), які тоді можуть реагувати з електрофілами для одержання продуктів (4) формули I. Зокрема, гетероар-3-іл-2-етиламіни 1 (R^4-R^8 , як вище згадано) включають за необхідністю заміщені триптаміни ($A = NH$), бензофуран-3-іл ($A = O$) та бензо[b]тіофен-3-іл-2-етиламіни ($A = S$). Наприклад, галокетон 2 може бути хлор- або бромпіруватом ($R^1 = CO_2R$ та $R^2 = H$) та електрофіли можуть бути хлоридами ацилу або сульфонілу, хлорформатами, ізоціанатами або ізотіоціанатами ($R^3 = COR$, SO_2R , CO_2R , $CONRR'$ та $CSNRR'$, відповідно).

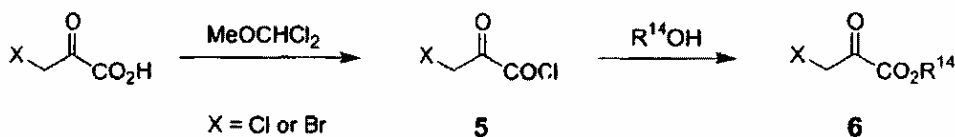
Схема 1



Багато галокетонів 2 (наприклад, R^1 та R^2 = алкіл або арил) комерційно доступні та можуть бути легко одержані за допомогою описаних у літературі процедур. Крім того, як показано на Схемі 2 нижче, різноманітні 3-галопірувати (6, $R^2 = H$)

можуть бути одержані естерифікацією відповідних спиртів (R^1OH) з 3-галопіровиноградним хлоридом (5) (Teague, et al, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* 1995, 5, 2341-2346).

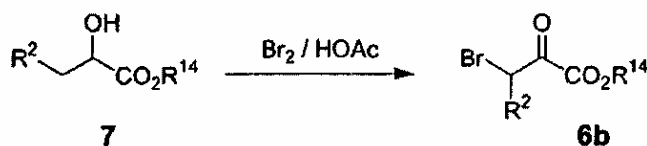
Схема 2



Як показано на Схемі 3 нижче, вищі 3-галопірувати 6b (тобто R^2 = алкіл) можуть синтезуватися шляхом окисного бромінування α -гідроєфірів (7) (Гетероцикли 1991, 32, 693). Тоді як

не-водневий замісник R^2 може бути введений до остаточних азепинових продуктів формули I (наприклад, 4), наступні Схеми подаватимуть приклади, що були спрощені шляхом пропущення R^2 .

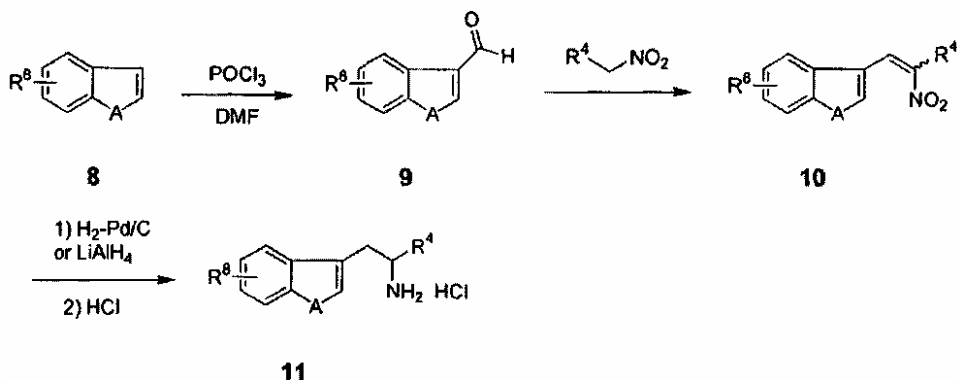
Схема 3



Певні заміщені триптаміни (11, A = NH) комерційно доступні, хоча багато можуть бути одержані з індолів (8, A = NH), як показано на Схемі 4 нижче. Наприклад, індоли 8 можуть бути формільовані для одержання альдегідів (9, A = NH) (Mor et al. J. Med. Chem. 1998, 41, 3831-3844). Ці 3-форміліндоли 9 можуть піддаватися реакції Генрі (Rosini Comp. Org. Syn. 1991,2, 321-340) з 1-нітроалканами для одержання нітроалкенів (10, A = NH), які можуть бути відновлені (тобто, каталіти-

чне гідрування або алюмогідрид літію) та потім оброблені HCl для одержання гідрохлоридів триптаміну 11. Подібним чином інші заміщені гетероар-3-іл-2-етиламіни 11 (A = O чи S) можуть бути синтезовані з їхнього відповідного гетероциклу 8, тобто бензофуранів та бензотіофенів. Розмаїття індолів також можна одержати синтезом індолу Фішера (Smith & March, March's Advanced Organic Chemistry, 5th Ed., John Wiley and Sons:NY, 2001, pp1453-24).

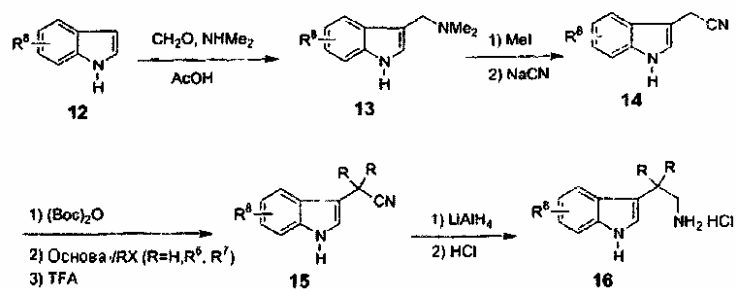
Схема 4



Як подано на Схемі 5 нижче, також можуть бути приготовані інші заміщені триптаміни (16). Захист 3-індоліацетонітрилів (14), наприклад, з Вос (трет-бутоксикабонілом), за яким відбувається моно- або диакіліування, та потім видалення захисту може дати заміщені 3-індоліацетонітрили (15). Відновлення 15, наприклад, з алюмогідридом літію, за яким відбувається обробка HCl, дає гідрохлориди триптаміну 16. Так, наприклад, види моноалкілу 15 (наприклад, $R_2 = H, R^6$) можуть бути приготовані шляхом додання 1 еквіваленту алкілгаліду, та види гем-діалкілу 15 ($R = R^6 = R^7$) можуть

бути гетеродіалкілу 15 ($R_2 = R^6, R^7$) можуть бути приготовані після послідовного додання 1 еквіваленту кожного з двох алкілгалідів. Проміжні сполуки 14 можуть бути легко приготовані з грамінів (13), які є або комерційно доступними, або синтезованими з індолів (12) (Brown та Carrison, J. Chem. Soc. 1955, 77, 3839-3842). Загалом граміни (13) можуть оброблятися метилйодидом для утворення четвертинної солі амонію, яка може бути заміщена ціанідом для одержання 3-індоліацетонітрилів 14. Бензофуран-3-іл та бензо[b]тіофен-3-іл етиламіни 7 (A = O та S) можуть бути одержані за допомогою подібних методів, де етапи захисту та видалення захисту не потрібні.

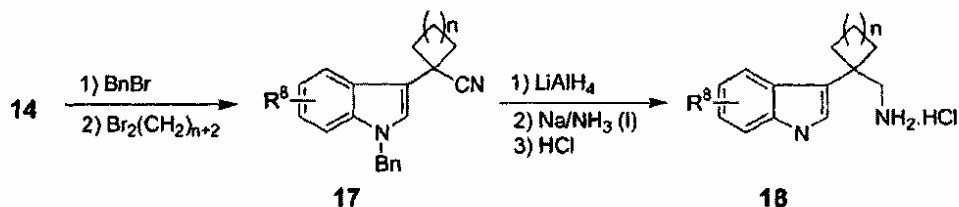
Схема 5



Одержання спіроциклічних аналогів (18) триптаміну також можна досягти, як показано на Схемі 6 нижче. Наприклад, проміжна сполука 14 може бути захищена бензилбромідом, за чим відбувається алкілювання алкїлдигалідом, наприклад, 1,4-

дибромбутаном, для одержання відповідної проміжної сполуки (17, $n = 2$). Пізніше 17 можна відновити, видалити захист (наприклад, натрієм металу в рідкому аміаку) та обробити HCl для одержання спірозаміщеного гідрохлориду триптамін 18.

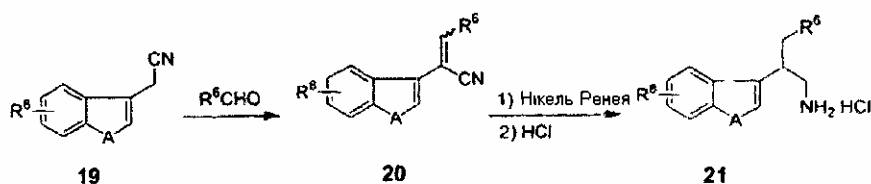
Схема 6



Як показано на Схемі 7 нижче, заміщені триптаміни (21, $A = NH$) можуть також одержуватися конденсацією Кновенагелю 3-індолілацетонітрилу (19, $A = NH$) альдегідом для одержання акрилонітрів (20, $A = NH$). Подальше відновлення, напри-

клад, нікелем Ренея, та обробка HCl може дати гідрохлориди триптаміну 21. Аналогічний бензофуран-3-іл та бензо[b]тіофен-3-іл етиламіни 21 ($A = O$ та S) можуть також одержуватися за допомогою подібних способів.

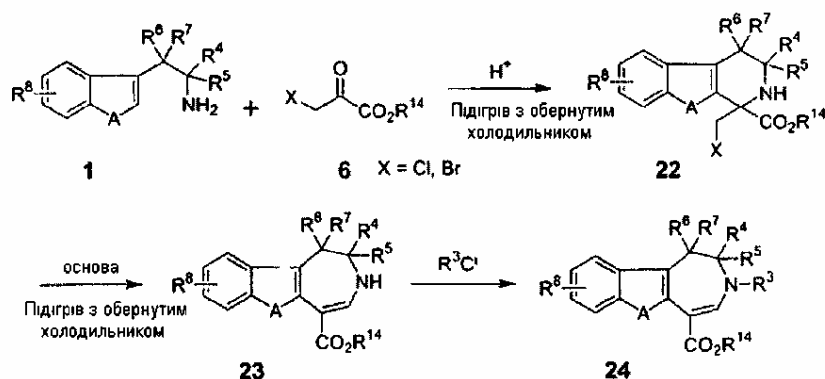
Схема 7



Як показано на Схемі 8 нижче, азепінове кільце, знайдене у сполуках формули I (наприклад, 23) можна одержати реакцією Пікте-Шпенглера та подальшим перегрупуванням. Так, наприклад, триптаміни 1 ($A = NH$) можуть реагувати з кетоном, як-от 3-галопірувати 6, для одержання β -карболінових проміжних сполук (22), які потім нагріваються за основних умов, тобто з TEA або в піридині, для одержання азепінів (23) (Kuehne et al. (1985) J. Org. Chem. 50: 919-924). Подальша обробка 23 електрофілами, тобто хлорідами ацилу

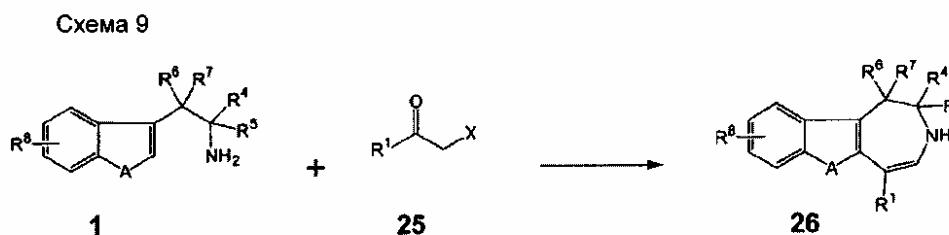
або сульфонілу, ізоціанатами та хлорформатами, за наявності основи, наприклад TEA, дає фінальні продукти 24. Ці проміжні сполуки 23 та продукти 24 можуть бути додатково дериватизовані для одержання додаткових сполук формули 1, як описано на подальших Схемах. Крім того, азепіно[4,5-b]бензофурани (24, $A = O$) та азепіно[4,5-b]бензотіофени (24, $A = S$) можуть одержуватися подібним чином з відповідних гетероар-3-іл-2-етиламінів 1 ($A = O$ та S).

Схема 8



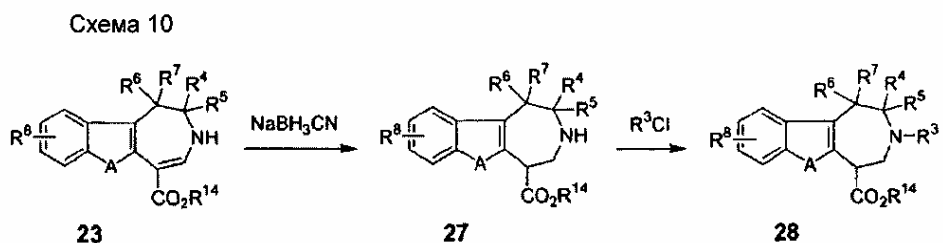
Подібним чином інші галокетони 25 (наприклад, R^1 = алкіл або арил) можуть піддаватися подібній послідовності реакцій для одержання від-

повідних азепінів (26), як показано на Схемі 9 нижче.



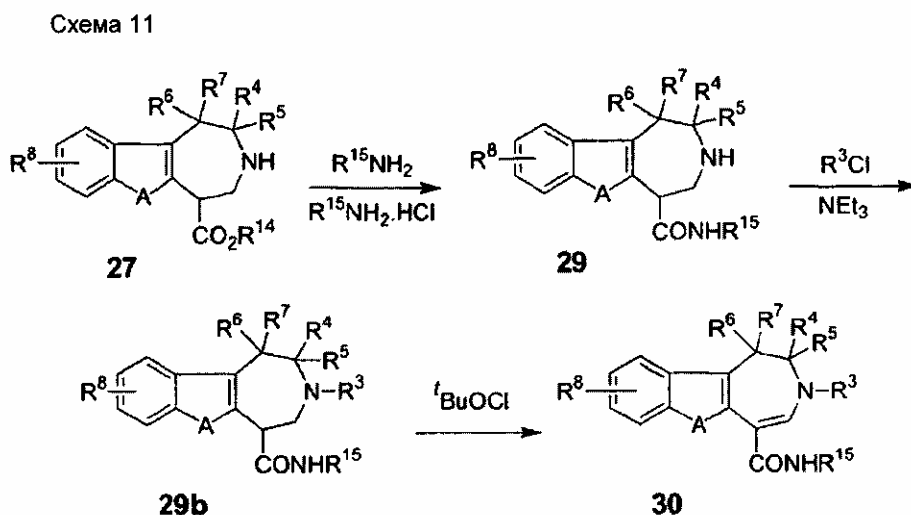
Як показано на Схемі 10 нижче, гексагідроазепінові сполуки (25) можуть бути синтезовані шляхом відновлення азепінів 23. Наприклад, тетрагідроазепіно [4,5-*b*] індоли 23 можуть відновлюватися $NaBH_3CN$ для одержання гексагідроазепіно[4,5-

б]індолів 25 (Kuehne et al. (1985) J. Org. Chem. 50: 919-924), які можуть оброблятися електрофілом, наприклад хлористим ацилом, для одержання відповідного азепінового продукту (26).



Як показано на Схемі 11 нижче, 5-складні ефіри 27 можуть бути перетворені на 5-аміди (30) за допомогою багаступінчатої послідовності реакцій. Азепін 27 може бути потім оброблений різноманітними амінами для одержання відповідних амідів (29), які потім можуть бути введені в реак-

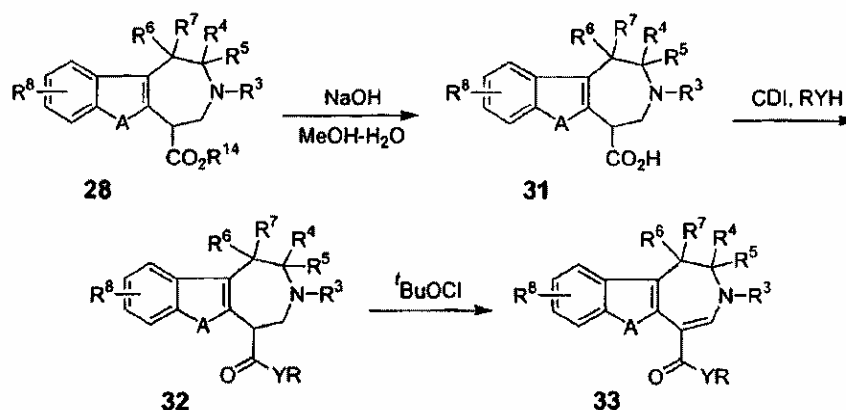
цію з електрофілом, наприклад хлористим ацилом, для одержання відповідного амиду (29b). Окислення 29b трет-бутиловим гіпохлоритом (Kuehne et al. (1985) J. Org. Chem. 50: 919-924) тоді може дати азепіновий продукт (30).



Більш загальний підхід для модифікування 5-складноефірної групи змальовано на Схемі 12 нижче. Азепін 28 може бути омилений для одержання відповідної кислоти (31). Нуклеофільний $R'YH$ (тобто спирти, феноли, аміни, тіоли) можуть

бути з'єднані з 31, наприклад, застосовуючи карбонілдіімшазол (CDI), після чого відбувається окислення трет-бутиловим гіпохлоритом для одержання азепіну (33).

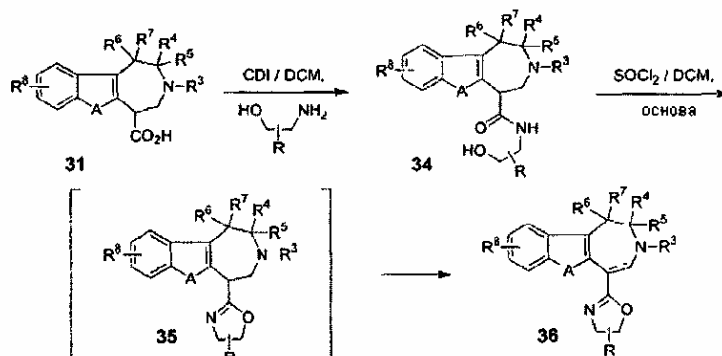
Схема 12



Гетероциклічні групи можуть вводитися на 5-положенні з кислоти 31. Наприклад, як показано на Схемі 13 нижче, оксазоліни готують шляхом утворення амідів (34) з відповідних аміноспиртів та кислоти 31. Одержані аміді 34 тоді можуть бути циклізовані, наприклад шляхом обробки тіонілхлоридом, за яким іде сильна основа, для одержання відповідного гетероциклу (36). Галогенування та

подальше дегідрогалогенування проміжної сполуки (35) (не ізолювано) може виникати за умов реакції. Подібні реакції можуть бути передбачені для інших гетероциклів, тобто імідазолінів та тіазолінів. Також подальше окислення забезпечило б відповідний гетероароматичний продукт, наприклад оксазол.

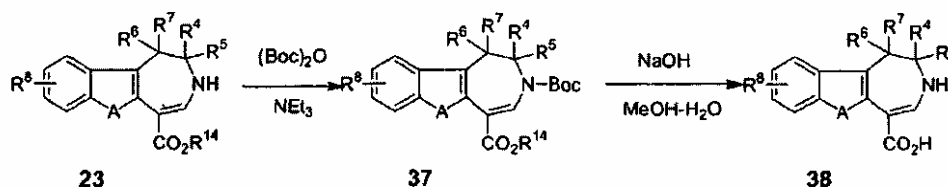
Схема 13



5-складноефірна група 23 може бути гідролізована для одержання 5-карбонової кислоти (38). Проте прямий гідроліз дає невеликий вихід 38. Відповідно, як показано на Схемі 14 нижче, азепін

23 трансформували у 3-Вос-захищену сполуку (37), яка може бути гідролізована за стандартних основних умов з видаленням Вос для одержання кислоти 38.

Схема 14



Як показано на Схемі 15 нижче, азепін 23 може оброблятися реагентом Лавессона (Curphey, et al., J. Org. Chem. 2002,67, 6461-6473) для одер-

жання тіоефіру О-алкілу (39), який може бути, наприклад, ацильований для одержання азепінового продукту (40).

Схема 15

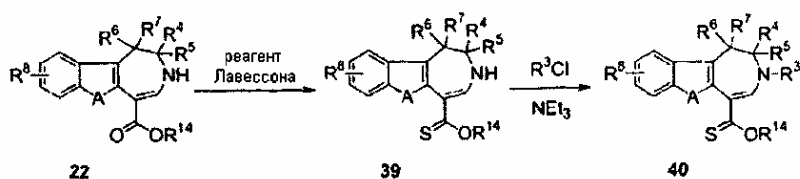
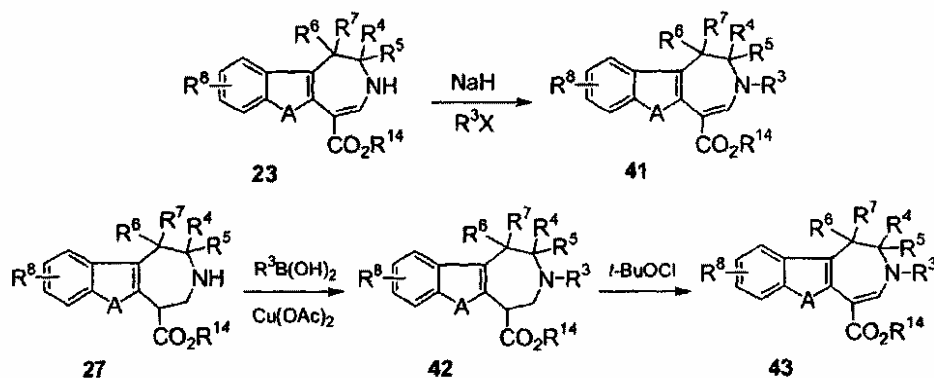


Схема 16 нижче показує введення 3-алкіл/арильних груп. Наприклад, азепін 23 може оброблятися основою, наприклад, NaH, та потім алкілгалідом (R^3X) для одержання 3-алкілазепіну (41). Арильну або гетероарильну групу (R^3) може

бути введено шляхом з'єднання 27 з борними кислотами (Lam, et al, Tetrahedron Lett. 2001, 42, 3415-3418), за яким відбувається окиснення проміжної сполуки (42), для одержання відповідного азепінового продукту (43).

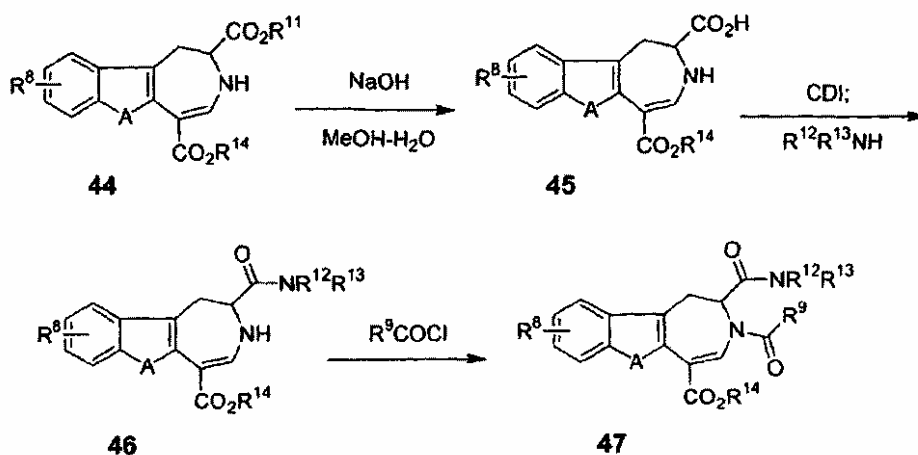
Схема 16



Дериватизація 2-заміщених азепінів (44) змальовано на Схемі 17 нижче. Дієфір (44) може бути частково гідролізований для одержання кислоти (45), яка може бути трансформована в аміді (46),

наприклад за допомогою застосування CDI. Проміжні сполуки 46 можуть бути додатково заміщені після додання електрофілу, наприклад, хлористого ацилу, для одержання відповідних діамідів (47).

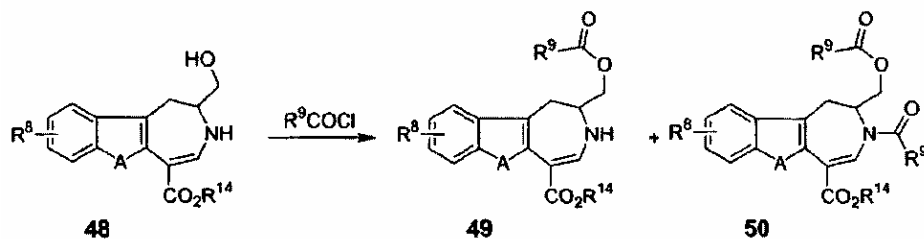
Схема 17



Як змальовано на Схемі 18 нижче, спирт (48) може бути дериватизований шляхом додання електрофілу (тобто хлористого ацилу, хлорформату або ізоціанату). Наприклад, 48 може бути естери-

фікований за наявності основи для одержання дієфіру (49), хоча може вийти суміш, що містить дієфір-амід (50).

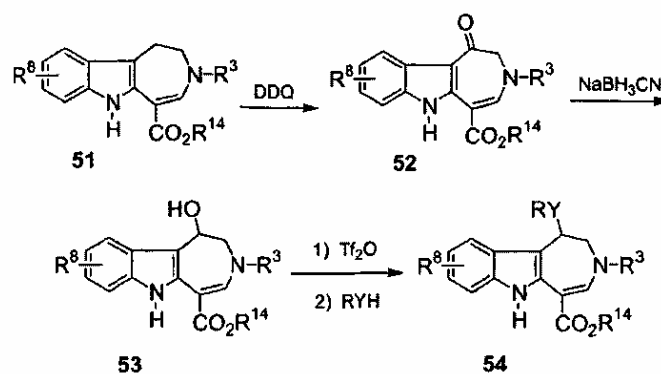
Схема 18



Як змальовано на Схемі 19 нижче, 1-оксаазепіни (52) можуть застосовуватися як ключові проміжні сполуки для введення інших функціональних груп. Наприклад, азепін (51) може окислюватися, наприклад з DDQ, для одержання 1-оксаазепіну 52, що може відновлюватися для одержання відповідного спирту (53).

Обробка 53 трифторметансульфоновим ангідридом, за якою відбувається додавання нуклеofilів RYH (спирти, тіоли, аміни, гідроксиламіни та гідразини), може давати відповідні азепінові продукти (54).

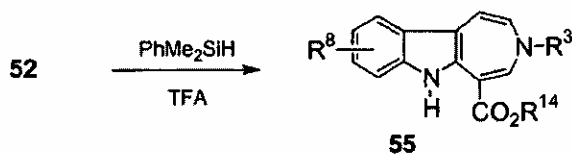
Схема 19



Як змальовано на Схемі 20 нижче, 1-оксаазепін 52 може бути перетворений, наприклад

диметилфенілсианом, у TFA, на відповідний азепін (55).

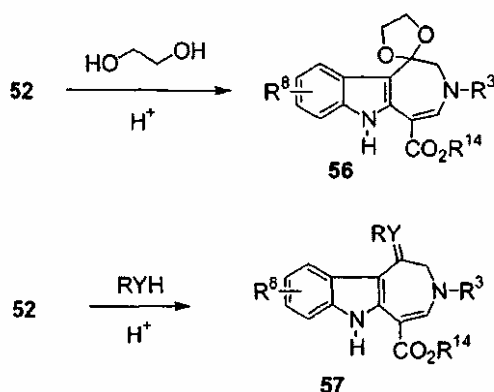
Схема 20



Подібним чином, як змальовано на Схемі 21 нижче, 1-оксаазепін 52 може оброблятися етиленгліколем за кислотного каталізу для одержання циклічного ацеталю (56). Також 52 може оброблятися амінами, гідроксиламінами та гідразинами для одержання імінів (57, YR = NR¹⁵), оксимів (57, YR = NOR¹⁴) та гідразонів (57, YR = NNR¹⁵R¹⁶) від-

повідно. Крім того, 52 може піддаватися реакції Віттіга або Корнера-Вадсворта-Еммонса (Maercker (1965) Org. React. 14:270-490; Wadsworth, Jr. (1977) Org. React. 25:73-253) для одержання ексоциклічних алкілідів (57, наприклад YR = CRR').

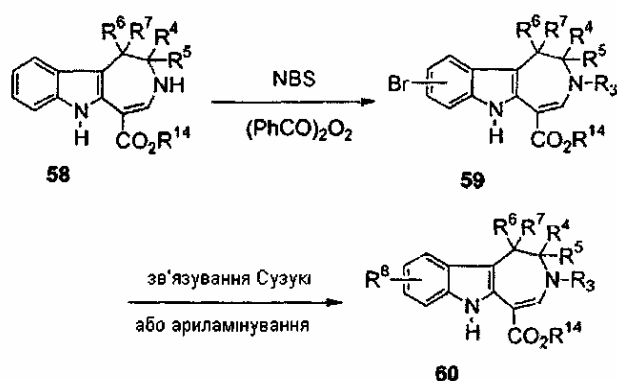
Схема 21



Як змальовано на Схемі 22 нижче, можуть бути введені замісники на індольному кільці, тобто шляхом реакцій перехресного зв'язування Сузукі та ариламінуння з відповідних арилбромідів (59). Бромзаміщені індоли 59 можна приготувати шляхом прямого бромуння індолів (58) NBS (N-бромсукцинімідом) або з комерційно доступного триптаміну. Ці проміжні сполуки 59 можуть засто-

совуватися в реакціях перехресного зв'язування Сузукі (Miyaura, et al, Chem. Rev. 1995, 956, 2457-2483) з борними кислотами для одержання, наприклад, арил-заміщених продуктів (60, R^8 = арил) та в реакціях ариламінуння (Wolfe, et al, J. Org. Chem. 2000, 65, 1144-1157) для одержання аміно-заміщених продуктів (60, R^8 = $\text{NR}^{28}\text{R}^{29}$).

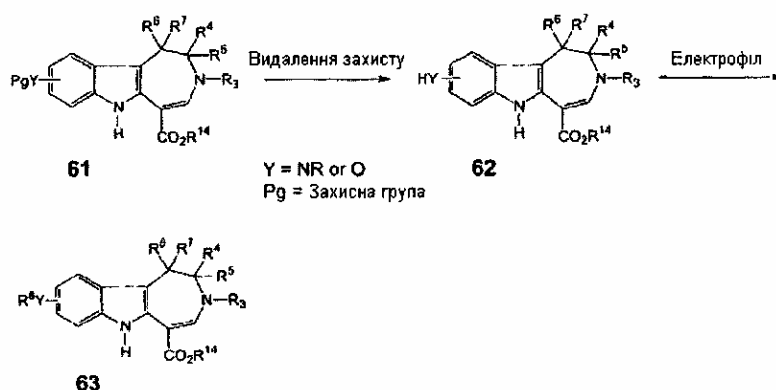
Схема 22



Як показано на Схемі 23 нижче, можна одержати інші трансформації функціональних груп, наприклад, на індольному кільці азепіну (61). Захисні групи, як-от алкільні та арильні групи, на кисні, сірці або азоті, що містять замісники азепіну 61,

можуть видалятися за придатних умов для одержання азепіну (62). Обробкою 62 електрофілами, як-от карбамоїлхлориди, можуть досягнути відповідних азепінів (63), для яких замісник R^8 означає $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{32}\text{R}^{33}$ в цьому репрезентивному прикладі.

Схема 23

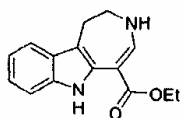


Наступні приклади подані тільки на ілюстративні потреби та не призначені для обмеження обсягу винаходу.

Приклади

Приклад 1

Одержання етил 1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-В]індол-5-карбоксилату



А. Суміш гідрохлориду триптаміну (1.96г, 10ммоль) етил 3-бромпірувату (1.67мл, 1.2екв.) та знебарвлювального деревного вугілля (0.5г) в абсолютному етанолі підігрівали до температури флегми в атмосфері азоту протягом ночі. Було додано ТЕА та реакційну суміш підігрівали до температури флегми протягом інших 7.5 годин. Після охолодження деревне вугілля видаляли фільтрацією та промивали етанолом. Фільтрат концентрували під вакуумом та розбавляли водою (20мл). Потім його екстрагували EtOAc (3x30мл) та поєднані органічні шари промивали солоним розчином та висушували над MgSO_4 .

Випарювання розчинника та рекристалізація з DCM-гексану дало титульну сполуку (1.17г). ^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 10.49 (1H, brs), 7.79 (1H, d), 7.43 (1H, d), 7.43 (1H, d), 7.06 (2H, m), 5.27 (1H, brs), 4.29 (2H, q), 3.58 (2H, m), 3.17 (2H, m), 1.36 (3H, t); MS (ES): 257 (MH^+).

В. Подібним чином, але замінивши гідрохлорид триптаміну відповідно заміщеним триптаміном, одержували наступні сполуки:

етил 9-метокси-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b]індол-5-карбоксилат; ^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 10.36 (1H, brs), 7.80 (1H, d), 7.21 (1H, d), 6.87 (1H, d), 6.75 (1H, dd), 5.28 (1H, brs), 4.27 (2H, q), 3.86 (3H, s), 3.62 (2H, m), 3.14 (2H, t), 1.34 (3H, t); MS (ES): 287 (MH^+);

етил 8-метокси-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбоксилат;

етил 9-фтор-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбоксилат; ^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 10.50 (1H, brs), 7.82 (1H, d), 7.20 (1H, dd), 7.03 (1H, dd),

6.81 (1H, m), 5.30 (1H, brs), 4.27 (2H, q), 3.61 (2H, m), 3.11 (2H, t), 1.34 (3H, t); MS (ES): 275 (MH^+);

етил 9-хлор-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b]індол-5-карбоксилат; ^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 10.56 (1H, brs), 7.82 (1H, d), 7.35 (1H, d), 7.21 (1H, d), 7.14 (1H, dd), 5.34 (1H, brs), 4.26 (2H, q), 3.58 (2H, m), 3.10 (2H, m), 1.34 (1H, t); MS (ES): 290 (MH^+);

етил 8-фтор-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b]індол-5-карбоксилат; ^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 10.51 (1H, brs), 7.79 (1H, d), 7.28 (1H, dd), 6.99 (1H, dd), 6.80 (1H, m), 4.27 (2H, q), 3.59 (2H, m), 3.14 (2H, m), 1.34 (1H, t); MS (ES): 274 (MH^+);

етил 7-метил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b]індол-5-карбоксилат; ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 10.43 (1H, brs), 7.82 (1H, d), 7.27 (1H, m), 6.98 (1H, m), 6.89 (1H, d), 5.29 (1H, brs), 4.27 (2H, q), 3.61 (2H, m), 3.17 (2H, t), 2.51 (3H, s), 1.36 (3H, t); MS (ES): 271 (MH^+);

етиловий складний ефір 9-гідрокси-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 273 (MH^+);

етиловий складний ефір 9-бром-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; ^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 10.37 (1H, s), 7.62 (1H, d), 7.31 (1H, d), 6.96 (2H, m), 5.13 (1H, s), 4.17 (2H, dd), 3.38 (2H, m), 2.90 (2H, m), 1.13 (3H, t); MS (ESI): 335, 337 (MH^+);

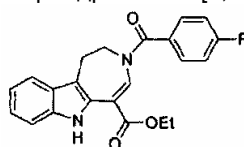
етиловий складний ефір 7-фтор-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 275 (MH^+);

етиловий складний ефір 7-бензилокси-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; та

етиловий складний ефір 10-бензилокси-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b]індол-5-карбонової кислоти та гідрохлорид 4-бензилокситриптаміну.

Приклад 2

Одержання етил 3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-В]індол-5-карбоксилату



А. До розчину етил 1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбоксилату (Приклад 1, 52мг, 0.2ммоль) у DCM додавали 4-фторбензоїл хлорид (36мкл, 0.2ммоль) та TEA (56мкл, 0.4ммоль) та суміш струшували протягом ночі при 20°C. Додавали тризамінову смолу (50мг) та суспензію струшували протягом 2 годин при 20°C. Смолу видаляли фільтрацією через картридж Florisil®. Випарювання розчинника дало сирій продукт, що його очищували тритурацією метанолом для одержання титульної сполуки (28мг): ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 10.31 (1H, brs), 7.79 (1H, s), 7.41 (2H, m), 7.36 (1H, d), 6.90-7.04 (5H, m), 3.99-4.06 (4H, m), 3.06 (2H, t), 1.02 (3H, t); MS (ES): 379 (MH⁺).

В. Способом, подібним до описаного на кроці А, але застосували відповідним чином заміщений етил 1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-*b*] індол-5-карбоксилат у Прикладі 1 В, одержували наступні сполуки:

етиловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-9-гідрокси-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти. ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 10.57 (1H, s), 8.26 (1H, m), 7.83 (1H, d), 7.32-7.16 (5H, m), 6.88 (1H, d), 5.35 (1H, s), 4.28 (2H, q), 3.62 (2H, m), 3.14 (2H, m), 1.35 (3H, t). MS (ES): 395 (MH⁺);

етиловий складний ефір 7-фтор-3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-*b*] індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 397 (MH⁺);

етиловий складний ефір 7-бензилокси-3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 485 (MH⁺); та

етиловий складний ефір 10-бензилокси-3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 485 (MH⁺).

С. Способом, подібним до описаного на кроці А, але замінивши етил 1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-*b*] індол-5-карбоксилат етиловим складним ефіром 10-бензоїлокси-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-*b*] індол-5-карбонової кислоти та 4-фторбензоїл хлорид на 3,4-дифторбензоїл хлорид, одержували наступну сполуку:

етиловий складний ефір 10-бензилокси-3-(3,4-дифторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 503 (MH⁺).

Д. Способом, подібним до описаного на кроці А, але замінивши етил 1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*] індол-5-карбоксилат на 5,6,7,12-тетрагідробензо [2,3] азеіно [4,5-*b*]індол, одержували наступну сполуку:

5,6,7,12-тетрагідро-бензо [2,3]азепіно [4,5-*b*] (6,7-дигідро-12Н-бензо [2,3] азеіно [4,5-*b*] індол-5-іл)-(4-фторфеніл)-метанон. ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 8.31 (1H, s), 7.70 (1H, d), 7.61 (1H, d), 7.44 (1H, d), 7.25-7.32 (2H, m), 7.18 (1H, m), 7.10 (2H, m), 6.99 (1H, m), 6.99 (1H, m), 6.76 (3H, dd), 5.28 (1H, m), 3.63 (1H, m), 3.20 (2H, m). MS (ES): 437 (MH⁺).

Е. Способом, подібним до описаного на кроці А, але замінивши 4-фторбензоїл хлорид на відповідно заміщений хлористий ацил, хлорформат або ізоціанат, одержували наступні сполуки:

етил 3-(4-анізоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-*b*] індол-5-карбоксилат; ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 10.46 (1H, brs), 8.04 (1H, s), 7.45 (1H, d), 7.30 (2H, m), 7.13 (1H, m), 6.98-7.06 (4H, m), 4.12-4.18 (4H,

m), 3.78 (3H, s), 3.20 (2H, m), 1.15 (3H, t); MS (ES): 779 (MH⁺);

етил 3-(4-хлорбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-*b*] індол-5-карбоксилат; ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 10.34 (1H, brs), 7.81 (1H, s), 7.34-7.37 (3H, m), 7.27-7.29 (2H, m), 7.20 (1H, d), 7.05 (1H, m), 6.94 (1H, m), 4.09 (2H, q), 4.08 (2H, t), 3.09 (2H, t), 1.02 (3H, t); MS (ES): 395 (MH⁺);

етил 3-(2,4-дихлорбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно-[4,5-*b*] індол-5-карбоксилат; ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 10.55 (1H, brs), 7.60 (2H, m), 7.42-7.48 (3H, m), 7.23 (1H, m), 7.01-7.08 (1H, m), 6.94 (1H, m), 4.30 (4H, m), 3.34 (2H, m), 1.35 (3H, m) MS (ES): 429 (MH⁺);

етил 3-бензоїл-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-*b*]індол-5-карбоксилат; ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 10.46 (1H, brs), 8.01 (1H, s), 7.50 (2H, m), 7.46 (2H, m), 7.42 (2H, m), 7.34 (1H, m), 7.14 (1H, m), 7.05 (1H, m), 4.19-4.33 (4H, m), 3.22 (2H, t), 1.13 (3H, t); MS (ES): 361 (MH⁺);

етил 3-(2,4-дифторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно-[4,5-*b*]індол-5-карбоксилат; ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 10.49 (1H, brs), 7.79 (1H, s), 7.50 (2H, m), 7.37 (1H, d), 7.19 (1H, m), 7.10 (1H, m), 7.02 (1H, m), 6.93 (1H, m), 4.25 (2H, q), 4.16 (2H, m), 3.24 (2H, t), 1.25 (3H, t); MS (ES): 397 (MH⁺);

етил 3-нікотиноїл-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-*b*] індол-5-карбоксилат; ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 10.46 (1H, br s), 8.80 (2H, m), 7.97 (1H, br s), 7.91 (1H, m), 7.51 (1H, d), 7.42 (2H, m), 7.22 (1H, m), 7.12 (1H, m), 4.25 (4H, m), 3.29 (2H, m), 1.22 (3H, t); MS (ES): 362 (MH⁺);

етил 3-(2-нафтоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-*b*]індол-5-карбоксилат; ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 10.48 (1H, br s), 8.14 (1H, s), 7.66 (4H, m), 7.54 (1H, d), 7.48 (2H, m), 7.39 (2H, m), 7.20 (1H, m), 7.11 (1H, m), 4.23 (4H, m), 3.30 (2H, m), 1.21 (3H, t); MS (ES): 411 (MH⁺);

етил 3-(3-толуоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-*b*] індол-5-карбоксилат; ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 10.53 (1H, br s), 8.11 (1H, s), 7.52 (1H, d), 7.37 (5H, m), 7.20 (1H, m), 7.11 (1H, m), 4.22 (4H, m), 3.26 (2H, m), 2.41 (3H, S), 1.21 (3H, t); MS (ES): 375 (MH⁺);

етил 3-[2,5-біс(трифторметил)]бензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно-[4,5-*b*]індол-5-карбоксилат; ¹H-ЯМР (CDCl₃): ротомери (3:7) δ 10.58 (0.3H, brs), 10.41 (0.7H, s), 8.67 (0.3H, brs), 7.93 (2H, m), 7.55 (1H, d), 7.50 (0.7H, s), 7.34 (1.3H, m), 7.22 (1.7H, m), 7.12 (1H, m), 4.0-4.40 (3.4H, m), 3.85 (0.3H, m), 3.69 (0.3H, m), 3.29 (1.4H, m), 2.99-3.18 (0.6H, m), 1.43 (0.9H, m), 1.06 (2.1H, t); MS (ES): 497 (MH⁺);

етил 3-(4-метоксифеноксикарбоніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно-[4,5-*b*] індол-5-карбоксилат; ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 10.51 (1H, br s), 8.37 (1H, s), 7.45 (1H, m), 7.20 (5H, m), 6.86 (2H, m), 4.31 (2H, m), 4.08 (2H, m), 3.76 (3H, br s), 3.20 (2H, m), 1.32 (3H, m); MS (ES): 407 (MH⁺);

етил 3-(4-дихлорфенілкарбамоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно-[4,5-*b*]індол-5-карбоксилат; ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 10.51 (1H, brs), 8.15 (1H, d), 8.10 (1H, s), 7.46 (1H, d), 7.12-7.35 (4H, m), 7.04 (1H, m), 4.33 (2H, q), 4.04 (2H, t), 3.18 (2H, t), 1.34 (3H, t); MS (ES): 444 (MH⁺);

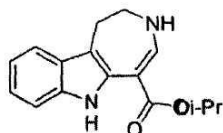
етилловий складний ефір 3-(4-метоксикарбонілбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-*b*] індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 419 (M⁺);

етиловий складний ефір 3-(біфеніл-4-карбоніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти; MS (ES) 437 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(3-хлорбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 395 (MH⁺); та

етиловий складний ефір 3-(4-фторсульфонілбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 443 (MH⁺).

Приклад 3
Одержання ізопропіл 1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол карбоксилату

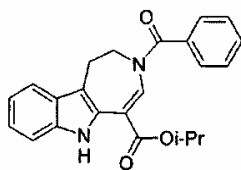


А. Гідрат 3-бромпіровиноградної кислоти (3.34г, 20ммоль) розміщували в колбу та додавали 1,1-дихлорметил метильний ефір (3.7мл, 20ммоль) при 20°C. Суміш підігрівали до 50°C з перемішуванням та за 10 хвилин одержували прозорий розчин. Підігрівання тривало 2 години. Розчинник видаляли під високим вакуумом для одержання 3-бромпіруватний хлорид (6г, 90% чистоти за ¹H ЯМР) та сполуку застосовували без подальшого очищення.

В. До ізопропанолу додавали 3-бромпіруватний хлорид (5г) при -5°C по краплях та розчин перемішували протягом ночі при 20°C. Випарювання розчинника дало 3-бромпіруватний ізопропіл (3.5г), який застосовували на наступному кроці без подальшого очищення.

С. Титульну сполуку одержували способом, подібним до описаного в Прикладі 1А за допомогою 3-бромпіруватного ізопропілу в ізопропанолі; ¹H-ЯМР (ДМСО): δ 10.61 (1H, br s), 7.81 (1H, s), 7.67 (1H, m), 7.28 (2H, m), 6.83 (1H, m), 4.96 (1H, br s), 3.39 (2H, m), 3.27 (1H, m), 2.93 (2H, m), 1.20 (6H, d); MS (ES): 271 (MH⁺).

Приклад 4
Одержання ізопропіл 3-бензоїл-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбоксилату



А. Титульну сполуку одержували способом, подібним до описаного у Прикладі 2А шляхом застосування ізопропілу 1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b]індол-5-карбоксилату (Приклад 3) та бензоїл хлориду: ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 10.48 (1H, br s), 7.98 (1H, s), 7.47 (2H, m), 7.41 (2H, m), 7.40 (2H, m), 7.30 (1H, m), 7.15 (1H, m), 6.99 (1H, m), 5.04 (1H, m), 4.15 (1H, t), 3.2 (2H, d), 1.10 (6H, d); MS (ES): 375 (MH⁺).

В. Подібним чином, але замінивши бензоїлхлорид відповідно заміщенням хлористим ацилом, хлорморматом, ізоціанатом або сульфонілхлоридом, одержували наступні сполуки:

ізопропіл 3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбоксилат; ¹H-

ЯМР (CDCl₃): δ 10.43 (1H, br s), 7.86 (1H, s), 7.50 (2H, m), 7.41 (1H, d), 7.26 (1H, d), 6.98-7.15 (4H, m), 5.02 (1H, m), 4.10 (2H, t), 3.2 (2H, d), 1.09 (6H, m); MS (ES): 393 (MH⁺);

ізопропіл 3-(4-анізоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбоксилат; ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 10.45 (1H, br s), 8.27 (1H, s), 7.17 (1H, d), 7.22 (1H, d), 7.03 (1H, m), 6.90 (4H, m), 6.77 (2H, m), 5.07 (1H, m), 3.99 (2H, m), 3.11 (2H, d), 1.21 (6H, d); MS (ES): 421 (MH⁺);

ізопропіл 3-піперонілоїл-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбоксилат; ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 10.52 (1H, br s), 8.04 (1H, s), 7.48 (1H, d), 7.33 (1H, d), 7.15 (1H, m), 7.08 (3H, m), 6.82 (1H, s), 6.02 (2H, s), 5.17 (1H, m), 4.17 (2H, d), 3.11 (2H, d), 1.20 (6H, d); MS (ES): 419 (MH⁺);

ізопропіл 3-феноксикарбоніл-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбоксилат; ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 10.47 (1H, br s), 8.29 (1H, s), 7.38 (1H, d), 7.23-7.31 (3H, m), 7.16 (1H, d), 7.06 (3H, m), 6.97 (1H, m), 5.10 (1H, m), 4.02 (2H, m), 3.13 (2H, d), 1.24 (6H, d); MS (ES): 391 (MH⁺);

ізопропіл 3-(2,4-дихлорфенілкарбамоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b]індол-5-карбоксилат; ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 10.41 (1H, br s), 8.06 (1H, d), 7.92 (1H, s), 7.31 (1H, d), 7.07-7.21 (4H, m), 6.90 (1H, m), 6.97 (1H, m), 5.07 (1H, m), 3.89 (2H, t), 3.04 (2H, t), 1.18 (6H, d); MS (ES): 458 (MH⁺);

ізопропіл 3-(4-трет-бутилбензолсульфоніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбоксилат; ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 10.52 (1H, brs), 8.43 (1H, d), 7.79 (1H, d), 7.56 (1H, d), 7.40 (1H, d), 7.33 (1H, d), 7.15 (1H, m), 7.05 (1H, m), 5.23 (1H, m), 3.84 (2H, t), 3.00 (2H, t), 1.41 (6H, d), 1.33 (9H, s); MS (ES): 467 (MH⁺);

ізопропіловий складний ефір 3-(4-хлорбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 409 (MH⁺);

ізопропіловий складний ефір 3-фенілкарбамоїл-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 390 (MH⁺);

ізопропіловий складний ефір 3-(4-хлорфенілкарбамоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 424 (MH⁺);

ізопропіловий складний ефір 3-р-толілкарбамоїл-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 404 (MH⁺);

ізопропіловий складний ефір 3-фенілацетил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 389 (MH⁺);

ізопропіловий складний ефір 3-(4-метоксибензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 405 (MH⁺);

3-(4-хлорфеніловий) складний ефір 5-ізопропіловий складний ефір 1,6-дигідро-2H-азепіно[4,5-b] індол-3,5-дикарбонової кислоти; MS (ES): 425 (MH⁺);

5-ізопропіловий складний ефір 3-р-толіловий складний ефір 1,6-дигідро-2H-азепіно [4,5-b] індол-3,5-дикарбонової кислоти MS (ES): 405 (MH⁺);

ізопропіловий складний ефір 3-(4-метоксифенілкарбамоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 420 (MH⁺);

ізопропіловий складний ефір 3-нонаноїл-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 411 (MH⁺);

ізопропіловий складний ефір 3-(2-метоксибензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 405 (MH⁺);

ізопропіловий складний ефір 3-(3-фенілпропіоніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 403 (MH⁺);

ізопропіловий складний ефір 3-(толуол-4-сульфоніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 425 (MH⁺);

ізопропіловий складний ефір 3-(4-хлорбензолсульфоніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 445 (MH⁺);

ізопропіловий складний ефір 3-(4-метоксибензолсульфоніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 441 (MH⁺);

ізопропіловий складний ефір 3-(3,4-диметоксибензолсульфоніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 471 (MH⁺);

ізопропіловий складний ефір 3-(4-трифторметоксибензолсульфоніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 495 (MH⁺);

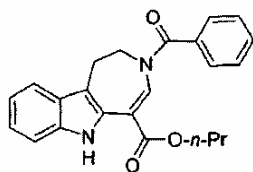
ізопропіловий складний ефір 3-(2,4-дихлорбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 443 (MH⁺);

ізопропіловий складний ефір 3-(3-метоксибензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 405 (MH⁺); та

ізопропіловий складний ефір 3-(бензо[1,3]діоксол-5-карбоніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 419 (MH⁺).

Приклад 5

Одержання N-пропіл 3-бензоїл-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-B]індол-5-карбоксилату



А. Подібним способом, як описано в Прикладі 1А, але застосували 3-бромпіруват n-пропілу та n-пропанол, одержували наступну сполуку:

n-пропіл 1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбоксилат; ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 10.41 (1H, br s), 7.74 (1H, d), 7.35 (1H, s), 7.56 (1H, d), 7.26 (1H, d), 7.09 (1H, m), 5.23 (1H, br s), 4.11 (2H, d), 3.54 (2H, br s), 3.12 (2H, br s), 1.68 (2H, m), 0.95 (3H, t); MS (ES): 271 (MH⁺).

В. Титульну сполуку одержували способом, подібним до описаного у Прикладі 2А, шляхом застосування η-пропіл 1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбоксилату (сполука кроку А) та бензоїлхлориду; ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 10.55 (1H, br s), 8.07 (1H, s), 7.52-7.58 (4H, m), 7.47 (2H, m), 7.33 (1H, d), 7.21 (1H, m), 7.12 (1H, m), 4.23 (2H, t), 4.13 (2H, m), 3.28 (2H, m), 1.56 (2H, m), 1.40 (3H, t); MS (ES): 375 (MH⁺).

С. Подібним чином, але замінивши бензоїлхлорид відповідно заміщеним хлористим ацилом, хлорформатом, ізоціанатом або сульфонілхлоридом, одержували наступні сполуки:

n-пропіл 3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбоксилат; ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 10.54 (1H, brs), 8.00 (1H, s), 7.62 (2H, m), 7.53 (1H, d), 7.38 (1H, d), 7.10-7.24 (4H, m), 4.23 (2H, t), 4.15 (2H, t), 3.28 (2H, t), 1.51 (2H, m), 0.81 (3H, t); MS (ES): 393 (MH⁺);

n-пропіл 3-(3-анізоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбоксилат; ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 10.54 (1H, br s), 8.09 (1H, s), 7.54 (1H, d), 7.36 (2H, m), 7.20 (1H, m), 7.05-7.13 (4H, m), 4.22 (2H, t), 4.12 (2H, t), 3.84 (3H, s), 3.27 (2H, t), 1.67 (2H, m), 0.80 (3H, t); MS (ES): 405 (MH⁺);

n-пропіл 3-піперонілоїл-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбоксилат; ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 10.55 (1H, brs), 8.09 (1H, s), 7.52 (1H, d), 7.38 (1H, d), 7.23 (1H, m), 7.09-7.14 (3H, m), 6.86 (1H, d), 6.05 (2H, s), 4.22 (2H, t), 4.17 (2H, t), 3.26 (2H, t), 1.62 (2H, m), 0.85 (3H, t); MS (ES): 419 (MH⁺);

пропіловий складний ефір 3-(4-хлорбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 409 (MH⁺);

n-пропіловий складний ефір 3-фенілацетил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 389 (MH⁺);

пропіловий складний ефір 3-(2,4-дихлорбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 443 (MH⁺);

пропіловий складний ефір 3-(2-метоксибензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 405 (MH⁺);

пропіловий складний ефір 3-(4-метоксибензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 405 (MH⁺);

3-феніловий складний ефір 5-пропіловий складний ефір 1,6-дигідро-2H-азепіно [4,5-b] індол-3,5-дикарбонової кислоти; MS (ES): 491 (MH⁺);

пропіловий складний ефір 3-(2,4-дихлорфенілкарбамоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 448 (MH⁺);

пропіловий складний ефір 3-(4-метоксибензолсульфоніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 448 (MH⁺);

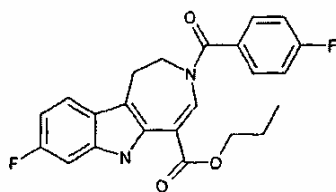
пропіловий складний ефір 3-(4-хлорбензолсульфоніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 448 (MH⁺); та

n-пропіл 3-(3,4-дифторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбоксилат; MS (ES): 411 (MH⁺).

Приклад 6

Одержання n-пропіл 3(4-фторбензоїл)-8-фтор-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-B]індол-5-карбоксилату

107



А. Способом, подібним до описаного в Прикладі 1А, за допомогою 6-фтор-триптамін-НCl та 3-бромпірувату n-пропілу, одержували наступну сполуку:

n-пропіловий складний ефір 8-фтор-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти MS (ESI): 289 (MH⁺).

В. Способом, подібним до описаного в Прикладі 2А, але замінивши етил 1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбоксилат n-пропіловим складним ефіром 8-фтор-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти (сполука на кроці А) та застосовуючи відповідний хлористий ацил, одержували наступні сполуки:

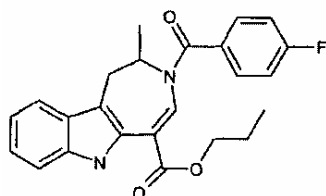
n-пропіл 3-(4-фторбензоїл)-8-фтор-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b]індол-5-карбоксилат; MS (ES): 411 (MH⁺);

n-пропіл 3-(4-метоксибензоїл)-8-фтор-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбоксилат; MS (ESI): 423 (MH⁺); та

n-пропіл 3-(4-хлорбензоїл)-8-фтор-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b]індол-5-карбоксилат; MS (ESI): 427 (MH⁺).

Приклад 7

Одержання n-пропіл 3(4-фторбензоїл)-2-метил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-B]індол-5-карбоксилату



А. n-Пропіловий складний ефір 2-метил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b]індол-5-карбонової кислоти готували способом, описаним у Прикладі 1А, застосовуючи α-метилтриптамін та 3-бромпіруват n-пропілу; MS (ESI): 285 (MH⁺).

В. Титульну сполуку одержували способом, подібним до описаного в Прикладі 2А, шляхом застосування n-пропілового складного ефіру 2-метил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти (сполука кроку А) та 4-фторбензил хлориду; MS (ES): 407 (MH⁺). Рацемічний зразок піддавали хіральному відділенню, застосовуючи колонку 110мм x 250мм Chiralcel OD та 10% iPrOH/гексанову ізократичну рухому фазу для одержання двох ізомерів.

С. Подібним чином, як описано вище, але замінивши 4-фторбензоїл хлорид відповідно заміщеним бензоїлхлоридом, одержували наступні сполуки:

n-пропіл 3-(3,4-дифторбензоїл)-2-метил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b]індол-5-карбоксилат; MS (ES): 425 (MH⁺);

86957

108

n-пропіл 3-(4-хлорбензоїл)-2-метил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b]індол-5-карбоксилат; MS (ES): 423 (MH⁺);

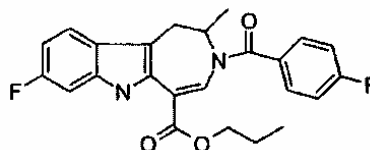
n-пропіл 3-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b]індол-5-карбоксилат; MS (ESI): 419 (MH⁺),

n-пропіл 2-метил-3-(2-толуоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b]індол-5-карбоксилат; MS (ESI): 403 (MH⁺); та

n-пропіл 3-[2,5-біс(трифторметил)бензоїл]-2-метил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b]індол-5-карбоксилат; MS (ESI): 525 (MH⁺).

Приклад 8

Одержання N-пропіл 3(4-фторбензоїл)-2-метил-8-фтор-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-B]індол-5-карбоксилату



А. 6-Фтор-3-(2-нітропропеніл)-1H-індол готували поєднанням 6-фторіндол-3-карбоксальдегіду (485мг, 2.97ммоль), нітроетану (6.0мл), та ацетату амонію (250мг, 3.27ммоль). Реакційний розчин нагрівали з обернутим холодильником протягом 2 годин. Реакційний розчин розбавляли EtOAc (100мл), промивали H₂O (50мл x 2), розділяли на частини, висушували над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували під зниженим тиском для одержання 560мг (вихід 86%) 6-фтор-3-(2-нітропропеніл)-1H-індол; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 11.03 (1H, br s), 8.41 (1H, s), 7.63 (1H, dd), 7.50 (1H, s), 7.06 (1H, dd), 6.92 (1H, t), 2.44 (3H, s); TLC (SiO₂ платівка, 100% DCM) R_f = 0,7.

В. α-Метил-6-фтортриптамін одержували шляхом додавання по краплях безводного ТГФ розчину 6-фтор-3-(2-нітропропеніл)-1H-індолу (560мг, 2.54ммоль) до перемішаної суміші LiAlH₄ (480мг, 12.7ммоль) у ТГФ (40мл) при 0°C. Реакційну суспензію перемішували в атмосфері N₂ від 0°C до кімнатної температури більше 3.5 годин. Потім реакційний розчин було знову охолоджено до 0°C перед додаванням H₂O по краплях для того, щоб погасити надлишок LiAlH₄. Реакційну суспензію було профільтровано через целітну прокладку для видалення солей Al. Фільтрат концентрували під зниженим тиском, розбавляли EtOAc (200мл), промивали NaCl (50мл x 2), висушували над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували під зниженим тиском для одержання 450мг α-метил-6-фтортриптаміну у вигляді в'язкої олії; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8.30 (1H, br s), 7.52 (1H, m), 6.98-7.04 (2H, m), 6.87 (1H, t), 3.29 (1H, m), 2.87 (1H, dd), 2.64 (1H, q), 1.25 (3H, d); MS (ESI): 193 (MH⁺); TLC (SiO₂ платівка, 100% DCM) R_f = 0.1.

С. n-Пропіловий складний ефір 2-метил-8-фтор-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти одержували способом, подібним до описаного в Прикладі 1А шляхом застосування α-метил-6-фтортриптаміну та 3-бромпіруват n-пропілу; MS (ESI): 303 (MH⁺).

Д. Титульну сполуку одержували способом, подібним до описаного в Прикладі 2А, шляхом застосування n-пропілового складного ефіру 2-

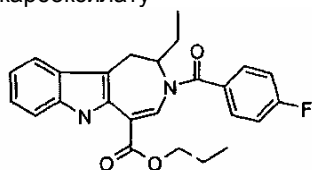
метил-8-фтор-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти та 4-фторбензоїл хлориду; ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 10.47 (1H, s), 7.96 (1H, s), 7.61-7.65 (2H, m), 7.41 (1H, m), 7.17 (2H, t), 7.05 (1H, dd), 6.90 (1H, t), 5.63 (1H, m), 4.17 (2H, m), 4.05 (2H, m), 3.38 (1H, dd), 3.07 (1H, dd), 1.55 (2H, m), 1.07 (3H, d), 0.77 (3H, t); MS (ES): 425 (MH^+).

Е. Способом, подібним до описаних у кроках А-Д, але замінивши 4-фторбензоїл хлорид на 3,4-дифторбензоїл хлорид на кроці Д, одержували наступну сполуку:

п-пропіл 3(3,4-дифторбензоїл)-2-етил-8-фтор-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбоксилат; MS (ESI): 427 (MH^+).

Приклад 9

Одержання N-пропіл-3(4-фторбензоїл)-2-етил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбоксилату



А. α -Етил триптамін одержували способом, подібним до описаного на кроках А та В Прикладу 8, шляхом заміни нітроетану 1-нітропропаном на кроці А; MS (ESI): 207 (MH^+).

В. п-Пропіловий складний ефір 2-етил 1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти одержували способом, подібним до описаного в Прикладі 1А, але замінивши гідрохлорид триптаміну на α -етил триптамін та етил 3-бромпіруват на п-пропіл 3-бромпіруват; MS (ESI): 303 (MH^+).

С. Титульну сполуку одержували способом, подібним до описаного в Прикладі 2А, але замінивши етил 1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбоксилат на п-пропіловий складний ефір 2-етил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти; MS (ESI): 421 (MH^+). Рацемічний зразок було піддано хіральній хроматографії, застосовуючи 10мм x 250мм колонку Chiralcel OD та рухому фазу 10% iPrOH/гексану для одержання двох ізомерів.

Д. Способом, подібним до описаного вище на кроці С, але замінивши 4-фторбензоїл хлорид на відповідно заміщений бензоїл хлорид, одержували наступні сполуки:

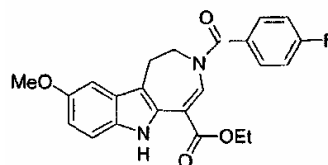
п-пропіл 3(3,4-дифторбензоїл)-2-етил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b]індол-5-карбоксилат; MS (ESI): 439 (MH^+);

п-пропіл 3(4-хлорбензоїл)-2-етил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбоксилат; MS (ESI): 437 (MH^+); та

п-пропіл 3(4-метоксибензоїл)-2-етил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b]; MS (ESI): 433 (MH^+).

Приклад 10

Одержання етил 3(4-фторбензоїл)-9-метокси-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбоксилату



А. Титульну сполуку одержували способом, подібним до описаного в Прикладі 2А, застосовуючи етил 9-метокси-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b]індол-5-карбоксилат та 4-фторбензоїл хлорид; ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 10.42 (1H, br s), 7.98 (1H, s), 7.62 (2H, m), 7.28 (1H, m), 7.16 (2H, m), 6.93 (1H, d), 6.88 (1H, dd), 4.24 (4H, m), 3.88 (3H, s), 3.23 (2H, m), 1.23 (3H, t); MS (ES): 409 (MH^+).

В. Подібним чином, але замінивши 4-фторбензоїл хлорид на відповідно заміщений хлористий ацил, хлорформат або ізоціанат, одержували наступні сполуки:

етил 9-метокси-3-піперонілоїл-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b]індол-5-карбоксилат; ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 10.43 (1H, brs), 8.06 (1H, s), 7.27 (2H, m), 7.12 (2H, m), 6.93 (1H, d), 6.86 (2H, m), 6.01 (2H, s), 4.25 (2H, q), 4.21 (2H, t), 3.88 (3H, s), 3.21 (2H, m), 1.26 (3H, t); MS (ES): 435 (MH^+);

етил 3-(2,4-дихлорбензоїл)-9-метокси-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти;

етил 3-бензоїл-9-метокси-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбоксилат; MS (ES): 390 (MH^+);

етил 3-(4-хлорбензоїл)-9-метокси-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 390 (MH^+);

етил 3-ацетил-9-метокси-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 329 (MH^+);

етил 9-метокси-3-(2-метоксибензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 421 (MH^+);

етил 9-метокси-3-(3-метоксибензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 421 (MH^+);

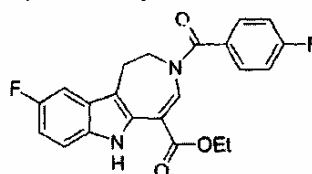
етил 9-метокси-3-(4-метоксибензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 421 (MH^+);

5-етил 3-фенільний складний ефір 9-метокси-1,6-дигідро-2H-азепіно [4,5-b]індол-3,5-дикарбонової кислоти; MS (ES): 407 (MH^+); та

етил 3-(2,4-дихлорфенілкарбамоїл)-9-метокси-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 474 (MH^+).

Приклад 11

Одержання етил 9-фтор-3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбоксилату



А. Титульну сполуку одержували способом, подібним до описаного в Прикладі 2, застосовуючи етил 9-фтор-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-*b*]індол-5-карбоксилат та 4-фторбензоїл хлориду; ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 10.57 (1H, br s), 8.04 (1H, s), 7.62 (2H, dd), 7.29 (1H, m), 7.16 (3H, m), 6.95 (1H, m), 4.24 (4H, m), 3.20 (2H, m), 1.22 (3H, t); MS (ES): 397 (MH^+).

В. Подібним чином, але замінивши 4-фторбензил хлорид відповідно заміщеним хлористим ацилом, хлорформатом або ізоціанатом, одержали наступні сполуки:

етил 9-фтор-3-(4-толуол)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-*b*]індол-5-карбоксилат; ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 10.57 (1H, br s), 8.14 (1H, s), 7.49 (2H, d), 7.27 (3H, m), 7.15 (1H, dd), 6.93 (1H, m), 4.23 (4H, m), 3.19 (2H, m), 2.43 (3H, s), 1.22 (3H); MS (ES): 393 (MH^+),

етилівий складний ефір 3-бензоїл-9-фтор-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 379 (MH^+);

етилівий складний ефір 9-фтор-3-(3-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 397 (MH^+);

етилівий складний ефір 3-(2,3-дифторбензоїл)-9-фтор-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 415 (MH^+);

етилівий складний ефір 3-(2,4-дифторбензоїл)-9-фтор-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 415 (MH^+);

етилівий складний ефір 3-(2,5-дифторбензоїл)-9-фтор-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 415 (MH^+);

етилівий складний ефір 3-(3,4-дифторбензоїл)-9-фтор-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 415 (MH^+);

етилівий складний ефір 3-(3,5-дифторбензоїл)-9-фтор-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 415 (MH^+);

етилівий складний ефір 3-(4-хлорбензоїл)-9-фтор-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 413 (MH^+);

етилівий складний ефір 3-(2,4-дихлорбензоїл)-9-фтор-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 447 (MH^+);

етилівий складний ефір 9-фтор-3-(3-метоксибензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 409 (MH^+);

етилівий складний ефір 9-фтор-3-(4-метоксибензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 409 (MH^+);

етилівий складний ефір 3-бензо[1,3]діоксол-5-карбоніл)-9-фтор-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 423 (MH^+);

етилівий складний ефір 9-фтор-3-(піридин-3-карбоніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 380 (MH^+);

етилівий складний ефір 9-фтор-3-(піридин-4-карбоніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 380 (MH^+);

етилівий складний ефір 9-фтор-3-(4-фторсульфоніл-бензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 461 (MH^+);

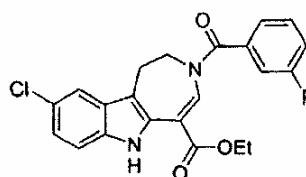
етилівий складний ефір 9-фтор-3-(4-нітробензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 424 (MH^+);

5-етилівий складний ефір 9-фтор-1,6-дигідро-2H-азепіно [4,5-*b*]індол-3,5-дикарбонової кислоти; 3-феніловий складний ефір; MS (ES): 395 (MH^+); та

етилівий складний ефір 3-(2,4-дихлорфенілкарбамоїл)-9-фтор-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 463 (MH^+).

Приклад 12

Одержання етил 9-хлор-3-(3-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбоксилату



А. Титульну сполуку одержували способом, подібним до описаного в Прикладі 2А шляхом застосування етил 9-хлор-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-*b*]індол-5-карбоксилату та 3-фторбензоїл хлориду; ^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 10.61 (1H, br s), 8.07 (1H, s), 7.46 (2H, m), 7.28 (4H, m), 7.14 (1H, dd), 4.25 (2H, q), 4.19 (2H, t), 3.21 (2H, t), 1.22 (3H, t); MS (ES): 413 (MH^+).

В. Подібним чином, але замінивши 3-фторбензоїл хлорид відповідно заміщеним хлористим ацилом, хлор форматом або ізоціанатом, одержували наступні сполуки:

етил 9-хлор-3-(4-хлорбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-*b*]індол-5-карбоксилат; ^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 10.52 (1H, br s), 8.04 (1H, s), 7.55 (2H, m), 7.46 (3H, m), 7.29 (1H, d), 7.14 (1H, dd), 4.26 (2H, q), 4.19 (2H, t), 3.21 (2H, t), 1.23 (3H, t); MS (ES): 429 (MH^+);

етил 9-хлор-3-(2-анізоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-*b*]індол-5-карбоксилат; ^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 10.56 (1H, br s), 8.05 (1H, br s), 7.48 (2H, m), 7. (1H, dd), 7.26 (1H, d), 7.10 (2H, m), 6.98 (1H, d), 4.21 (2H, br s), 3.90 (2H, br s), 3.24 (brs), 1.21 (3H, br s); MS (ES): 425 (MH^+);

етил 9-хлор-3-(2,5-дифторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-*b*]індол-5-карбоксилат; MS (ES): 431 (MH^+);

етилівий складний ефір 3-бензоїл-9-хлор-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 395 (MH^+);

етилівий складний ефір 9-хлор-3-(2,3-дифторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 431 (MH^+);

етилівий складний ефір 9-хлор-3-(2,4-дифторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 431 (MH^+);

етилівий складний ефір 9-хлор-3-(2,6-дифторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 431 (MH^+);

етиловий складний ефір 9-хлор-3-(3,4-дифторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 431 (MH⁺);
етиловий складний ефір 9-хлор-3-(3,5-дифторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 431 (MH⁺);

етиловий складний ефір 9-хлор-3-(2,4-дихлорбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 463 (MH⁺);

етиловий складний ефір 9-хлор-3-(3-метоксибензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 425 (MH⁺);

етиловий складний ефір 9-хлор-3-(4-метоксибензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 425 (MH⁺);

етиловий складний ефір 9-хлор-3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 413 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(бензо[1,3]діоксол-5-карбоніл)-9-хлор-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 439 (MH⁺);

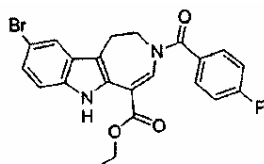
5-етиловий складний ефір 9-хлор-1,6-дигідро-2H-азепіно [4,5-b]індол-3,5-дикарбонової кислоти; 3-феніловий складний ефір; MS (ES): 410 (MH⁺);

етиловий складний ефір 9-хлор-3-(2,4-дихлорфенілкарбамоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 478 (MH⁺); та

етиловий складний ефір 9-хлор-3-(2-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 413 (MH⁺).

Приклад 13

Одержання етилового складного ефіру 9-бром-3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-B]індол-5-карбонової кислоти



А. Титульну сполуку одержували способом, подібним до описаного в Прикладі 2А, шляхом застосування етилового складного ефіру 9-бром-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b]індол-5-карбонової кислоти та 4-фторбензоїл хлориду: ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 10.56 (1H, s), 7.98 (1H, s), 7.56 (3H, m), 7.19 (1H, m), 7.09 (2H, m), 4.17 (4H, m), 3.13 (2H, m), 1.13 (3H, t). MS (ESI): 457, 459 (MH⁺).

В. Подібним чином, але замінивши 4-фторбензоїл хлорид відповідним бензоїл хлоридом, одержували наступні сполуки:

етиловий складний ефір 9-бром-3-(3-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ESI): 457, 459 (MH⁺);

етиловий складний ефір 9-бром-3-(2-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ESI): 457, 459 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-бензоїл-9-бром-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ESI): 439, 441 (iH⁺);

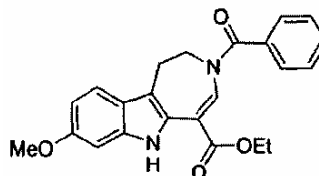
етиловий складний ефір 9-бром-3-(4-хлорбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b]ін-

дол-5-карбонової кислоти; MS (ESI): 473, 475 (MH⁺); та

етиловий складний ефір 9-бром-3-(3-хлорбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ESI): 473, 475 (MH⁺).

Приклад 14

Одержання етил 3-бензоїл-8-метокси-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-B]індол-5-карбоксилату



А. Титульну сполуку одержували способом, подібним до описаного в Прикладі 2А, застосовуючи етил 8-метокси-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b]індол-5-карбоксилат та бензоїл хлорид; ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 10.41 (1H, br s), 7.98 (1H, s), 7.56 (2H, m), 7.52 (1H, m), 7.46 (2H, m), 7.39 (1H, d), 6.86 (1H, d), 6.79 (1H, dd), 4.22 (2H, q), 4.19 (2H, t), 3.86 (3H, s), 3.23 (2H, t), 1.20 (3H, t); MS (ES): 391 (MH⁺).

В. Способом, подібним до описаного вище, але замінивши бензоїл хлорид відповідно заміщеним хлористим ацилом, хлорформатом та ізоціанатом, одержували наступні сполуки:

етил 3-бензоїл-8-метокси-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b]індол-5-карбоксилат; ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 10.40 (1H, br s), 7.90 (1H, s), 7.61 (2H, m), 7.40 (1H, d), 7.15 (2H, m), 6.86 (1H, d), 6.79 (dd), 4.25 (2H, q), 4.19 (2H, t), 3.86 (3H, s), 3.23 (2H, t), 1.23 (3H, t); MS (ES): 408 (MH⁺).

етил 8-метокси-3-(2,3,4-трифторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбоксилат; ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 10.35 (1H, br s), 7.38 (1H, d), 7.26 (2H, m), 7.12 (1H, m), 7.15 (1H, m), 6.85 (1H, d), 6.79 (1H, dd), 4.25 (2H, m), 4.19 (2H, t), 3.86 (3H, s), 3.23 (2H, t), 1.23 (3H, t); MS (ES): 444 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(2,4-дифторбензоїл)-8-метокси-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 427 (MH⁺);

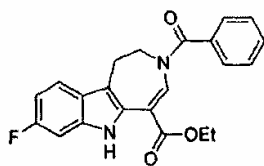
етиловий складний ефір 3-(бензо[1,3]діоксол-5-карбоніл)-8-метокси-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 435 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(2,4-дихлорфенілкарбамоїл)-8-метокси-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 474 (MH⁺); та

5-етиловий складний ефір 8-метокси-1,6-дигідро-2H-азепіно [4,5-b]індол-3,5-дикарбонової кислоти; 3-феніловий складний ефір; MS (ES): 407 (MH⁺).

Приклад 15

Одержання етил 8-фтор-3-бензоїл-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-B]індол-5-карбоксилату



А. Титульну сполуку одержували способом, подібним до описаного в Прикладі 2А, застосовуючи етил 8-фтор-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-б] індол-5-карбоксилат та бензоїл хлорид; ^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 10.57 (1H, br s), 8.05 (1H, s), 7.55 (3H, m), 7.45 (3H, m), 7.05 (1H, dd), 6.87 (1H, m), 4.22 (4H, m), 3.24 (2H, t), 1.2 (3H, t); MS (ES): 379 (MH^+).

В. Подібним чином, але замінивши бензоїл хлорид відповідно заміщеним хлористим ацилом, хлорформатом або ізоціанатом, одержували наступні сполуки:

етил 8-фтор-3-(3-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-б]індол-5-карбоксилат; ^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 10.56 (1H, br s), 7.99 (1H, s), 7.44 (2H, m), 7.32 (2H, m), 7.24 (1H, m), 7.04 (1H, dd), 6.88 (1H, m), 4.25 (2H, q), 4.19 (2H, t), 3.24 (2H, m), 1.23 (3H, t); MS (ES): 397 (MH^+);

етил 8-фтор-3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-б] індол-5-карбоксилат; ^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 10.46 (1H, br s), 7.97 (1H, s), 7.62 (2H, m), 7.43 (1H, m), 7.17 (2H, m), 7.05 (1H, dd), 6.88 (1H, m), 4.25 (2H, q), 4.21 (2H, t), 3.24 (2H, t), 1.25 (3H, t); MS (ES): 396 (MH^+);

етил 3-(3,4-дифторбензоїл)-8-фтор-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-б] індол-5-карбоксилат; ^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 10.55 (1H, br s), 7.93 (1H, s), 7.46 (2H, m), 7.35 (1H, m), 7.25 (1H, m), 7.05 (1H, dd), 6.88 (1H, m), 4.28 (2H, q), 4.19 (2H, t), 3.24 (2H, t), 1.25 (3H, t); MS (ES): 415 (MH^+);

етил 3-(4-анізоїл)-8-фтор-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-б] індол-5-карбоксилат; ^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 10.58 (1H, br s), 8.07 (1H, s), 7.59 (2H, m), 7.41 (1H, m), 7.05 (1H, dd), 6.96 (2H, m), 6.87 (1H, m), 4.26 (2H, q), 4.21 (2H, t), 3.88 (3H, s), 3.23 (2H, t), 1.24 (3H, t); MS (ES): 409 (MH^+);

етил 8-фтор-3-піперонілоїл-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-б] індол-5-карбоксилат; ^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 10.57 (1H, brs), 8.06 (1H, s), 7.4 (1H, dd), 7.10 (2H, m), 7.04 (1H, dd), 6.87 (2H, m), 6.06 (2H, s), 4.27 (2H, q), 4.19 (2H, t), 3.22 (2H, t), 1.26 (3H, t); MS (ES): 422 (MH^+);

етил 3-(2,4-дихлорфенілкарбамоїл)-8-фтор-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-б] індол-5-карбоксилат; ^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 10.60 (1H, br s), 8.21 (1H, d), 8.13 (1H, s), 7.42 (2H, m), 7.27 (1H, m), 7.05 (1H, d), 6.87 (1H, m), 4.39 (2H, q), 4.1 (2H, m), 3.22 (2H, m), 1.41 (3H, t) MS (ES): 462 (MH^+);

етиловий складний ефір 3-ацетил-8-фтор-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-б] індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 317 (MH^+);

етиловий складний ефір 3-(2-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-б] індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 397 (MH^+);

етиловий складний ефір 3-(2,3-дифторбензоїл)-8-фтор-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-б] індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 415 (MH^+);

етиловий складний ефір 3-(2,5-дифторбензоїл)-8-фтор-1,2,3,6-тетрагідроазепіно

[4,5-б] індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 415 (MH^+);

етиловий складний ефір 3-(2,6-дифторбензоїл)-8-фтор-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-б] індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 415 (MH^+);

етиловий складний ефір 3-(3,5-дифторбензоїл)-8-фтор-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-б] індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 415 (MH^+);

етиловий складний ефір 3-(4-хлорбензоїл)-8-фтор-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-б] індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 413 (MH^+);

етиловий складний ефір 3-(2,4-дихлорбензоїл)-8-фтор-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-б] індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 447 (MH^+);

етиловий складний ефір 8-фтор-3-(2-метоксibenзоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-б] індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 409 (MH^+);

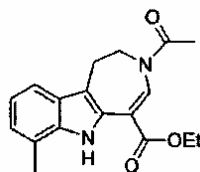
етиловий складний ефір 8-фтор-3-(3-метоксibenзоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-б] індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 409 (MH^+);

етиловий складний ефір 3-(2,4-дифторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-б] індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 415 (MH^+);

5-етиловий складний ефір 8-фтор-1,6-дигідро-2Н-азепіно [4,5-б] індол-3,5-дикарбонової кислоти; 3-феніловий складний ефір; MS (ES): 395 (MH^+).

Приклад 16

Одержання етил 3-ацетил-7-метил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-В]індол-5-карбоксилату



А. Титульну сполуку одержували способом, подібним до описаного в Прикладі 2А, застосовуючи етил 7-метил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-б] індол-5-карбоксилат та ацетилхлорид; ^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 10.50 (1H, br s), 8.12 (1H, brs), 7.36 (1H, d), 7.01 (2H, m), 4.39 (2H, q), 4.01 (2H, m), 3.16 (2H, m), 2.53 (3H, s), 2.39 (3H, s), 1.43 (3H, t); MS (ES): 313 (MH^+).

В. Подібним чином, але замінивши ацетилхлорид відповідно заміщеним хлористим ацилом, хлорформатом та ізоціанатом, одержували наступні сполуки:

етил 3-(4-фторбензоїл)-7-метил-3-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-б] індол-5-карбоксилат; ^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 10.49 (1H, brs), 8.01 (1H, s), 7.61 (2H, m), 7.38 (1H, d), 7.16 (2H, m), 7.02 (2H, m), 4.27 (2H, q), 4.21 (2H, t), 3.27 (2H, t), 2.53 (3H, s), 1.26 (3H, t); MS (ES): 392 (MH^+);

етиловий складний ефір 3-бензоїл-7-метил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-б] індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 375 (MH^+);

етиловий складний ефір 3-(2-фторбензоїл)-7-метил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-б] індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 393 (MH^+);

етиловий складний ефір 3-(3-фторбензоїл)-7-метил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-б] індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 393 (MH^+);

етиловий складний ефір 3-(2,3-дифторбензоїл)-7-метил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 411 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(2,4-дифторбензоїл)-7-метил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 411 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(2,5-дифторбензоїл)-7-метил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 411 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(2,6-дифторбензоїл)-7-метил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 411 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(3,4-дифторбензоїл)-7-метил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 411 (MH⁺);

етиловий складний ефір 2-(3,5-дихлорбензоїл)-7-метил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 411 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(4-хлорбензоїл)-7-метил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 409 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(2,4-дихлорбензоїл)-7-метил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 443 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(2-метоксибензоїл)-7-метил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 405 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(3-метоксибензоїл)-7-метил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 405 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(4-метоксибензоїл)-7-метил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 405 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(бензо[1,3] діоксол-5-карбоніл)-7-метил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 419 (MH⁺);

етиловий складний ефір 7-метил-3-(4-нітробензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 420 (MH⁺);

етиловий складний ефір 7-метил-3-(4-метил-3-нітробензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 434 (MH⁺);

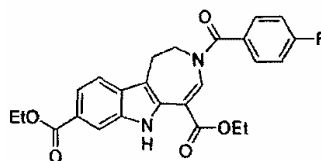
етиловий складний ефір 3-(4-метоксикарбоніл-бензоїл)-7-метил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 433 (MH⁺);

5-етиловий складний ефір 7-метил-1,6-дигідро-2Н-азепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти; 3-феніловий складний ефір; MS (ES): 391 (MH⁺); та

етиловий складний ефір 3-(2,4-дихлорфенілкарбамоїл)-7-метил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 458 (MH⁺).

Приклад 17

Одержання діетил 3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-B]індол-5,8-карбоксилат



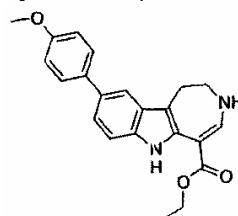
А. Суспензія метил 3-форміл-6-індолкарбоксилат (10г, 49.2ммоль) та ацетату амонію (2г) у нітрометані (50мл) підігрівали до температури флегми протягом 1 години. Після охолодження тверду речовину було зібрано фільтрацією та промито метанолом, а тоді висушено під високим вакуумом для одержання метил 3-(2'-нітровініл)-6-карбоксилату (11.2г). Весь матеріал було тоді піддано гідрогенуванню в етанолі (100мл) за наявності 5% Pd/C (2г) при 40 psi водню протягом 2 годин. Каталізатор тоді було видалено фільтрацією та промито етанолом. Випарювання розчинника під високим вакуумом дало метил триптамін-6-карбоксилат (7.76г), що застосовувався на наступному кроці без подальшого очищення.

В. Діетил 1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5,8-дикарбоксилат був продуктом трансестерифікації способу, подібного до описаного в Прикладі 1А, але в якому гідрохлорид триптаміну було замінено метил триптамін-6-карбоксилатом.

С. Титульну сполуку одержували способом, подібним до описаного в Прикладі 2А, застосовуючи діетил 1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5,8-дикарбоксилат та 4-фторбензоїл хлорид; ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 10.78 (1H, br s), 8.13 (2H, m), 7.81 (1H, m), 7.63 (2H, m), 7.53 (1H, d), 7.17 (2H, m), 4.39 (2H, q), 4.26 (4H, m), 3.28 (2H, t), 1.42 (3H, t), 1.23 (3H, t); MS (ES): 451 (MH⁺).

Приклад 18

Одержання етилового складного ефіру 9-(4-метоксифеніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-B]індол-5-карбонової кислоти



А. До перемішаного розчину етилового складного ефіру 9-бром-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти (0.20г, 0.60ммоль), (о-толіл)₃P (0.19г, 0.6ммоль) та 4-метоксифенілборної кислоти (0.23г, 1.5ммоль) у DME/EtOH (1:1, 12мл) додавали 2.1мл розчину 1M Na₂CO₃ та Pd (OAc)₂ (27мг) при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш підігрівали при 80°C в атмосфері N₂ протягом 1 години та відстежували LC-MS. Розчин розбавляли DCM (20мл) та промивали солоним розчином. Водяну фазу екстрагували DCM (20мл) двічі Комбіновану органічну фазу тоді висушували над Na₂SO₄ та концентрували. Сирий продукт очищували флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи EtOAc-гексаном (0-30%) для одержання титульної сполуки (0.136г) у вигляді світло-жовтої твердої речовини; ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 10.41 (1H, s), 7.73 (1H, d), 7.50 (3H, m), 7.29 (1H, d), 7.21 (1H, d), 6.90 (2H, m),

5.23 (1H, s), 4.20 (2H, dd), 3.76 (3H, s), 3.55 (2H, m), 3.12 (2H, m), 1.26 (3H, t); MS (ESI): 363 (MH⁺)

В. Способом, подібним до описаного в Прикладі 2А, але замінивши етил 1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-б] індол-5-карбоксилат етиловим складним ефіром 9-(4-метоксифеніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-б] індол-5-карбонової кислоти, одержували наступну сполуку:

етиловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-9-(4-метоксифеніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-б] індол-5-карбонової кислоти; ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 10.46 (1H, s), 8.06 (2H, m), 7.55 (4H, m), 7.08 (4H, m), 6.92 (2H, m), 4.18 (4H, m), 3.79 (3H, s), 3.23 (2H, m), 1.18 (3H, t); MS (ESI): 485 (MH⁺).

С. Способом, подібним до описаного в кроці В, але замінивши 4-фторбензоїл хлорид відповідно заміщенням бензоїл хлоридом, одержували наступні сполуки:

етиловий складний ефір 3-(3-фторбензоїл)-9-(4-метоксифеніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-б] індол-5-карбонової кислоти; MS (ESI): 485 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(2-фторбензоїл)-9-(4-метоксифеніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-б] індол-5-карбонової кислоти; MS (ESI): 485 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-бензоїл-9-(4-метоксифеніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-б] індол-5-карбонової кислоти; MS (ESI): 467 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(4-метоксибензоїл)-9-(4-метоксифеніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-б] індол-5-карбонової кислоти; MS (ESI): 497 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(4-хлорбензоїл)-9-(4-метоксифеніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-б] індол-5-карбонової кислоти; MS (ESI): 501 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(3-хлорбензоїл)-9-(4-метоксифеніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-б] індол-5-карбонової кислоти; MS (ESI): 501 (MH⁺); та

етиловий складний ефір 3-ацетил-9-(4-метоксифеніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-б] індол-5-карбонової кислоти; MS (ESI): 405 (MH⁺).

Д. Способом, подібним до кроку А, але замінивши 4-метоксифенілборну кислоту 3-метоксифенілборною кислотою, одержували наступну сполуку:

етиловий складний ефір 9-(3-метоксифеніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-б] індол-5-карбонової кислоти; MS (ESI): 363 (MH⁺).

Е. Способом, подібним до описаного в Прикладі 2А, але замінивши етил 1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-б] індол-5-карбоксилат етиловим складним ефіром 9-(3-метоксифеніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-б] індол-5-карбонової кислоти, одержували наступну сполуку:

етиловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-9-(3-метоксифеніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-б] індол-5-карбонової кислоти; ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 10.52 (1H, s), 7.97 (1H, s), 7.65 (1H, s), 7.57 (2H, m), 7.38 (2H, m), 7.11 (3H, m), 6.80 (1H, m), 4.18 (4H, m), 3.82 (3H, s), 3.24 (2H, m), 1.18 (3H, t); MS (ESI): 485 (MH⁺).

Ф. Способом, подібним до описаного в кроці Е, але замінивши 4-фторбензоїл хлорид відповідно заміщенням бензоїл хлоридом, одержували наступні сполуки:

етиловий складний ефір 3-(3-фторбензоїл)-9-(3-метоксифеніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-б] індол-5-карбонової кислоти; MS (ESI): 485 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(2-фторбензоїл)-9-(3-метоксифеніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-б] індол-5-карбонової кислоти; MS (ESI): 485 (MH⁺); та

етиловий складний ефір 3-ацетил-9-(3-метоксифеніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-б] індол-5-карбонової кислоти; MS (ESI): 405 (MH⁺).

Г. Способом, подібним до кроку А, але замінивши 4-метоксифенілборну кислоту 2-метоксифенілборною кислотою, одержували наступну сполуку:

етиловий складний ефір 9-(2-метоксифеніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-б] індол-5-карбонової кислоти; MS (ESI): 363 (MH⁺).

Н. Способом, подібним до описаного в Прикладі 2А, але замінивши етил 1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-б] індол-5-карбоксилат етиловим складним ефіром 9-(2-метоксифеніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-б] індол-5-карбонової кислоти, одержували наступну сполуку:

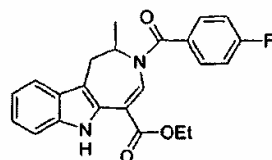
етиловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-9-(2-метоксифеніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-б] індол-5-карбонової кислоти; ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 10.49 (1H, s), 7.97 (1H, s), 7.59 (3H, m), 7.36 (3H, m), 7.27 (1H, m), 7.12 (2H, m), 6.98 (2H, m), 4.20 (4H, m), 3.78 (3H, s), 3.34 (2H, m), 1.20 (3H, t); MS (ESI): 485 (MH⁺).

І. Способом, подібним до описаного в кроці Н, але замінивши 4-фторбензоїлфеніл ацетилхлоридом, одержували наступну сполуку:

етиловий складний ефір 3-ацетил-9-(2-метоксифеніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-б] індол-5-карбонової кислоти; MS (ESI): 405 (MH⁺).

Приклад 19

Одержання етил 3-(4-фторбензоїл)-2-метил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-б]індол-5-карбоксилату



А. Етил 2-метил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-б] індол-5-карбоксилат одержували способом, подібним до описаного в Прикладі 1А, замінивши гідрохлорид триптаміну гідрохлоридом 2-метилтриптаміну.

В. Титульну сполуку одержували способом, подібним до описаного в Прикладі 2А, шляхом застосування етил 2-метил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-б] індол-5-карбоксилату та 4-фторбензоїл хлориду; ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 10.44 (1H, br s), 8.01 (1H, s), 7.63 (2H, m), 7.52 (1H, d), 7.39 (1H, d), 7.24 (4H, m), 5.61 (1H, br s), 4.22 (2H, m), 3.43 (1H, dd), 3.10 (1H, dd), 1.19 (3H, t), 1.06 (3H, d); MS (ES): 393 (MH⁺).

С. Способом, подібним до описаного вище, але замінивши 4-фторбензоїл хлорид відповідно заміщенням хлористим ацилом, одержували наступні сполуки:

етил 3-бензоїл-2-метил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-б] індол-5-карбоксилат; ¹H-

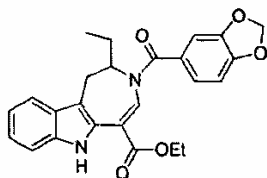
ЯМР (CDCl_3): δ 10.44 (1H, br s), 8.09 (1H, s), 7.59 (2H, m), 7.51 (4H, m), 7.31 (1H, d), 7.19 (1H, m), 7.10 (1H, m), 5.61 (1H, m), 4.18-4.27 (2H, m), 3.43 (1H, dd), 3.10 (1H, d), 1.15 (3H, t), 1.06 (3H, d); MS (ES): 375 (MH^+);

етил 3-(хлорбензоїл)-2-метил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбоксилат; ^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 10.43 (1H, br s), 7.99 (1H, s), 7.54 (3H, m), 7.47 (2H, m), 7.38 (1H, d), 7.20 (1H, m), 7.11 (1H, m), 5.59 (1H, m), 4.15-4.30 (2H, m), 3.43 (1H, dd), 3.10 (1H, dd), 1.20 (3H, t), 1.06 (3H, d); MS (ES): 409 (MH^+); та

етил 2-метил-3-піперонілоїл-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбоксилат; ^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 10.45 (1H, br s), 8.10 (1H, s), 7.51 (1H, d), 7.38 (1H, d), 7.15 (4H, m), 7.20 (1H, d), 6.07 (1H, d), 6.06 (1H, d), 5.58 (1H, m), 4.17-4.33 (2H, m), 3.40 (1H, dd), 3.08 (1H, dd), 1.20 (3H, t), 1.05 (3H, d); MS (ES): 419 (MH^+).

Приклад 20

Одержання етил 2-етил-3-піперонілоїл-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b]індол-5-карбоксилату



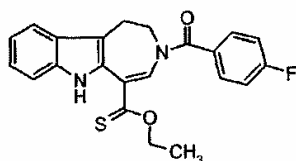
А. Розчин 3-(2'-етил-2'-нітровініл)індолу (2.5г, 11.5ммоль, одержаний відповідно до процедури, описаної в літературі: Young (1958) J. Chem. Soc: 3493-3496) в етанолі гідрогенізували при 40 рсі водню за наявності 10% Pd/C (0.5г) протягом 16 годин. Каталізатор видаляли фільтрацією та промивали етанолом. Розчинник видаляли та сирий продукт розбавляли в етанолі (5мл). Розчин окислювали водним HCl (1 N, 30мл). Розчин екстрагували толуолом 3x50мл. Водний шар концентрували під високим вакуумом для одержання гідрохлориду 2-етилтриптаміну (0.74г), який застосовували без подальшого очищення.

В. Етил 2-етил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбоксилат одержували способом, подібним до описаного в Прикладі 1А, застосовуючи гідрохлорид 2-етилтриптаміну.

С. Титульну сполуку одержували способом, подібним до описаного в Прикладі 2А, шляхом застосування етил 2-етил-1,2,3,6-тетрагідроазетно [4,5-b] індол-5-карбоксилату та піперонілоїл хлориду ^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 10.38 (1H, br s), 8.15 (1H, s), 7.52 (1H, d), 7.37 (1H, d), 7.10 (4H, m), 6.88 (1H, d), 6.07 (1H, d), 6.06 (1H, d), 5.34 (1H, m), 4.16-4.33 (2H, гл), 3.53 (1H, dd), 3.00 (1H, dd), 1.29-1.45 (2H, t), 1.24 (3H, t), 0.81 (3H, t); MS (ES): 433 (MH^+).

Приклад 21

Одержання о-етилового складного ефіру 3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b] індол-5-карбонової кислоти

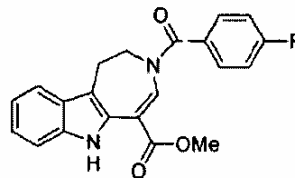


А. До розчину етил 1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбоксилату (0.51г, 2ммоль) у толуолі (20мл) додавали реагент Лавессона (1.45г, 3.6ммоль). Одержану суспензію підігрівали до температури флегми в атмосфері азоту протягом 24 годин. Розчинник випаровували для одержання сирого продукту, який очищувався колонковою хроматографією на силікагелі, елюючи MeOH-DCM (1:19) для одержання О-етилового складного ефіру 1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти (27мг); MS (ES): 273 (MH^+).

В. Способом, подібним до описаного в кроці 2А, але замінивши етил 1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбоксилат на О-етиловий складний ефір бензил 1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-тіокарбонової кислоти, одержували титульну сполуку; ^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 9.76 (1H, s), 7.95 (1H, s), 7.64 (2H, m), 7.54 (1H, d), 7.37 (1H, d), 7.11-7.24 (4H, m), 4.65 (2H, m), 4.23 (2H, t), 3.27 (2H, t), 1.40 (3H, t). MS (ES): 395 (MH^+).

Приклад 22

Одержання метил 3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбоксилату



А. Метил 1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбоксилат одержували способом, подібним до описаного в Прикладі 1А, але замінивши етил-3-бромпіруват метил 3-бромпіруватом; MS (ES): 243 (MH^+).

В. Титульну сполуку одержували способом, подібним до описаного в Прикладі 2А, шляхом застосування метил 1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбоксилату (Kuehne et al. (1985) J. Org. Chem. 50:919-924) та 4-фторбензоїл хлориду; ^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 10.51 (1H, br s), 7.09 (1H, s), 7.62 (2H, m), 7.53 (1H, d), 7.23 (1H, d), 7.10-7.24 (4H, m), 4.22 (2H, t), 3.80 (3H, s), 3.27 (2H, m); MS (ES): 365 (MH^+).

С. Способом, подібним до кроку В, але замінивши 4-фторбензоїл хлорид відповідним хлористим ацилом, хлорформатом або ізоціонатом, одержували наступні сполуки:

метиловий складний ефір 3-бензоїл-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 347 (MH^+);

метиловий складний ефір 3-ацетил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбоновоїкислоти; MS (ES): 381 (MH^+);

метиловий складний ефір 3-(4-хлорбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 285 (MH^+);

метиловий складний ефір 3-(2,4-дихлорбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 415 (MH^+);

метиловий складний ефір 3-(4-трет-бутилбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 403 (MH^+);

метиловий складний ефір 3-(толуол-4-сульфоніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 397 (MH^+);

метиловий складний ефір 3-(4-трет-бутил-бензолсульфоніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 439 (MH⁺);

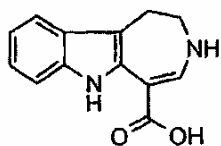
метиловий складний ефір 3-(2-метоксибензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 377 (MH⁺);

метиловий складний ефір 3-(3-метоксибензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 377 (MH⁺); та

метиловий складний ефір 3-(4-метоксибензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 377 (MH⁺).

Приклад 23

Одержання 1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-B] індол-5-карбонової кислоти

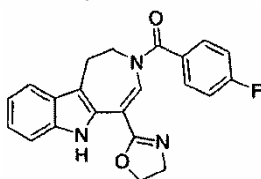


А. Суміш метилового складного ефіру 1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти (1.21г, 5ммоль) ди-трет-бутил дикарбонату (1.69г, 1.5екв.) та діізопропілетиламіну (1.3мл, 1.5екв.) в бензолі підігрівали до температури флегми у фільтрі Дін-Старка протягом 48 годин. Після охолодження розчинник видаляли та сирий продукт повторно розчиняли в DCM та пропускали через пробку силікагелю, та елювали DCM. Випарювання розчинника дало клеєподібний продукт (3-трет-бутиловий складний ефір 5-метиловий складний ефір 1,6-дигідро-2Н-азепіно [4,5-b] індол-3,5-дикарбонної кислоти); ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 10.52 (1H, br s), 8.40 (1H, s), 7.47 (2H, d), 7.34 (1H, m), 7.15 (1H, dd), 7.07 (1H, dd), 3.97 (2H, t), 3.87 (3H, s), 3.14 (2H, t), 1.57 (9H, s), 1.52 (3H, t).

В. До розчину 3-трет-бутилового складного ефіру 5-метилового складного ефіру 1,6-дигідро-2Н-азепіно [4,5-b] індол-3,5-дикарбонної кислоти (0.293г, 0.62ммоль) у MeOH (4мл) додавали 4 N NaOH (2мл) та суміш підігрівали протягом 5 годин у атмосфері азоту. Після охолодження реакційну суміш розбавляли водою та екстрагували EtOAc. Водний шар окислювали AcOH, Осад збирали фільтрацією та промивали водою та ефіром та висушували під високим вакуумом для одержання титульної сполуки (70 мг); ¹H-ЯМР (DMSO-d₆): δ 11.40 (1H, s), 10.73 (1H, br s), 7.83 (1H, m), 7.73 (2H, d), 7.38 (1H, m), 7.25 (1H, m), 6.88 (2H, m), 3.45 (2H, t), 3.87 (3H, s), 3.2.98 (2H, t), MS (ES): 229 (MH⁺).

Приклад 24

Одержання 3-(4-фторбензоїл)-5-(4,5-дигідрооксазол-2-іл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-B]індолу



А. До перемішаного розчину 3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти (176мг, 0.50ммоль) у DCM (5мл, безводний) додавали CDI (81мг,

0.50ммоль). Через 1 годину етаноламін (60мкл, 1.0ммоль) додавали до реакційної суміші та перемішування тривало. Через 2 години розчин розбавляли CHCl₃ (100мл), промивали H₂O (100мл) та солоним розчином, тоді висушували (Na₂SO₄) та концентрували для одержання відповідної проміжної сполуки 2-гідроксіетиламіду (0.20г, квант) у вигляді білої твердої речовини, яка використовувалася без очищення на наступному кроці; MS (ESI): 396 (MH⁺).

В. До перемішаної суспензії цієї проміжної сполуки (175мг, 0.44ммоль) у CHCl₃ (4мл, безводний) додавали по краплях тіонілхлорид (73мкл, 1.0ммоль) при температурі навколишнього середовища. Через 1 годину реакційну суміш розбавляли CHCl₃ (4мл) та заповнювали 2N NaOH (4мл) та тетрабутиламоній йодидом (5мг). Через 16 годин органічний шар виділяли, концентрували під зниженим тиском та очищували хроматографією на силікагелі, елюючи EtOAc-DCM (0:100 - 25:75) для одержання титульної сполуки (8мг) у вигляді жовтої твердої речовини; ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 11.74 (1H, s), 7.66 (1H, br s), 7.60 (2H, m), 7.54 (1H, d), 7.42 (1H, d), 7.20 (1H, app t), 7.14 (2H, app t), 7.11 (1H, app t), 4.19-4.28 (4H, m), 4.12 (2H, m), 3.29 (2H, dd); MS (ESI): 376 (MH⁺).

С. Подібним чином, але замінивши етаноламін 2-аміно-2-метилпропанолом, 1-аміно-2-пропанолом або 1-аміно-2-бутанолом, одержували наступні сполуки:

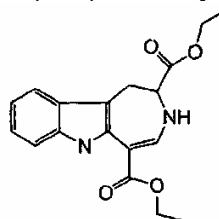
5-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)-3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол; ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 11.77 (1H, s), 7.64 (1H, br s), 7.61 (2H, m), 7.54 (1H, d), 7.44 (1H, d), 7.21 (1H, app t), 7.08-7.17 (3H, m), 4.21 (2H, app t), 3.92 (2H, s), 3.28 (2H, dd), 1.41 (6H, s); MS (ESI): 404 (MH⁺);

3-(4-фторбензоїл)-5-(5-метил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол; MS (ESI): 390 (MH⁺); та

5-(5-етил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)-3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол; MS (ESI): 404 (MH⁺).

Приклад 25

Одержання діетил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-B]індол-2,5-дикарбоксилату



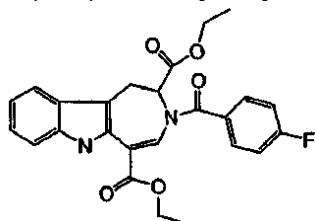
Способом, подібним до описаного в Прикладі 1А, але замінивши гідрохлорид триптамін відповідним триптофан-метиловим складним ефіром-HCl, одержували наступні сполуки:

діетил 1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-2,5-дикарбоксилат; ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 10.44 (1H, br s), 7.86 (1H, d), 7.48 (1H, m), 7.33 (1H, d), 7.09 (2H, m), 6.10 (1H, d), 4.29 (4H, m), 4.10 (1H, m), 3.84 (1H, d), 2.97 (1H, dd), 1.33 (6H, m); MS (ES): 329 (MH⁺);

діетил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-2-(R),5-дикарбоксилат MS (ESI): 329 (MH⁺); та

діетил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-2-(S),5-дикарбоксилат, MS (ESI): 329 (MH⁺).

Приклад 26
Одержання діетил 3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-2,5-дикарбоксилату



А. Титульну сполуку одержували способом, подібним до описаного в Прикладі 2А, але замінивши етил 1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b]індол-5-карбоксилат сполуками Прикладу 25:

діетил 3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b]індол-2,5-дикарбоксилат; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 10.21 (1H, br s), 8.24 (1H, s), 7.72 (2H, m), 7.55 (1H, d), 7.33 (1H, m), 7.19 (3H, m), 7.10 (1H, m), 6.23 (1H, m), 4.19 (2H, m), 4.09 (1H, dd), 3.82 (2H, q), 3.07 (1H, dd), 1.17 (3H, t), 0.73 (3H, t); MS (ES): 451 (M^+);

діетил 3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b]індол-2(R),5-дикарбоксилат; MS (ESI): 451 (M^+), та

діетил 3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b]індол-2(S),5-дикарбоксилат; MS (ESI): 451 (M^+).

В. Подібним чином, але замінивши 4-фторбензоїл хлорид відповідно заміщеним хлористим ацилом, одержували наступні сполуки:

діетил 3-бензоїл-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] 2,5-карбоксилат; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 10.22 (1H, br s), 8.30 (1H, s), 7.66 (2H, m), 7.44 (4H, m), 7.32 (1H, d), 7.17 (1H, m), 6.25 (1H, m), 4.16 (2H, m), 4.09 (1H, dd), 3.82 (2H, q), 3.07 (1H, dd), 1.12 (3H, t), 0.73 (3H, t); MS (ES): 433 (M^+);

діетил 3-піперонілоїл-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b]індол-2,5-дикарбоксилат; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 10.44 (1H, br s), 8.33 (1H, s), 7.52 (1H, d), 7.34 (1H, d), 7.25 (1H, m), 7.14-7.19 (2H, m), 7.11 (1H, m), 6.90 (1H, d), 6.19 (1H, m), 6.08 (2H, m), 4.24 (2H, m), 4.08 (1H, dd), 3.82 (2H, q), 3.06 (1H, dd), 1.22 (3H, t), 0.73 (3H, t); MS (ES): 477 (M^+);

діетиловий складний ефір 3-(2,4-дихлорбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b]індол-2,5-дикарбонової кислоти; MS (ES): 501 (M^+);

діетиловий складний ефір 3-(4-нітробензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b]індол-2,5-дикарбонової кислоти; MS (ES): 478 (M^+);

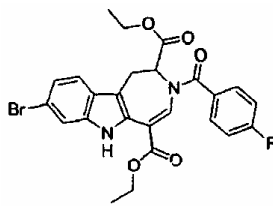
діетиловий складний ефір 3-(3-метоксибензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b]індол-2,5-дикарбонової кислоти; MS (ES): 463 (M^+);

діетиловий складний ефір 3-(4-метоксибензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b]індол-2,5-дикарбонової кислоти; MS (ES): 463 (M^+); та

діетиловий складний ефір 3-(4-хлорбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b]індол-2,5-дикарбонової кислоти; MS (ES): 467 (M^+).

Приклад 27

Одержання діетилового складного ефіру 8-бром-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-2,5-дикарбонової кислоти та варіанти



А. Діетиловий складний ефір 8-бром-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b]індол-2,5-дикарбонової кислоти одержували способом, описаним у Прикладі 1А, використовуючи 6-бром-DL-триптофан та етилбромпіруват; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 10.41 (1H, s), 7.80 (1H, d), 7.38 (1H, d), 7.24 (1H, d), 7.18 (1H, dd), 6.06 (1H, s), 4.21 (4H, dd), 4.03 (1H, s), 3.68 (1H, d), 2.88 (H, dd), 1.24 (6H, m); MS (ESI): 407, 409 (M^+).

В. Титульну сполуку одержували способом, подібним до описаного в Прикладі 2А, застосовуючи діетиловий складний ефір 8-бром-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b]індол-2,5-дикарбонової кислоти (сполуку кроку А) та 4-фторбензоїл хлорид; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 10.20 (1H, s), 8.20 (1H, s), 7.63 (2H, m), 7.41 (1H, d), 7.32 (1H, d), 7.13 (3H, m), 6.14 (1H, m), 4.12 (2H, m), 3.97 (1H, dd), 3.76 (1H, m), 2.98 (H, dd), 1.11 (3H, t), 0.68 (3H, t); MS (ESI): 529, 531 (M^+).

С. Подібним чином, як на кроці В, але замінивши хлорид відповідним хлористим ацилом, одержували наступні сполуки:

діетиловий складний ефір 8-бром-3-(3-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b]індол-2,5-дикарбонової кислоти; MS (ESI): 529, 531 (M^+);

діетиловий складний ефір 8-бром-3-(2-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b]індол-2,5-дикарбонової кислоти; MS (ESI): 529, 531 (M^+); та

діетиловий складний ефір 3-ацетил-8-бром-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b]індол-2,5-дикарбонової кислоти; MS (ESI): 449, 451 (M^+).

Приклад 28

Одержання 5-етилового складного ефіру 1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b]індол-2,5-дикарбонової кислоти

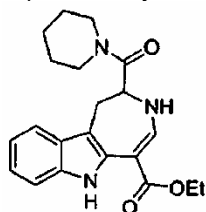


До суспензії діетил 1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b]індол-2,5-дикарбоксилату (0.48g, 1.46ммоль) у MeOH (6мл) додавали 4 N водного LiOH (1мл) та суспензію перемішували протягом 2 годин при 20°C Розчинник видаляли та сирій продукт розчиняли у воді (50мл). Водний розчин тоді було екстраговано EtOAc (3x30мл) та окислено HOAc. Осад, що з'явився, збирали фільтрацією та промивали водою та EtOAc, тоді висушували під високим вакуумом для одержання титульної сполуки (300mg); $^1\text{H-NMR}$ (MeOH-d_4): δ 8.06 (1H, s), 7.54 (1H, dd), 7.44 (1H, dd), 7.12 (2H, m), 4.43 (3H, m), 3.61 (1H, d), 3.41 (1H, t), 1.49 (3H, t); MS (ES): 301 (M^+).

Приклад 29

127

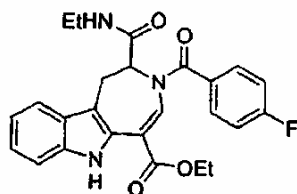
Одержання етил 2-(піперидин-1-карбоніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-В] індол-5-карбоксилату



До суспензії 5-етилового складного ефіру 1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-В] індол-2,5-дикарбонової кислоти (45мг, 0.15ммоль) у DCM (3мл) додавали CDI (27мг, 1.1екв.). Після перемішування протягом 1 години при 20°C, додавали піперидин (23мкл, 1.5екв.). Суміш перемішували протягом ночі при 20°C та одержували чистий розчин. Випарювання розчинника дало сирий продукт, який було очищено тритурацією з MeOH для одержання титульної сполуки (22мг); ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 10.44 (1H, br s), 7.95 (1H, d), 7.38 (2H, d), 7.05-7.13 (2H, m), 6.69 (1H, d), 4.29 (2H, q), 3.98 (1H, dd), 3.65-3.73 (2H, m), 3.46 (1H, m), 3.31 (1H, m), 2.71 (1H, dd), 1.58-1.76 (6H, m), 1.36 (3H, t); MS (ES): 368 (M⁺).

Приклад 30

Одержання етил 2-етилкарбамоїл-3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно-[4,5-В]індол-5-карбоксилату



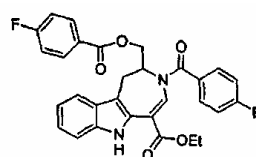
А. Етил 2-етилкарбамоїл-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-В]індол-5-карбоксилат готували способом, подібним до описаного в Прикладі 29, застосовуючи етиламін, та очищували хроматографією на силікагелі, елюючи EtOAc-гексаном (1:1).

В. Титульну сполуку одержували способом, подібним до описаного в Прикладі 2А, застосовуючи етил 2-етилкарбамоїл-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-В]індол-5-карбоксилат та 4-фторбензоїл хлорид; ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 10.21 (1H, brs), 8.27 (1H, s), 7.71-7.79 (3H, m), 7.53 (1H, m), 7.36 (1H, d), 7.20 (1H, m), 7.11 (2H, m), 6.11 (1H, d), 5.32 (1H, t), 4.21 (2H, m), 3.87 (1H, dd), 3.20 (1H, dd), 2.86-3.06 (2H, m), 1.18 (3H, t), 0.57 (3H, t); MS (ES): 450 (M⁺).

Приклад 31

Одержання етил 3-(4-фторбензоїл)-2-(4-фторбензоїлокси)метил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-В]індол-5-дикарбоксилату та етил 2-(4-фторбензоїлокси)метил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-В]індол-5-дикарбоксилату

86957



31a

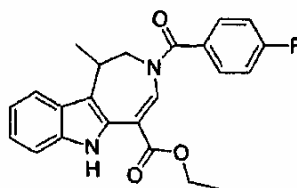
А. Етил

2-гідроксиметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-В]індол-5-карбоксилат одержували способом, подібним до описаного в Прикладі 1А, застосовуючи 2-гідроксиметилтриптамін оксалат.

В. Титульні сполуки одержували способом, подібним до описаного в Прикладі 2А, застосовуючи етил 2-гідроксиметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-В]індол-5-карбоксилат та 4-фторбензоїл хлорид; 31a: ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 10.46 (1H, br s), 8.15 (1H, s), 7.97 (2H, m), 7.58 (2H, m), 7.53 (1H, d), 7.39 (1H, d), 7.06-7.24 (6H, m), 5.96 (1H, m), 4.12-3.1 (4H, m), 3.73 (1H, dd), 3.17 (1H, dd), 1.20 (3H, t); MS (ES): 531 (M⁺); 31b: ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 10.42 (1H, br s), 8.14 (1H, s), 8.05 (2H, m), 7.81 (1H, d), 7.42 (1H, d), 7.34 (1H, m), 7.04-7.22 (3H, m), 5.62 (1H, m), 4.45 (1H, dd), 4.25-4.35 (3H, m), 4.08 (1H, m), 3.25 (2H, m), 1.35 (3H, t); MS (ES): 409 (M⁺).

Приклад 32

Одержання етил 3-(4-фторбензоїл)-1-метил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-В]індол-5-карбоксилату



А. До перемішаного розчину 3-індоліацетонітрилу (3.9г, 25ммоль) у DCM (100мл, безводний) додавали ангідрид BOC (6.5г, 30ммоль), DMAP (3.6г, 30ммоль) та TEA (4.2мл, 30ммоль). Через 2 години реакційну суміш розбавляли DCM (100мл), промивали 1N HCl (2 x 50мл) та солоним розчином, тоді висушували (Na₂SO₄), концентрували та хроматографували (силікагель, 6% EtOAc/Hex) для одержання (1-трет-бутоксикарбоніліндол-3-іл)ацетонітрил (5.4г, 84%) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини; ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 8.17 (1H, br d), 7.64 (1H, br s), 7.52 (1H, brd), 7.38 (1H, appt), 7.30 (1H, appt), 3.78 (2H, s), 1.68 (9H, s).

В. До перемішаного розчину (1-трет-бутоксикарбоніліндол-3-іл)ацетонітрилу (5.30г, 20.7ммоль) у THF (20мл, безводний), охолодженого до -78°C, додавали по краплях 1.0 M розчин LiHMDS у THF (21мл, 21ммоль). Через 40 хвилин швидко додавали йодметан (1.3мл, 21ммоль), та реакційну суміш підігрівали до температури навколишнього середовища. Через 15 годин реакцію гасили шляхом додаванням 0.2 N HCl (100мл) та екстрагували Et₂O (2 x 100мл). Поєднані екстракти промивали солоним розчином, висушували (Na₂SO₄), концентрували та хроматографували (силікагель, 6% EtOAc/Hex) для одержання 2-(1-трет-бутоксикарбоніл індол-3-іл)пропіонітрилу (ти-

тульна сполука) (4.0г, 71%) у вигляді світло-жовтої олії; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8.17 (1H, br d), 7.60 (2H, m), 7.37 (1H, br d), 7.30 (1H, app t), 4.10 (1H, q), 1.76 (3H, d), 1.68 (9H, s).

С. До перемішаного розчину 2-(1-трет-бутоксикарбоніліндол-3-іл)пропіонітрилу (4.00г, 14.8ммоль) у DCM (10мл) обережно додавали TFA (10мл). Через 1 годину реакцію розбавляли DCM (40мл), промивали водою (2 x 40мл) та солоним розчином, тоді висушували (Na_2SO_4) та концентрували під зниженим тиском для одержання 2-(1H-індол-3-іл)пропіонітрилу (2.5г, 99%) у вигляді блідо-коричневої твердої речовини; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8.25 (1H, d), 7.69 (1H, s), 7.65 (1H, d), 7.45 (1H, app t), 7.37 (1H, app t), 4.12 (1H, q), 1.79 (3H, d).

Д. До перемішаної суспензії LАН (3.4г, 90ммоль) у THF (40мл, безводний), охолодженої до 0°C, додавали розчин 2-(1H-індол-3-іл)пропіонітрилу (2.5г, 14.7ммоль) у THF (40мл, безводний). Реакційну суміш підігрівали до температури навколишнього середовища та тоді підігрівали з обернутим холодильником. Через 1 годину реакційну суміш охолоджували до 0°C та обережно тушили вологим THF (5-10% H_2O) до припинення газовиділення. Одержану суміш фільтрували через Celite™ та концентрували для одержання коричневого залишку. Фільтруючий засіб промивали Et_2O (100мл), який було поєднано із залишком, висушували (Na_2SO_4) та концентрували під зниженим тиском для одержання 2-(1H-індол-3-іл)пропіламіну (2.1г, 82%) у вигляді блідої амбрової олії; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8.28 (1H, br s), 7.61 (1H, d), 7.36 (1H, d), 7.16 (1H, app t), 7.08 (1H, app t), 6.96 (1H, br s), 3.41 (2H, br s), 3.19 (1H, q), 2.95 (2H, app d), 1.35 (3H, d).

Е. Способом, подібним до Прикладу 1А, але замінивши гідрохлорид триптаміну на гідрохлорид 2-(1H-індол-3-іл)пропіламіну, одержаний *in situ* з одним еквівалентом безводного HCl /діоксану, одержували етил 1-метил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-*b*]індол-5-карбоксилат; MS (ESI): 271 (MH^+).

Ф. Способом, подібним до Прикладу 2А, але замінивши етил 1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-*b*]індол-5-карбоксилат на етил 1-метил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-*b*]індол-5-карбоксилат, одержували титульну сполуку; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 10.54 (1H, br s), 7.97 (1H, s), 7.63-7.68 (2H, m), 7.58 (1H, d), 7.39 (1H, d), 7.09-7.23 (4H, m), 5.28 (1H, dd), 4.25 (2H, m), 3.85 (1H, m), 3.18 (1H, d), 1.34 (3H, d), 1.22 (3H, t); MS (ESI): 393 (MH^+).

Г. Способом, подібним до описаного в кроці F, але замінивши 4-фторбензоїл хлорид відповідним хлористим ацилом, одержували наступні сполуки:

етил 3-(4-хлорбензоїл)-1-метил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-*b*]індол-5-карбоксилат; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 10.53 (1H, brs), 7.95 (1H, brs), 7.55-7.60 (3H, m), 7.46 (2H, d), 7.38 (1H, d), 7.21 (1H, app t), 7.12 (1H, app t), 5.26 (1H, dd), 4.25 (2H, m), 3.85 (1H, m), 3.18 (1H, d), 1.34 (3H, d), 1.22 (3H, t); MS (ESI): 409 (MH^+). Рацемічний зразок було піддано хоральному відділенню, застосовуючи (Хіралгель OD 10мм x 250мм, 10% IPA/Hex рухома фаза) для одержання двох енантіомерів,

етил 3-(3,4-дифторбензоїл)-1-метил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-*b*]індол-5-карбоксилат; MS (ESI): 411 (MH^+);

етил 3-(4-анізоїл)-1-метил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-*b*]індол-5-карбоксилат; MS (ESI): 405 (MH^+); та

етил 3-піперонілоїл-1-метил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-*b*]індол-5-карбоксилат; MS (ESI): 419 (MH^+).

Н. Способом, подібним до описаного в кроках А-Е, але застосовувавши 2 еквіваленти йодметану під час алкілювання (1-трет-бутоксикарбоніліндол-3-іл)ацетонітрилу на кроці В, одержували наступну сполуку:

етил 1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-*b*]індол-5-карбоксилат; MS (ESI): 285 (MH^+).

І. Способом, подібним до описаного в Прикладі 2А, але замінивши етил 1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-*b*]індол-5-карбоксилату на етил 1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-*b*]індол-5-карбоксилат, одержували наступну сполуку:

етил 1,1-диметил-3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-*b*]індол-5-карбоксилат; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 10.82 (1H, s), 7.76 (1H, d), 7.65 (1H, s), 7.61 (2H, dd), 7.54 (1H, d), 7.35 (2H, app t), 7.09 (1H, app t), 6.98 (1H, app t), 4.22 (2H, q), 3.97 (2H, br s), 1.52 (6H, s), 1.17 (3H, t); MS (ESI): 407 (MH^+).

Ј. Способом, подібним до кроку І, але замінивши 4-фторбензоїл хлорид на відповідно заміщений бензоїл хлорид, одержували наступні сполуки:

етил 3-(4-хлорбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-*b*]індол-5-карбоксилат; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 10.81 (1H, s), 7.76 (1H, d), 7.63 (1H, s), 7.51-7.61 (5H, m), 7.09 (1H, app t), 6.98 (1H, app t), 4.22 (2H, q), 3.96 (2H, br s), 1.52 (6H, s), 1.18 (3H, t); MS (ESI): 423 (MH^+);

етил 3-(3,4-дифторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-*b*]індол-5-карбоксилат; MS (ESI): 425 (MH^+);

етил 3-(4-анізоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-*b*]індол-5-карбоксилат; MS (ESI): 419 (MH^+); та

етил 1,1-диметил-3-піперонілоїл-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-*b*]індол-5-карбоксилат; MS (ESI): 433 (MH^+).

К. Способом, подібним до описаного в кроках А-Е, але замінивши йодметан бромметаном під час алкілювання (1-трет-бутоксикарбоніліндол-3-іл)ацетонітрилу на кроці В, одержували проміжну сполуку етил 1-етил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-*b*]індол-5-карбоксилат. Способом, подібним до кроку F, але замінивши етил 1-метил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-*b*]індол-5-карбоксилат на етил 1-етил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-*b*]індол-5-карбоксилат, одержували наступну сполуку:

етил 1-етил-3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-*b*]індол-5-карбоксилат; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ : 10.87 (1H, s), 7.94 (1H, s), 7.69 (2H, m), 7.52 (2H, app t), 7.41 (2H, app t), 7.08 (1H, app t), 7.00 (1H, app t), 5.13 (1H, d), 4.20 (2H, m), 3.56 (1H, m), 3.08 (1H, d), 1.48 (1H, m), 1.14 (3H, t), 0.93 (3H, t); MS (ESI): 407 (MH^+).

Л. Способом, подібним до кроку К, але замінивши 4-фторбензоїл хлорид відповідно заміщеним хлористим ацилом, одержували наступні сполуки:

етил 3-(4-хлорбензоїл)-1-етил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбоксилат; MS (ESI): 423 (MH⁺);

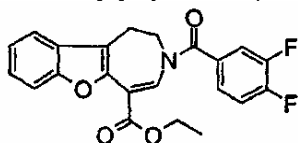
етил 3-(3,4-дифторбензоїл)-1-етил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбоксилат; MS (ESI): 425 (MH⁺);

етил 3-(4-анізоїл)-1-етил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбоксилат; MS(ESI): 419(MH⁺), та

етил 1-етил-3-піперонілоїл-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбоксилат; MS (ESI): 433 (MH⁺).

Приклад 33

Одержання етилового складного ефіру 7-(3,4-дифторбензоїл)-6,7-дигідро-5H-10-окса-7-азабензо[А]азулен-9-карбонової кислоти



А. Способом, подібним до описаного в кроці D Прикладу 32, але замінивши 2-(1-трет-бутоксикарбоніліндол-3-іл)пропіонітрил 3-бензофуранілацетонітрилом, одержали проміжну сполуку 3-(2-аміноетил)бензофуран; MS (ES): 162 (MH⁺).

В. Способом, подібним до описаного в кроці E Прикладу 32, але замінивши 2-(1H-індол-3-іл)пропіламін 3-(2-аміноетил)бензофураном, одержували проміжну сполуку етиловий складний ефір 6,7-дигідро-5H-10-окса-7-азабензо[а]азулен-9-карбонової кислоти; MS (ES): 258 (MH⁺).

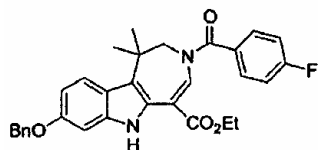
С. Способом, подібним до кроку F Прикладу 32, але замінивши проміжну сполуку етиловий складний ефір 6,7-дигідро-5H-10-окса-7-азабензо[а]азулен-9-карбонової кислоти та 3,4-дифторбензоїл хлорид, одержували титульну сполуку; ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 7.46-7.53 (4H, m), 7.34 (2H, m), 7.25 (2H, m), 4.33 (2H, q), 4.21 (2H, t), 3.17 (2H, t), 1.32 (3H, t). MS (ES): 398 (MH⁺).

Д. Способом, подібним до кроків А-С, але замінивши 3-бензофуранілацетонітрил 3-бензотіофенацетонітрилом на кроці А, одержували наступну сполуку:

етиловий складний ефір 7-(3,4-дифторбензоїл)-6,7-дигідро-5H-10-тіа-7-азабензо[а]азулен-9-карбонової кислоти; ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 8.15 (1H, s), 7.84 (1H, m), 7.67 (1H, m), 7.50 (1H, m), 7.38 (3H, m), 7.30 (1H, m), 4.24-4.30 (3H, m), 3.34 (2H, t), 1.27 (3H, t), MS (ES): 414 (MH⁺).

Приклад 34

Одержання етилового складного ефіру 8-бензилокси-3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно-[4,5-B]індол-5-карбонової кислоти



А. Метилйодид (15мл) додавали до перемішаної суміші 6-бензилоксиграміну (10г, 35.66ммоль) у сухому бензолі (150мл) при температурі навколи-

шнього середовища. Суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 30 хвилин, тоді залишали стояти в темряві протягом ночі. Тверду речовину збирали фільтрацією, тоді висушували у високому вакуумі для одержання (6-бензилокси-1H-індол-3-ілметил) триметиламоній йодиду (17.5г).

В. Суміш (6-бензилокси-1H-індол-3-ілметил)-триметиламоній йодиду (2.2г, 5ммоль), ціанід натрію (500мг, 10.2ммоль) та 95% EtOH (50мл) нагрівали зі обернутим холодильником у атмосфері азоту протягом 5 годин. Розчинник видаляли у вакуумі та залишок брали в DCM, та промивали водою, тоді висушували сульфатом натрію, та випаровували у вакуумі для одержання білої твердої речовини, що її було рекристалізовано з EtOH для одержання (6-бензилокси-1H-індол-3-іл)-ацетонітрилу (1.25г, 86%), MS (ES): 263 (MH⁺).

С. (6-Бензилокси-1H-індол-3-іл)-ацетонітрил захищали ди-трет-бутилдикарбонатом (BOC₂O) для одержання трет-бутилового складного ефіру 6-бензилокси-3-ціанометиліндол-1-карбонової кислоти, застосовуючи ті самі умови, як описано в Прикладі 32A; MS (ES): 363 (MH⁺).

Д. Метилування трет-бутилового складного ефіру 6-бензилокси-3-ціанометиліндол-1-карбонової кислоти виконували способом, подібним до описаного в кроці В Прикладу 32, але застосовували 2 еквіваленти йодметану під час алкілювання для одержання трет-бутилового складного ефіру 6-бензилокси-3-(2-ціано(2-пропіл)індол-1-карбонової кислоти); MS (ES): 391 (MH⁺).

Е. Від трет-бутилового складного ефіру 6-бензилокси-3-(ціано(диметил)метил)індол-1-карбонової кислоти було видалено захист для одержання 2-(6-бензилокси-1H-індол-3-іл)-2-метил-пропіонітрилу способом, подібним до описаного у кроці С Прикладу 32; MS (ES): 291 (MH⁺).

Ф. 2-(6-бензилокси-1H-індол-3-іл)-2-метил-пропіонітрил відновлювали за допомогою LAH для одержання гідрохлориду 2-(6-бензилокси-1H-індол-3-іл)-2-метил-пропіламіну способом, подібним до описаного в кроці D Прикладу 32; MS (ES): 295 (MH⁺).

Г. Етиловий складний ефір 8-бензилокси-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти одержували способом, подібним до описаного в Прикладі 1A, шляхом застосування гідро хлориду 2-(6-бензилокси-1H-індол-3-іл)-2-метилпропіламіну, генерованого in situ.

Н. Титульну сполуку одержували способом, подібним до описаного в Прикладі 2A, шляхом застосування 4-фторбензоїл хлориду; MS (ES): 513 (MH⁺).

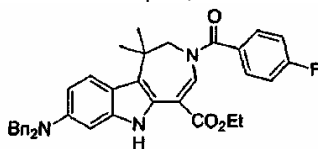
І. Способом, подібним до описаного в кроках С-Н, але замінивши (6-бензилокси-1H-індол-3-іл)ацетонітрил на 5-бензилоксійндо-3-ацетонітрил у кроці С, одержували наступну сполуку:

етиловий складний ефір 9-бензилокси-3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 513 (MH⁺).

Приклад 35

Одержання етилового складного ефіру 8-дибензиламіно-3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-

1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти та варіації



А. Для одержання етилового складного ефіру 8-добензиламіно-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти: бензил бромід (10мл, 84.2ммоль) додавали до перемішаної суміші (6-аміно-1H-індол-3-іл)ацетонітрилу (Brown, R.K.; Garrison, R.A., J. Am. Chem. Soc. (1955), Vol. 77, pp. 3839-3842) (5.16г, 30.14ммоль), карбонату калію (10.83г, 78.36ммоль), йодиду натрію (560мг, 3.74ммоль) та безводного DMF (150мл) при температурі навколишнього середовища в атмосфері азоту. Одержану суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом ночі, тоді виливали у суміш води та екстрагували етилацетатом. Поєднані екстракти промивали розчином хлориду амонію та випаровували у вакуумі. Залишок очищували хроматографією на силікагелі, елюючи гексаном-EtOAc (9:1) для одержання трет-бутилового складного ефіру 6-(бензилметиламіно)-3-(ціанодиметилметил)індол-1-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини (10.6г). MS (ES): 404 (MH⁺).

В. Етиловий складний ефір 6-(бензил(метил)аміно)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b] індол-5-карбонової кислоти: до розчину 6-аміно-1H-індол-3-іл]ацетонітрилу (10.8г, 63.1ммоль) у DCM-MeOH (4:1, 100 мл) додавали (6.8мл, 1.05еквів.) та суміш перемішували протягом 2 годин при 20°C. Розчинник видаляли для одержання твердої речовини, що її очищували тритурацією DCM-гексаном (1:4) для одержання твердої речовини (16.3г), яку було застосовано на наступному кроці без подальшого очищення.

С. До суспензії всієї вищезгаданої твердої речовини у DCM (200мл) додавали (BOC)₂O (20.32г, 1.5еквів.) та TEA (13.2мл, 1.5еквів.) та 4-(диметиламіно)піридин (1г, 7.8ммоль) та суміш перемішували протягом 1 години при 20°C. Тоді її промивали 1% соляної кислоти, водою, насиченим водним гідрокарбонатом натрію та водою, та висушували над MgSO₄. Випарювання розчинника дало тверду речовину, яка була застосована на наступному кроці без подальшого очищення.

Д. До розчину всієї вищезгаданої твердої речовини в EtOH-AcOH (10:3, 100мл) додавали NaBH₃CN (6г, 94ммоль) та суміш перемішували протягом 1 години при 20°C. Тоді її перетворювали на основу 28%-ним водним гідроксидом амонію та екстрагували DCM (3x100мл). Поєднаний органічний шар промивали водою та висушували над MgSO₄. Випарювання розчинника дало трет-бутиловий складний ефір 6-(бензиламіно)-3-ціанометил-індол-1-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини (20.4г). MS (ES): 362 (MH⁺).

Е. До розчину трет-бутилового складного ефіру 6-(бензиламіно)-3-ціанометил-індол-1-

карбонової кислоти (20.4г, 56.5ммоль) у DMF (100мл) додавали йодметан (21.2мл, 6еквів.) та гідрид натрію (60%, 13.54г, 6еквів.) при 10°C в атмосфері азоту. Реакційну суміш перемішували протягом 3 годин при 0°C. Реакцію гасили водним хлоридом амонію та суміш екстрагували DCM (3x100мл). Поєднаний органічний шар було промито водним хлоридом амонію та висушено над MgSO₄. Випарювання розчинника дало сирий продукт, який очищували колонковою хроматографією на силікагелі, елюючи гексаном-EtOAc (9:1) для одержання трет-бутилового складного ефіру 6-(бензилметиламіно)-3-(ціанодиметилметил)індол-1-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини (10.6г). MS (ES): 404 (MH⁺).

Ф. Розчин трет-бутилового складного ефіру 6-(бензилметиламіно)-3-(ціано-диметил-метил)-індол-1-карбонової кислоти (26.4г, 90%, 58.9ммоль) у DCM-TFA (2:1, 180мл) перемішували протягом 20 годин при 20°C. Випарювання розчинника дало сирий продукт, який був повторно розчинений у DCM, та розчин промивали водою, водним гідрокарбонатом натрію та водою, та висушували над MgSO₄. Випарювання розчинника дало тверду речовину, яку порошокували гексаном для одержання [6-(бензилметиламіно)-1H-індол-3-іл]ацетонітрилу у вигляді твердої речовини (14.3г). MS (ES): 304 (MH⁺). [6-(бензилметиламіно)-1H-індол-3-іл]-ацетонітрил тоді обробляли способом, подібним до описаного у кроках 34D-H, але застосувавши більше за 3 еквіваленти йодметану, для одержання етилового складного ефіру 6-(бензил(метил)аміно)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти.

Г. Способом, подібним до кроків А-Ф, але замінивши (6-аміно-1H-індол-3-іл)-ацетонітрил на (5-аміно-1H-індол-3-іл)ацетонітрил, одержували наступну сполуку:

етиловий складний ефір 9-добензиламіно-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти.

Н. Способом, подібним до описаного в Прикладі 2А, але замінивши етил 1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбоксилат відповідними сполуками, одержували наступні сполуки:

етиловий складний ефір 8-добензиламіно-3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти MS (ES): 602 (MH⁺);

етиловий складний ефір 8-(бензил(метил)аміно)-3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 526 (MH⁺); та

етиловий складний ефір 9-добензиламіно-3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти; MS (ESI): 602 (MH⁺).

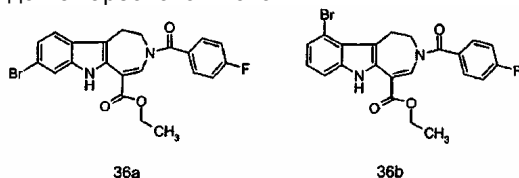
І. Способом, подібним до Прикладу 2А, але застосувавши етил 8-(бензил(метил)аміно)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбоксилат та 3,4-дифторбензоїл хлорид, одержували наступну сполуку:

етиловий складний ефір 8-(бензил(метил)аміно)-3-(3,4-дифторбензоїл)-1,1-

диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти. MS (ES): 544 (MH⁺).

Приклад 36

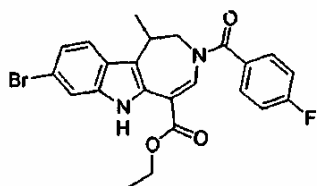
Одержання етилового складного ефіру 10-бром-3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-B]індол-5-карбонової кислоти та етилового складного ефіру 8-бром-3-(4-фторбензоїлу)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-в]індол-5-карбонової кислоти



До розчину етил 3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбоксилату (0.38г, 1ммоль) у вуглеці (10мл) додавали N-бромсукцинімід (0.28г, 1.55ммоль) та бензоїл пероксид (10мг). Суміш підігрівали з обернутим холодильником в атмосфері азоту протягом 30 хвилин. Після охолодження тверду речовину видаляли фільтрацією та промивали тетрахлоридом вуглецю. Фільтрат концентрували для одержання сирого продукту, який очищували хроматографією на силікагелі, елюючи MeOH-DCM (1:19) для одержання 36a (1.8мг) та 36b (6.6мг): 36a ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 10.58 (1H, s), 8.04 (1H, s), 7.62 (2H, m), 7.53 (1H, d), 7.37 (1H, d), 7.18 (3H, m), 4.24 (4H, m), 3.23 (2H, m), 1.23 (3H, t). MS (ES): 457 (MH⁺); 36b. ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 10.81 (1H, s), 8.11 (1H, s), 7.62 (2H, m), 7.31 (1H, m), 7.24 (1H, m), 7.18 (2H, m), 6.98 (1H, m), 4.25 (2H, q), 4.20 (2H, t), 3.78 (2H, t), 1.23 (3H, t); MS (ES): 457 (MH⁺)

Приклад 37

Одержання етилового складного ефіру 8-бром-3-(4-фторбензоїл)-1-метил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-B] індол-5-карбонової кислоти



А. До перемішаного розчину етилового складного ефіру 3-(4-фторбензоїл)-1-метил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти (сполука Прикладу 32F) (110мг, 0.28ммоль) у 6мл DCM додавали NBS (48мг, 0.27ммоль) при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища в атмосфері N₂ протягом 1.5 годин та зразки відстежували LC-MS. Розчин концентрували та очищували флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи EtOAc-гексаном (0-30%) для одержання титульної сполуки (124мг) у вигляді жовтої твердої речовини; ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 10.54 (1H, s), 7.98 (1H, d), 7.63 (2H, m), 7.50 (1H, d), 7.39 (1H, m), 7.16 (3H, m), 5.26 (1H, dd), 4.22 (2H, m), 3.78 (1H, m), 3.12 (1H, m), 1.28 (3H, d), 1.18 (3H, t). MS (ESI): 471, 473 (MH⁺).

В. Подібним чином, але застосовувавши надлишковий NBS, одержували наступну сполуку: ети-

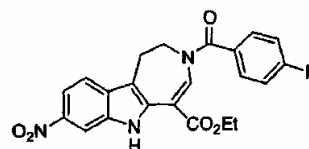
ловий складний ефір 8,10-дибром-3-(4-фторбензоїл)-1-метил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ESI): 550 (MH⁺)

С. Способом, подібним до кроку А, але замінивши етиловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-1-метил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти на етил 3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b]індол-5-карбоксилат, одержували наступну сполуку:

етиловий складний ефір 8-бром-3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти; ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 10.81 (1H, s), 7.95 (1H, s), 7.73 (3H, m), 7.65 (1H, d), 7.26 (3H, m), 4.36 (2H, dd), 1.72 (6H, s), 1.31 (3H, t); MS (ESI): 485,487 (MH⁺).

Приклад 38

одержання етилового складного ефіру 3-(4-фторбензоїл)-8-нітро-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-B]індол-5-карбонової кислоти

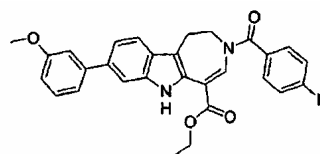


А. Розчин азотної кислоти (90%, 50мкл, 1ммоль) в оцтовій кислоті (3мл) додавали по краплях до перемішаного розчину етил 1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b]індол-5-карбоксилату (256мг, 1ммоль) в оцтовій кислоті (5мл) при 10°C. Суміш підігрівали до температури навколишнього середовища та перемішували протягом наступних 1,5 годин, тоді виливали в суміш гідроксиду амонію та льоду, та екстрагували DCM. Поєднані екстракти промивали солоним розчином, висушували сульфатом натрію та випаровували у вакуумі. Сирий продукт очищували хроматографією на силікагелі, елюючи гексаном-EtOAc (75:25) для одержання етилового складного ефіру 8-нітро-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти (25мг); ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 11.52 (1H, s), 8.78 (1H, d), 8.43 (1H, m), 7.92 (1H, d), 7.82 (1H, dd), 7.46 (1H, d), 4.24 (2H, q), 3.52 (2H, m), 3.07 (2H, m), 1.27 (3H, t); MS (ES): 301 (MH⁺).

В. Титульну сполуку одержували способом, подібним до описаного в Прикладі 2А, застосовуючи етиловий складний ефір 8-нітро-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти та 4-фторбензоїл хлорид; MS (ES): 424 (MH⁺).

Приклад 39

Одержання етилового складного ефіру 3-(4-фторбензоїл)-8-(3-метоксифеніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-B] індол-5-карбонової кислоти



А. До перемішаного розчину етилового складного ефіру 8-бром-3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти (сполука в Прикладі 37А, 70мг, 0.15ммоль), 3-

метоксифенілборної кислоти (58мг, 0.38ммоль) та (о-толіл)₃P (24мг, 0.077ммоль) у толуолі/EtOH (2:1,3мл) додавали 0.55мл розчину NaHCO₃ та Pd(OAc)₂ (7мг) при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш підігрівали при 80°C в атмосфері N₂ протягом 1,5 години та зразки відстежували LC-MS. Розчин розбавляли DCM (10мл) та промивали солоним розчином. Водяну фазу екстрагували DCM (10мл) двічі. Поєднану органічну фазу висушували над Na₂SO₄ та концентрували. Сирий продукт очищували флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи EtOAc-гексаном (0-30%) для одержання титульної сполуки (68мг) у вигляді світло-жовтої речовини; ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 10.76 (1H, s), 8.20 (1H, s), 7.78 (4H, m), 7.52 (2H, m), 7.42 (1H, d), 7.36 (3H, m), 7.04 (1H, m), 4.43 (4H, m), 4.05 (3H, s), 3.45 (2H, m), 1.39 (3H, t). MS (ESI): 485 (MH⁺).

В. Подібним чином, але замінивши 3-метоксифенілборну кислоту 3-фуранборною кислотою або 4-(2-аміноетил)-морфоліном, одержували наступні сполуки:

етиловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-8-фуран-3-іл-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти; MS (ESI): 445 (MH⁺); та

етиловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-8-(2-морфоніл-4-іл-етиламіно)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти; MS (ESI): 507 (MH⁺).

С. Способом, подібним до кроку А, але замінивши етиловий складний ефір 8-бром-3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти на етиловий складний ефір 8-бром-3-(4-фторбензоїл)-1-метил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти, одержували наступну сполуку:

етиловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-8-(3-метоксифеніл)-1-метил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти: ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 10.52 (1H, s), 7.92 (1H, d), 7.56 (4H, m), 7.29 (2H, m), 7.17 (1H, m), 7.11 (3H, m), 6.81 (1H, m), 5.22 (1H, dd), 4.20 (2H, m), 3.81 (4H, m), 3.12 (1H, m), 1.28 (3H, d), 1.15 (3H, t); MS (ESI): 499 (MH⁺).

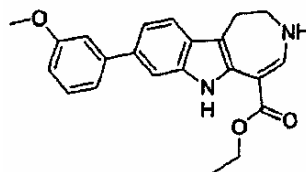
Д. Способом, подібним до кроків А та В, але замінивши етиловий складний ефір 8-бром-3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти на етиловий складний ефір 8-бром-3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти, одержували наступні сполуки:

етиловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-8-(3-метоксифеніл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти; ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 10.71 (1H, s), 7.85 (1H, d), 7.81 (1H, s), 7.63 (3H, m), 7.35 (2H, m), 7.23 (1H, m), 7.20 (1H, m), 7.13 (2H, m), 6.88 (1H, m), 4.26 (2H, dd), 3.89 (3H, s), 1.68 (6H, s), 1.23 (3H, t). MS (ESI): 513 (MH⁺); та

етиловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-8-фуран-3-іл-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти; ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 10.67 (1H, s), 7.81 (2H, m), 7.76 (1H, t), 7.63 (2H, m), 7.48 (2H, m), 7.23 (1H, m), 7.13 (2H, m), 6.76 (1H, m), 4.26 (2H, dd), 3.89 (3H, s), 1.62 (6H, s), 1.21 (3H, t). MS (ESI): 473 (MH⁺).

Приклад 40

Одержання етилового складного ефіру 8-(3-метоксифеніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-B]індол-5-карбонової кислоти



А. До перемішаного розчину етилового складного ефіру 3-(4-фторбензоїл)-8-(3-метоксифеніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти (48мг, 0.10ммоль) у 2мл EtOH додавали 0.30мл 1М розчину Na₂CO₃ при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш підігрівали при температурі 93°C флегми в атмосфері N₂ протягом 3.5 годин та зразки відстежували LC-MS. Розчин розбавляли DCM (10мл), промивали солоним розчином. Водяну фазу екстрагували DCM (10 мл) двічі. Поєднану органічну фазу висушували над Na₂SO₄ та концентрували. Сирий продукт очищували флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи EtOAc-гексаном (0-30%) для одержання титульної сполуки (33мг) у вигляді жовтої речовини; ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 10.46 (1H, s), 7.73 (1H, d), 7.47 (1H, d), 7.37 (1H, d), 7.26 (2H, m), 7.12 (1H, m), 7.00 (1H, m), 6.79 (1H, m), 5.25 (1H, s), 4.21 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.55 (2H, m), 3.11 (2H, m), 1.26 (3H, t). MS (ESI): 363 (MH⁺).

В. Подібним чином, але замінивши етиловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-8-(3-метоксифеніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти сполуками, одержаними у кроках С та D Прикладу 39, одержували наступні сполуки:

етиловий складний ефір 8-(3-етоксифеніл)-1-метил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти; MS (ESI): 377 (MH⁺);

етиловий складний ефір 8-(3-метоксифеніл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти; MS (ESI): 391 (MH⁺); та

етиловий складний ефір 8-фуран-3-іл-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти; MS (ESI): 351 (MH⁺).

С. Способом, подібним до Прикладу 2А, але замінивши етил 1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбоксилат на етиловий складний ефір 8-(3-метоксифеніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти та 4-фторбензоїл хлориду на 3,4-дифторбензоїл хлорид, одержували наступну сполуку:

етиловий складний ефір 3-(3,4-дифторбензоїл)-8-(3-метоксифеніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти; MS (ESI): 503 (MH⁺).

Д. Способом, подібним до кроку С, але замінивши етиловий складний ефір 8-(3-метоксифеніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти на етиловий складний ефір 8-(3-метоксифеніл)-1-метил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти, одержували наступн у сполуку:

етиловий складний ефір 3-(3,4-дифторбензоїл)-8-(3-метоксифеніл)-1-метил-

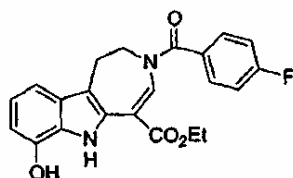
1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти; MS (ESI): 517 (MH⁺).

Е. Способом, подібним до кроку С, але замінивши етиловий складний ефір 8-(3-метоксифеніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти на етиловий складний ефір 8-(3-метоксифеніл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти або етиловий складний ефір 8-фуран-3-іл-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти, одержували наступні сполуки:

етиловий складний ефір 3-(3,4-дифторбензоіл)-8-(3-метоксифеніл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти; MS (ESI): 531 (MH⁺); та етиловий складний ефір 3-(3,4-дифторбензоіл)-8-фуран-3-іл-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти; MS (ESI): 491 (MH⁺).

Приклад 41

Одержання етилового складного ефіру 3-(4-фторбензоіл)-7-гідрокси-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти



А. Суміш етилового складного ефіру 7-бензилокси-3-(4-фторбензоіл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти (82мг, 0.17ммоль) та 10% Pd/C (82мг) та 1,4-циклогександієну (0.15мл, 1.58ммоль) перемішували при 50°C протягом 2 годин. Каталізатор відфільтровували та фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок очищували хроматографією на силікагелі, елюючи гексаном-EtOAc (85:15) для одержання титульної сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (42мг, 62%); ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 10.56 (1H, s), 8.0 (1H, s), 7.64-7.59 (2H, m), 7.20-7.11 (3H, m), 6.97-6.93 (1H, m), 6.61-6.55 (1H, m), 5.33 (1H, brs), 4.27-4.20 (4H, m), 3.26-3.23 (2H, m), 1.25 (3H, t); MS (ES): 395 (MH⁺).

В. Способом, подібним до описаного вище у кроці А, але замінивши етиловий складний ефір 7-бензилокси-3-(4-фторбензоіл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b] індол-5-карбонової кислоти на етиловий складний ефір 10-бензилокси 3-(4-фторбензоіл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b]індол-5-карбонової кислоти, одержували наступну сполуку:

етиловий складний ефір 3-(4-фторбензоіл)-10-гідрокси-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 395 (MH⁺).

С. Способом, подібним до описаного вище у кроці А, але замінивши етиловий складний ефір 7-бензилокси-3-(4-фторбензоіл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти на етиловий складний ефір 8-бензилокси-3-(4-фторбензоіл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b]індол-5-карбонової кислоти, етиловий складний ефір 9-бензилокси-3-(4-

фторбензоіл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти або етиловий складний ефір 9-добензиламіно-3-(4-фторбензоіл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b]індол-5-карбонової кислоти, одержували наступні сполуки:

етиловий складний ефір 3-(4-фторбензоіл)-8-гідрокси-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 10.45 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.66-7.59 (3H, m), 7.15-7.10 (2H, m), 6.81 (1H, d), 6.66 (1H, dd), 4.84 (1H, s), 4.24 (2H, q), 4.08 (2H, brs), 1.59 (6H, s), 1.24 (3H, t); MS (ES): 423 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(4-фторбензоіл)-9-гідрокси-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 423 (MH⁺);

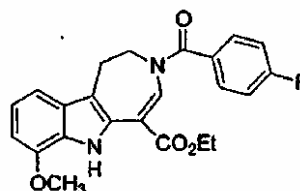
етиловий складний ефір 9-бензиламіно-3-(4-фторбензоіл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ESI): 512 (MH⁺); та

етиловий складний ефір 9-аміно-3-(4-фторбензоіл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти; MS (ESI): 422 (MH⁺).

Д. Для одержання етилового складного ефіру 9-фтор-3-(4-фторбензоіл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти, до перемішаного розчину етилового складного ефіру 9-аміно-3-(4-фторбензоіл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти (Приклад 41С) (0.024г, 0.055ммоль) у 1.0мл MeCN додавали 11мкл of 48% HBF₄ водного розчину при -10°C в атмосфері N₂ протягом 10 хвилин. 9мкл tBuONO (90%, 0.066 ммоль) додавали до реакційної суміші та перемішували при -10°C протягом 20 хвилин. Реакційну суміш підігрівали до кімнатної температури протягом 1 години та відстежували LC-MS. Розчинники видаляли у вакуумі, та залишок промивали Et₂O/гексаном (1: 1) один раз та бензолом двічі. Після висушування у високому вакуумі протягом кількох годин одержували коричневу тверду речовину. Тверду речовину в 1.5мл ксиленів підігрівали при температурі 145°C флегми в атмосфері N₂ протягом 1 години та потім концентрували. Сирий продукт очищували флеш-хроматографом на силікагелі, елюючи EtOAc-гексаном (0-30%) для одержання титульної сполуки (0.012г) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 10.68 (1H, s), 7.83 (1H, s), 7.62 (2H, m), 7.44 (1H, dd), 7.29 (1H, m), 7.13 (2H, m), 6.93 (1H, m), 4.23 (2H, q), 1.56 (6H, s), 1.22 (3H, t). MS (ESI): 425 (MH⁺).

Приклад 42

Одержання етилового складного ефіру 3-(4-фторбензоіл)-7-метокси-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти



А. Суміш етилового складного ефіру 3-(4-фторбензоїл)-7-гідрокси-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти (65мг, 0.16ммоль), карбонату калію (54мг, 0.39ммоль), метил йодиду (0.4мл, 6.4ммоль) та сухого ацетону (5мл) перемішували при 60°C протягом 13 годин. Твердий карбонат калію відфільтровували та фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок очищували хроматографією на силікагелі, елюючи гексаном-EtOAc (90:10) для одержання титульної сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (36мг, 55%); ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 10.56 (1H, s), 7.98 (1H, s), 7.64-7.59 (2H, m), 7.18-7.12 (3H, m), 7.03 (1H, t), 6.64 (1H, d), 4.28-4.19 (4H, m), 3.96 (3H, s), 3.26-3.24 (2H, m), 1.24 (3H, t); MS (ES): 409 (M⁺).

В. Подібним чином, але замінивши етиловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-7-гідрокси-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти на етиловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-10-гідрокси-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти, одержували наступну сполуку:

етиловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-10-гідрокси-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 409 (M⁺).

С. Способом, подібним до описаного у кроці А, але замінивши метил йодид на гідрохлорид 4-(2-хлоретил)морфоліну, одержували наступну сполуку:

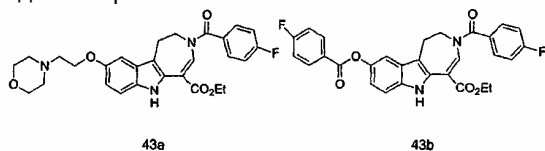
етиловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-7-(2-морфолін-4-іл-етокси)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 508 (M⁺).

Д. Способом, подібним до описаного у кроці А, але піддавши метилуванню етиловий складний ефір 9-аміно-3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти, одержували наступну сполуку

етиловий складний ефір 9-диметиламіно-3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ESI): 450 (M⁺).

Приклад 43

Одержання етилового складного ефіру 3-(4-фторбензоїл)-9-(2-морфолін-4-іл-етокси)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти та етиловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-9-(4-фторбензоїлокси)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти



А. Суміш етилового складного ефіру 9-гідрокси-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти (109мг, 0.4ммоль), карбонату калію (280мг, 2.0ммоль), йодиду натрію (60мг, 0.4ммоль) та гідрохлориду 4-(2-хлоретил)морфоліну (224мг, 1.2ммоль) в сухому ацетоні (10мл) перемішували при 80°C протягом 5 днів. Суху речовину відфільтровували та фільтрат концентрували у вакуумі, та потім висушували у високому вакуумі протягом кількох годин, та застосовували у наступній реакції без подальшого очищення; MS (ES): 386 (M⁺).

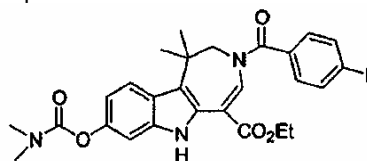
В. Вищезгаданий сирий продукт розчиняли в сухому DCM (15мл) та додавали триетиламін (0.9мл) та потім 4-фторбензоїл хлорид (0.3мл) при 0°C. Одержану суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом ночі. Розчинник видаляли у вакуумі та залишок очищували хроматографією на силікагелі, елюючи DCM-50% MeOH/DCM (80:20) для одержання титульних сполук 43a (52мг) та 43b (26мг); ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 10.43 (1H, s), 7.97 (1H, s), 7.64-7.60 (2H, m), 7.27 (1H, m), 7.19-7.09 (2H, m), 6.95 (1H, d), 6.88 (1H, dd), 4.28-4.17 (6H, m), 3.78-3.69 (5H, m), 3.22-3.20 (2H, m), 2.84 (2H, m), 2.66-2.51 (4H, m), 1.24 (3H, t); MS (ES): 506 (M⁺); 43b, ¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 11.00 (1H, s), 8.24-8.20 (2H, m), 8.05-7.99 (1H, m), 7.72-7.68 (2H, m), 7.59 (1H, d), 7.47-7.30 (5H, m), 6.97 (1H, d), 4.23 (2H, q), 4.07-4.02 (2H, m), 3.18 (2H, m), 1.20 (3H, t); MS (ES): 517 (M⁺).

С. Подібним чином, але замінивши гідрохлорид 4-(2-хлоретил)морфоліну на гідрохлорид 1-(2-хлоретил)піперидин, одержували наступну сполуку:

етиловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-9-(2-піперидин-1-ілетокси)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 506 (M⁺).

Приклад 44

Одержання етилового складного ефіру 8-диметилкарбамоїлокси-3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти



А. Диметилкарбамоїл хлорид (0.2мл, 2.17ммоль) додавали по краплях до перемішаного розчину етилового складного ефіру 3-(4-фторбензоїл)-8-гідрокси-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти (199мг, 0.47ммоль), 4-диметиламінопіридину (DMAP) (20мг), та триетиламіну (0.8мл, 5.74ммоль) у безводному DCM (15мл) при 0°C в атмосфері азоту, та одержану суміш перемішували при 50°C протягом 5 годин. Розчинники видаляли у вакуумі та залишок очищували хроматографією на силікагелі, елюючи DCM-20%MeOH/DCM (90:10) для одержання титульної сполуки (171мг, 74%); ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 10.62 (1H, s), 7.78 (s, 1H), 7.74 (1H, d), 7.63-7.59 (2H, m), 7.16-7.10 (3H, m), 6.84 (1H, dd), 4.24 (2H, q), 4.08 (2H, brs), 3.14 (3H, s), 3.03 (3H, s), 1.59 (6H, s), 1.23 (3H, t); MS (ES): 494 (M⁺).

В. Подібним чином, але замінивши диметилкарбамоїл хлорид на відповідний карбамоїл хлорид, кислотний хлорид або хлорформат, одержували наступні сполуки:

етиловий складний ефір 8-діетилкарбамоїлокси-3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 522 (M⁺);

етиловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-8-(морфоніл-4-карбонілокси)-1,2,3,6-

тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 536 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-8-(піперидин-1-карбонілокси)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 534 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-8-(піролідин-1-карбонілокси)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 520 (MH⁺);

етиловий складний ефір 8-діізопропілкарбамоїлокси-3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 550 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-8-(оксо-імідазолідин-1-карбонілокси)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 535 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-8-(метилфенілкарбамоїлокси)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 556 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-8-(4-метил-піперазин-1-карбонілокси)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 549 (MH⁺);

етиловий складний ефір 8-етоксикарбонілокси-3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 495 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-8-феноксикарбонілокси-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 543 (MH⁺);

етиловий складний ефір 8-бензилоксикарбонілокси-3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 557 (MH⁺);

етиловий складний ефір 8-ацетокси-3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 465 (MH⁺); та

етиловий складний ефір 8-(етил-ізопропілкарбамоїлокси)-3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 536 (MH⁺).

С. Способом, подібним до описаного у кроці А вище, але замінивши етиловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-8-гідрокси-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b]індол-5-карбонової кислоти на етиловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-9-гідрокси-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; та диметилкарбамоїл хлорид на 1-піролідинкарбоніл хлорид, одержували наступну сполуку:

етиловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-9-(піролідин-1-карбонілокси)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 520 (MH⁺).

Д. Способом, подібним до описаного у кроці С, але замінивши 1-піролідинкарбоніл хлорид на 4-морфолінкарбоніл хлорид або диметилкарбаміл хлорид, одержували наступні сполуки:

етиловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-9-(морфолін-1-карбонілокси)-1,2,3,6-

тетрагідроазепіно [4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 536 (MH⁺); та

етиловий складний ефір 9-диметилкарбамоїлокси-3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 494 (MH⁺).

Е. Способом, подібним до кроку А, але замінивши етиловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-8-гідрокси-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b]індол-5-карбонової кислоти на етиловий складний ефір 9-аміно-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b]індол-5-карбонової кислоти та диметилкарбаміл хлорид на метоксіяцетил хлорид, одержували наступну сполуку:

етиловий складний ефір 9-(2-метоксиацетиламіно)-3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ESI): 494 (MH⁺).

Ф. Способом, подібним до кроку Е, але замінивши метоксіяцетил хлорид на відповідний хлористий ацил або карбамілхлорид, одержували наступні сполуки:

етиловий складний ефір 9-ацетиламіно-3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ESI): 464 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-9-(4-фторбензоїламіно)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ESI): 544 (MH⁺);

етиловий складний ефір 9-(3,3-диметилуреїдо)-3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ESI): 493 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-9-[(морфолін-4-карбоніл)-аміно]-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ESI): 535 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-9-(2-тіофен-2-іл-ацетиламіно)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ESI): 546 (MH⁺); та

етиловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-9-(3-ізопропіл-уреїдо)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ESI): 507 (MH⁺).

Г. Способом, подібним до кроку А, але замінивши етиловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-8-гідрокси-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти на етиловий складний ефір 9-бензиламіно-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти, одержували наступну сполуку:

етиловий складний ефір 9-(1-бензил-3,3-диметил-уреїдо)-3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ESI): 583 (MH⁺).

Н. Для одержання етилового складного ефіру 3-(3,4-дифторбензоїл)-1,1-диметил-8-пропілкарбамоїлокси)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти, суміш етилового складного ефіру 3-(3,4-дифторбензоїл)-8-гідрокси-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти (45мг, 0.1ммоль), триетиламін (0.1мл), та пропілізоціанат (0.2мл) у сухому DCM (5мл) підігрівали

до температури флегми при 60°C прстягом 20 годин. Розчинник видаляли у вакуумі, та залишок очищували препаративною обернуто-фазовою HPLC для одержання титульної сполуки, що її потім ацилювали способом, описаним у Прикладі 2A; ¹H NMR (CDCl₃): δ 10.62 (1H, s), 7.76-7.73 (2H, m), 7.52-7.47 (1H, m), 7.36-7.31 (1H, m), 7.24-7.19 (1H, m), 7.16 (1H, d), 6.86 (1H, m), 5.04 (1H, t), 4.26 (2H, q), 4.09 (2H, brs), 3.25 (2H, q), 1.66-1.54 (8H, m), 1.25 (3H, t), 0.99 (3H, t). MS (ES): 526 (M⁺).

I. Способом, подібним до кроку H, але застосувавши ізопропіловий складний ефір 3-(3,4-дифторбензоїл)-8-гідрокси-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти та ізопропіл ізоціанат, одержували наступну сполуку:

ізопропіловий складний ефір 3-(3,4-дифторбензоїл)-1,1-диметил-8-ізопропілкарбамоїлокси-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти MS (ES): 540 (M⁺).

J. Способом, подібним до кроку H, але застосувавши ізопропіловий складний ефір 3-(3,4-дифторбензоїл)-8-гідрокси-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти та 4-фторбензил ізоціанат, одержували наступну сполуку:

ізопропіловий складний ефір 3-(3,4-дифторбензоїл)-1,1-диметил-8-[1-(4-фторбензил)карбамоїлокси]-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти MS (ES): 606 (M⁺).

K. Способом, подібним до кроку H, але застосувавши ізопропіловий складний ефір 3-(3,4-дифторбензоїл)-8-гідрокси-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти та (S)-α-метилбензил ізоціанат, одержували наступну сполуку:

ізопропіловий складний ефір 3-(3,4-дифторбензоїл)-1,1-диметил-8-[1-(S)-α-метилбензилкарбамоїлокси]-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти MS (ES): 602 (M⁺).

L. Способом, подібним до кроку H, але застосувавши етиловий складний ефір 3-(3,4-дифторбензоїл)-8-гідрокси-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти та фенол ізоціанат, одержували наступну сполуку:

етиловий складний ефір 3-(3,4-дифторбензоїл)-1,1-диметил-8-(1-фенілкарбамоїлокси)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти MS (ES): 560 (M⁺).

M. Способом, подібним до кроку H, але застосувавши етиловий складний ефір 3-(3,4-дифторбензоїл)-8-гідрокси-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти та 4-фторбензил ізоціанат, одержували наступну сполуку:

етиловий складний ефір 3-(3,4-дифторбензоїл)-1,1-диметил-8-[1-(4-фторбензил)карбамоїлокси]-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти MS (ES): 592 (M⁺).

N. Способом, подібним до кроку H, але застосувавши етиловий складний ефір 3-(3,4-дифторбензоїл)-8-гідрокси-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти та (R)-α-метилбензил ізоціанат, одержували наступну сполуку:

етиловий складний ефір 3-(3,4-дифторбензоїл)-1,1-диметил-8-[1-(R)-α-метилбензилкарбамоїлокси]-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти MS (ES): 588 (M⁺).

O. Способом, подібним до кроку H, але застосувавши етиловий складний ефір 3-(3,4-дифторбензоїл)-8-гідрокси-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти та (S)-α-метилбензил ізоціанат, одержували наступну сполуку:

етиловий складний ефір 3-(3,4-дифторбензоїл)-1,1-диметил-8-[1-(S)-α-метилбензилкарбамоїлокси]-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти MS (ES): 588 (M⁺).

P. Способом, подібним до кроку H, але застосувавши етиловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-8-гідрокси-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти та (S)-α-метилбензил ізоціанат, одержували наступну сполуку:

етиловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-8-[1-(S)-α-метилбензилкарбамоїлокси]-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти MS (ES): 570 (M⁺).

Q. Способом, подібним до кроку H, але застосувавши етиловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-8-гідрокси-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти та бензил ізоціанат, одержували наступну сполуку:

етиловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-8-(1-бензилкарбамоїлокси)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти MS (ES): 556 (M⁺).

R. Способом, подібним до кроку H, але застосувавши 3-(4-фторбензоїл)-8-гідрокси-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти та 2,3-дигідробензофуран-5-іл ізоціанат, одержували наступну сполуку:

етиловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-8-[1-(2,3-дигідробензофуран-5-ілкарбамоїлокси)]-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти MS (ES): 584 (M⁺).

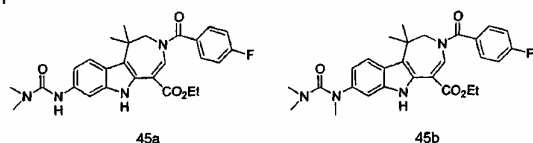
S. Способом, подібним до кроку H, але застосувавши етиловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-8-гідрокси-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти та бензил ізотіоціанат, одержували наступну сполуку:

етиловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-8-(1-бензилкарбамоїлокси)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти MS (ES): 585 (M⁺).

Приклад 45

Одержання етилового складного ефіру 8-(3,3-диметил-уреїдо)-3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової

кислоти та етилового складного ефіру 3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-8-(1,3,3-триметилуреїдо)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти



А. Продукт Прикладу 35В дебензилювали для одержання суміші етилового складного ефіру 8-аміно-3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти та етилового складного ефіру 8-метиламіно-3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти (са. 1:1), застосовуючи ті самі умови, як описані у Прикладі 41. Суміш застосовували у подальшій реакції без подальшого очищення.

В. Титульні сполуки одержували способом, подібним до описаного у Прикладі 44А, застосовуючи вищезгадану суміш етилового складного ефіру 8-аміно-3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти та етилового складного ефіру 8-метиламіно-3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; 45a: MS (ES): 493 (MH⁺); 45b: MS (ES): 507 (MH⁺).

С. Способом, подібним до Прикладу 44Н, але застосувавши етиловий складний ефір 8-метиламіно-3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти, виготовлений вище, та ізопропіл ізоціанат, одержували наступну сполуку:

етиловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-8-(1-метил-3-ізопропілуреїдо)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти MS (ES): 521 (MH⁺).

Д. Способом, подібним до Прикладу 44Н, але застосувавши етиловий складний ефір 8-метиламіно-3-(3,4-дифторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти, приготований подібним чином, як у Прикладі 45, та метил ізоціанат, одержували наступну сполуку:

етиловий складний ефір 3-(3,4-дифторбензоїл)-1,1-диметил-8-(1-метил-3-метилуреїдо)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової. MS (ES): 493 (MH⁺)

Е. Способом, подібним до Прикладу 44Н, але застосувавши етиловий складний ефір 8-метиламіно-3-(3,4-дифторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти, приготований способом, подібним до кроку В, та 2-фурурил ізотіоціанат, одержували наступну сполуку:

етиловий складний ефір 3-(3,4-дифторбензоїл)-1,1-диметил-8-(1-метил-3-фуран-2-ілметил-тіоуреїдо)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти. MS (ES): 575 (MH⁺).

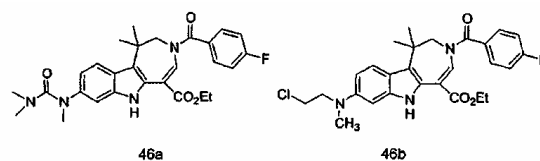
Ф. Способом, подібним до Прикладу 44Н, але застосувавши етиловий складний ефір 8-метиламіно-3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кис-

лоти, приготований на кроці В, та 2-фурурил ізотіоціанат, одержували наступну сполуку:

етиловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-8-(1-метил-3-бензил-тіоуреїдо)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти MS (ES): 575 (MH⁺).

Приклад 46

Одержання етилового складного ефіру 3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-8-(1,3,3-триметилуреїдо)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти та етилового складного ефіру 8-[(N-2-хлоретил)-N-метил-аміно]-3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти



А. Етиловий складний ефір 8-(бензил(метил)аміно)-3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти дебензилювали для отримання етилового складного ефіру 8-метиламіно-3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти способом, подібним до описаного у Прикладі 41; MS (ES): 436 (MH⁺).

В. Етиловий складний ефір 8-метиламіно-3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти вводили у реакцію з диметилкарбамоїл хлоридом способом, подібним до описаного у Прикладі 44, застосовуючи 1,2-дихлоретан замість DCM як розчинник для одержання етилового складного ефіру 3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-8-(триметилуреїдо)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти. Одночасно етиловий складний ефір 8-[(2-хлоретил)метиламіно]-3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти також одержували як побічний продукт; MS (ES): 498 (MH⁺).

С. Способом, подібним до описаного у кроках А та В, але замінивши етиловий складний ефір 8-(бензил(метил)аміно)-3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти на етиловий складний ефір 8-(бензил(метил)аміно)-3-(3,4-дифторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти на кроку В та 1,2-дихлоретан на хлороформ, одержували наступну сполуку:

етиловий складний ефір 3-(3,4-дифторбензоїл)-1,1-диметил-8-(триметилуреїдо)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти.

Д. Способом, подібним до описаного у кроку С, але замінивши диметилкарбамоїл хлорид на відповідний карбамоїл хлорид або кислотний хлорид, одержували наступні сполуки:

етиловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-8-[метил(піролідін-4-карбоніл)аміно]-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 533 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-8-[метил(морфолін-4-карбоніл)-аміно]-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 549 (MH⁺);

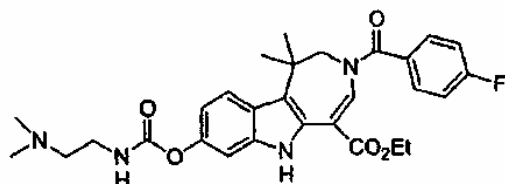
етиловий складний ефір 8-(4-фторбензоїлметиламіно)-3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 558 (MH⁺)

етиловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-8-(1-метил-3-піридин-2-ілметилуреїдо)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 570 (MH⁺); та

етиловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-8-(1-метил-3-піридин-2-іл-етилуреїдо)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти.

Приклад 47

Одержання етилового складного ефіру 8-(2-диметиламіно-етилкарбамоїлокси)-3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти



А. Трифосген (58мг, 0.195ммоль) додавали до перемішаної суміші етилового складного ефіру 3-(4-фторбензоїл)-8-гідрокси-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідро-азепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти (49мг, 0.116ммоль) та діізопропілетиламіну (0.8мл, 4.01ммоль) у сухому DCM (10мл) при 0°C в атмосфері N₂. Одержану суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 1.5год., та додавали N,N-диметилетилелдіамін (0.1мл, 0.91ммоль). Суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом ночі. Розчинники видаляли у вакуумі та залишок очищували препаративною обернуто-фазовою HPLC для одержання титульної сполуки (18мг); ¹H-ЯМР (CDCl₃): 10.63 (1H, s), 7.76 (2H, m), 7.63-7.60 (2H, m), 7.16-7.11 (3H, m), 6.88-6.86 (1H, dd), 5.61 (1H, t), 4.24 (2H, q), 4.10 (2H, brs), 3.37 (2H, m), 2.48 (2H, m), 2.27 (6H, s), 1.59 (6H, s), 1.24 (3H, t); MS (ES): 537 (MH⁺).

В. Подібним чином, але замінивши N,N-диметилетилелдіамін на відповідно заміщений спирт або амін, одержували наступні сполуки:

етиловий складний ефір 8-(2-диметиламіноетоксикарбамоїлокси)-3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 538 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-8-(2-піридин-2-іл-етилкарбамоїлокси)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 538 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-8-(піридин-4-іл-метилкарбамоїлокси)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 557 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-8-(піридин-2-іл-метилкарбамоїлокси)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 557 (MH⁺)

етиловий складний ефір 8-циклопропілкарбамоїлокси-3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 506 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-8-(4-піридин-2-іл-піперазин-1-карбонілокси)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 557 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-8-(піридин-3-іл-метилкарбамоїлокси)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 557 (MH⁺)

етиловий складний ефір 8-(азетидин-1-карбонілокси)-3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 506 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-8-(4-метилпіперазин-1-ілкарбамоїлокси)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 564 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-8-фенетилкарбамоїлокси-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 570 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-8-(тіофен-2-ілметилкарбамоїлокси)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 557 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-8-(фуран-2-ілметилкарбамоїлокси)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 546 (MH⁺);

етиловий складний ефір 8-циклобутилкарбамоїлокси-3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; (ES) 520 (MH⁺);

етиловий складний ефір 8-циклопентилкарбамоїлокси-3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; (ES) 534 (MH⁺);

етиловий складний ефір 8-циклогексилкарбамоїлокси-3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 548 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-8-(5-метилпіразин-2-ілметилкарбамоїлокси)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 572 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-8-ізопропілкарбамоїлокси-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 508 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-8-метилкарбамоїлокси-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 481 (MH⁺);

8-(3-циклопропіл-1-метилуреїдо)-3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 519 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-9-(піридин-2-іл-метилкарбамоїлокси)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти;

етиловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-9-(2-піридин-2-іл-етилкарбамоїлокси)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; та

етиловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-9-(тіофен-2-ілметилкарбамоїлокси)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти.

С. Способом, подібним до кроку А, але замінивши етиловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-8-гідрокси-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти на етиловий складний ефір 3-(3,4-дифторбензоїл)-8-гідрокси-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти та застосовуючи відповідний амін, одержували наступні сполуки:

етиловий складний ефір 8-циклопропілкарбамоїлокси-3-(3,4-дифторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 524 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(3,4-дифторбензоїл)-1,1-диметил-8-метилкарбамоїлокси-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 499 (MH⁺);

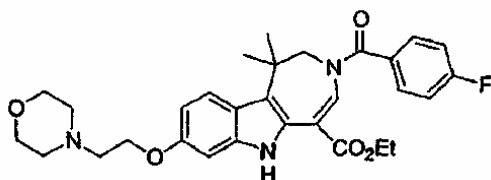
етиловий складний ефір 3-(3,4-дифторбензоїл)-1,1-диметил-8-(піридин-2-іл-метилкарбамоїлокси)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 575 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(3,4-дифторбензоїл)-1,1-диметил-8-бензилкарбамоїлокси-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти MS (ES): 574 (MH⁺); та

етиловий складний ефір 3-(3,4-дифторбензоїл)-1,1-диметил-8-фенілкарбамоїлокси-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти MS (ES): 560 (MH⁺).

Приклад 48

Одержання етилового складного ефіру 3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-8-(2-морфолін-4-ілетокси)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти



А. Суміш етилового складного ефіру 3-(4-фторбензоїл)-8-гідрокси-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти (85мг, 0.2ммоль), натріййодиду (30мг), карбонату калію (140мг, 1.01ммоль) та 4-(2-хлоретил)морфоліну (вільна основа, 300мг, 2ммоль) та ацетону (8мл) підігрівали при 75°C протягом 24 годин. Тверду речовину відфільтровували та фільтрат концентрували у вакуумі, та сирий продукт очищували препаративною обернуто-фазовою HPLC для одержання титульної сполуки (11мг); ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 10.51 (1H, s), 7.72

(1H, s), 7.67 (1H, d), 7.66-7.59 (2H, m), 7.15-7.10 (2H, m), 6.86 (1H, d), 6.76 (1H, dd), 4.27-4.17 (4H, m), 4.08 (2H, brs), 3.77 (4H, m), 2.88 (2H, brs), 2.65 (4H, brs), 1.59 (6H, s), 1.25 (3H, t); MS (ES): 536 (MH⁺).

В. Подібним чином, але замінивши 4-(2-хлоретил)морфолін на 1-(2-хлоретил)піперидин, етил бромацетат чи 2-бромацетамід, одержували наступні сполуки:

етиловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-8-(2-піперидин-1-ілетокси)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 534 (MH⁺);

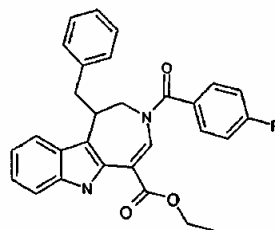
етиловий складний ефір 8-етоксикарбонілметокси-3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 509 (MH⁺); та

етиловий складний ефір 8-карбамоїлметокси-3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 480 (MH⁺).

С. Для одержання етилового складного ефіру 3-(3,4-дифторбензоїл)-1,1-диметил-8-(3-гідрокси-пропокси)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти, суміш етилового складного ефіру 3-(4-фторбензоїл)-8-гідрокси-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти (46мг, 0.11ммоль), діізопропілетиламін (0.5мл), та 3-бром-1-пропанол (1.4мл) у сухому ацетонітрилі (1мл) перемішували при 75°C протягом 10 годин. Розчинник видаляли у вакуумі, та залишок очищували препаративною обернуто-фазовою HPLC, що потім ацилювали способом, описаним у Прикладі 2А. ¹НЯМР (CDCl₃): δ 10.51 (1H, s), 7.86 (1H, s), 7.82 (1H, d), 7.66-7.59 (2H, m), 7.15-7.09 (2H, m), 6.87 (1H, d), 6.74 (1H, m), 4.27-4.15 (4H, m), 4.09 (2H, brs), 3.90 (2H, m), 2.11-2.05 (2H, m), 1.60 (6H, s), 1.26-1.21 (3H, m). MS (ES): 481 (MH⁺).

Приклад 49

Етиловий складний ефір 1-бензил-3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти



А. 2-(1H-індол-3-іл)-3-фенілакрилонітрил готували шляхом додавання 3-індолілацетонітрилу (2.02г, 12.9ммоль), MeOH (18мл), бензальдегіду (1.60мл, 15.5ммоль), та 25% мас. розчину метоксиду натрію в MeOH (3.2мл, 14.2ммоль) до 50мл колби. Розчин перемішували при температурі навколишнього середовища в атмосфері N₂ протягом 16 годин. Реакційну суміш розбавляли DCM (20мл), додавали мікрофільтри (250мг), та розчин підігрівали з обернутим холодильником протягом 1 години. Реакцію гасили додаванням насиченого NH₄Cl (20мл). Органічну фазу розділяли, висушували над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували під зниженим тиском. Сирий матеріал хромато-

рафували (SiO_2 , 100% гексан до 5% EtOAc) для одержання 1.4г (44% вихід) 2-1H-індол-3-іл-3-феніл-акрилонітрил; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.42 (1H, brs), 7.97 (1H, d), 7.87 (2H, m), 7.63 (1H, s), 7.60 (1H, d), 7.37-7.48 (4H, m), 7.25-7.33 (2H, m); TLC (SiO_2 бляшка, 5:1 гексан/EtOAc) R_f = 0.35; MS (ESI): 245 (MH^+).

В. р-Бензилтриптамін готували шляхом додавання 2-1H-індол-3-іл-3-фенілакрилонітрил (500мг, 2.04ммоль) та EtOH (25мл) до продуктої N_2 100мл колби. До розчину додавали близько 2г суспензії нікелю Ренея. До реакційної суміші, по краплях із перемішуванням, додавали моногідрат гідразину (2.5мл). Реакційний розчин перемішували при 65°C протягом 4 годин. Суспензію фільтрували через целітну прокладку для видалення надлишку нікелю Ренея. Фільтрат концентрували під зниженим тиском, та сирий продукт застосовували без подальшого очищення; MS (ESI): 251 (MH^+).

С. Етиловий складний ефір 1-бензил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти етил готували способом, подібним до описаного у Прикладі 1А шляхом застосування β -бензилтриптаміну; MS (ESI): 347 (MH^+).

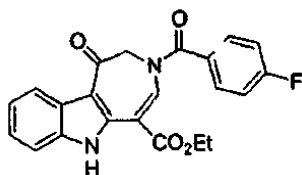
Д. Титульну сполуку готували способом, подібним до описаного у Прикладі 2А шляхом застосування етилового складного ефіру 1-бензил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти та 4-фторбензоїл хлориду; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 10.58 (1H, s), 8.07 (1H, s), 7.62-7.66 (2H, m), 7.36 (1H, d), 7.13-7.23 (9H, m), 6.99 (1H, t), 5.25 (1H, dd), 4.26 (2H, m), 3.94 (1H, d), 2.99 (1H, dd), 2.83 (1H, dd), 1.22 (3H, t); MS (ESI): 469 (MH^+).

Е. Способом, подібним до кроків А-Д, але замінивши бензальдегід на фурфурал у кроці А, одержували наступну сполуку:

етиловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-1-фуран-2-ілметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS(ESI): 459 (MH^+).

Приклад 50

Одержання етилового складного ефіру 3-(4-фторбензоїл)-1-оксо-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти



А. До суміші етил 3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбоксилату (190мг, 0.5ммоль) та 2,3-дихлор-5,6-диціано-1,4-бензохінону (DDQ) (139мг, 0.6ммоль) додавали суміш THF- H_2O (9:1, 8мл) при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 2 годин. Додавали додатковий DDQ (139мг, 0.6ммоль), та суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом інших 2 годин. Розчинник видаляли у вакуумі, та залишок уміщували в EtOAc та ретельно промивали насиченим розчином гідрокарбонату натрію, а потім солоним розчином. Органічну фазу висушували сульфатом натрію та концентрували у вакуумі. Залишок очищували хроматографією на

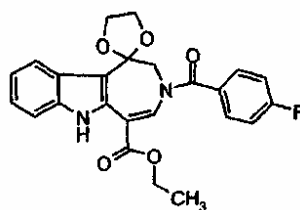
силікагелі, елюючи гексаном-EtOAc (85:15), для одержання титульної сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (180мг, 92%); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 11.4 (1H, s), 8.52-8.48 (2H, m), 7.66-7.62 (2H, m), 7.48-7.46 (1H, m), 7.37-7.31 (2H, m), 7.22-7.17 (2H, m), 4.53 (2H, s), 4.38 (2H, q), 1.35 (3H, t); MS (ES): 393 (MH^+).

В. Подібним чином, але замінивши етил 3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбоксилат на етиловий складний ефір 10-бензилокси-3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти, одержували наступну сполуку:

етиловий складний ефір 10-бензилокси-3-(4-фторбензоїл)-1-оксо-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 499 (MH^+).

Приклад 51

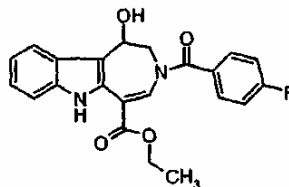
Одержання етилового складного ефіру 1,1-етиленедіокси-3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти



Суміш етилового складного ефіру 3-(4-фторбензоїл)-1-оксо-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти (39мг, 0.1ммоль) and TsOH (10мг) та етиленгліколь (0.2мл) у толуолі (10мл) підігрівали до температури флегми протягом ночі в атмосфері азоту. Після охолодження реакційну суміш розбавляли DCM. Потім його промивали насиченим водним NaHCO_3 та водою, та промивали MrSO_4 . Випарювання розчинника дало сирий продукт, який очищували колонковою хроматографією на силікагелі, елююваному MeOH-DCM (2:98) для одержання титульної сполуки (7.5мг); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 9.68 (1H, s), 8.24 (1H, d), 7.08 (2H, m), 7.57 (1H, s), 7.41 (2H, m), 7.12 (2H, m), 4.77 (2H, m), 4.55 (2H, m), 4.46 (2H, q), 1.46 (3H, t). MS (ES): 437 (MH^+).

Приклад 52

Одержання етилового складного ефіру 3-(4-фторбензоїл)-1-гідрокси-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти

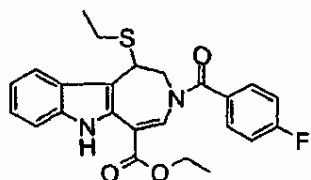


До суспензії етилового складного ефіру 3-(4-фторбензоїл)-1-оксо-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти (784мг, 2ммоль) у EtOH (11мл) та AcOH (3мл) додавали NaBH_3CN (500мг, 8ммоль), та суміш перемішували при 20°C протягом ночі. Потім її перетворювали на основу 28% гідроксиду амонію та екстрагували DCM. Поєднаний органічний прошарок промивали водою та висушували MgSO_4 . Випарювання розчинника

дало сирий продукт, який було очищено колонковою хроматографією на силікагелі та елюювано MeOH-DCM (1:19) для одержання титульної сполуки (450мг); ^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 9.61 (1H, s), 8.41 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.25-7.36 (5H, m), 7.05 (2H, m), 4.93 (1H, m), 4.57 (1H, d), 4.42 (3H, m), 3.85 (1H, m), 1.35 (3H, d). MS (ES): 395 (MH^+).

Приклад 53

Одержання етилового складного ефіру 1-етилсульфаніл-3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти



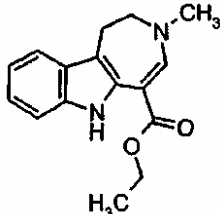
А. До розчину етилового складного ефіру 3-(4-фторбензоїл)-1-гідрокси-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти (60мг, 0.3ммоль) у DCM (2мл) додавали трифторметансульфоновий ангідрид (50мл, 0.6ммоль) при 0°C та суміш перемішували протягом 1 години при 0°C . Додавали етантіол (34мл, 0.9ммоль) та реакційну суміш перемішували протягом ночі при 20°C . Додавали воду та органічний шар відділяли. Водний шар екстрагували DCM. Поєднаний органічний шар тоді промивали водою та висушували над MgSO_4 . Висушування розчинника дало сирий продукт, який очищували колонковою хроматографією на силікагелі, елюювали MeOH-DCM (1:19) для одержання титульної сполуки (2мг); ^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 8.59 (1H, s), 8.77 (1H, d), 7.54 (2H, m), 7.36 (1H), 7.19 (1H, m), 7.06 (2H, m), 6.73 (1H, s), 4.41 (2H, m), 4.21-4.30 (3H, m), 2.59-2.69 (2H, m), 1.28 (3H, t), 1.19 (3H, t). MS (ES): 439 (MH^+).

В. Подібним чином, але замінивши етантіол на n-пропіламін, одержували наступну сполуку:

етиловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-1-пропіламіно-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 436 (MH^+).

Приклад 54

Одержання етилового складного ефіру 3-метил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти

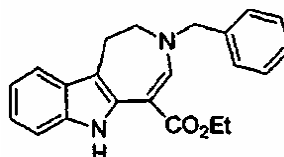


До розчину етил 1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбоксилату (0.15г, 0.6ммоль) у DMF (2мл) додавали гідрид натрію (60%, 28мг, 0.7ммоль) при 0°C та розчин Mel (38мкл, 0.7ммоль). Суміш перемішували протягом 30хв. при 0°C . Воду додавали до реакційної суміші, що потім екстрагували DCM. Поєднаний органічний шар промивали водою та висушували на сульфаті магнію. Випарювання розчинника дало сирий продукт, який очищували колонковою хроматографією

на силікагелі, елюючи MeOH-DCM (5:95) та потім додатково очищували препаративною HPLC для одержання титульної сполуки (86мг); ^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 10.50 (1H, s), 8.26 (1H, m), 7.77 (1H, s), 7.40 (1H, d), 7.31 (1H, d), 7.05 (2H, m), 5.35 (1H, s), 4.28 (2H, q), 3.54 (2H, t), 3.26 (3H, s), 3.14 (2H, m), 1.36 (3H, t). MS (ES): 271 (MH^+).

Приклад 55

Одержання етилового складного ефіру 3-бензил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти



А. Гідрид натрію (60% у мінеральній олії, 320мг, 8ммоль) додавали до перемішаного розчину етил 1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбоксилату (520мг, 2ммоль) у водному DMF (8мл) при 0°C в атмосфері азоту, та одержану суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 30 хвилин. Бензил бромід (345мг, 2ммоль) тоді додавали по краплях до вищезгаданої суміші при 0°C . Одержану суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 6 годин. Розчин хлориду амонію обережно додавали для гашення реакції при 0°C . Суміш екстрагували DCM. Поєднані екстракти промивали насиченим розчином хлориду амонію, водою та солоним розчином, висушували над сульфатом натрію та випарювали у вакуумі для одержання коричневої олії, що її очищували хроматографією на силікагелі, елюючи EtOAc-гексаном (5:95) для одержання титульної сполуки (421мг); ^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 10.53 (1H, s), 7.96 (1H, s), 7.41-7.25 (7H, m), 7.08-6.99 (2H, m), 4.57 (2H, s), 4.33-4.27 (2H, q), 3.48 (2H, m), 3.01 (2H, m), 1.36 (3H, t); MS (ES): 347 (MH^+).

В. Подібним чином, як описано вище у кроці А, але замінивши бензил бромід на відповідно заміщений гало алкан або галоефір, одержували наступні сполуки:

етиловий складний ефір 3-(2-метоксіетил)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 315 (MH^+); та етиловий складний ефір

3,6-біс-(2-метоксіетил)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 373 (MH^+);

етиловий складний ефір 3-(3-фторпропіл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 317 (MH^+);

етиловий складний ефір 3-циклогексилметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 353 (MH^+); та етиловий складний ефір

3,6-біс-циклогексилметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 449 (MH^+);

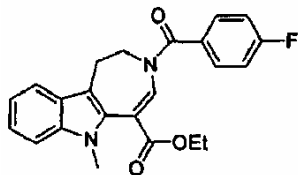
етиловий складний ефір 3-піридин-2-ілметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 348 (MH^+);

етиловий складний ефір 3-(2-морфолін-4-лєтил)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 370 (MH^+);

етиловий складний ефір 3-піридин-3-ілметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 348 (MH⁺).

Приклад 56

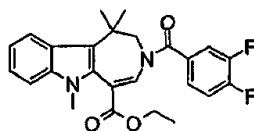
Одержання етил 3-(4-фторбензоїл)-6-метил-3-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбоксилату



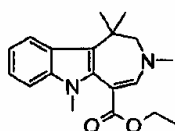
LDA (1.2ммоль) додавали до розчину етил 3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбоксилат (сполука Прикладу 2A: 378мг, 1ммоль) у THF при -78°C та реакційну суміш повільно підігрівали до 0°C та перемішували протягом 30 хвилин при 0°C. MeI (125мл, 2ммоль) додавали та перемішували при 20°C протягом 1 години. Реакційну суміш гасили водою. Органічні шари відділяли та водний шар екстрагували DCM. Поєднані органічні шари промивали водою та висушували над MgSO₄. Випарювання розчинника дало сирий продукт, що його очищували хроматографією на силікагелі, елюючи EtOAc-гексаном (1:4), для одержання титульної сполуки (27мг). ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ (1H, s), 7.54-7.60 (3H, m), 7.32 (1H, d), 7.25 (1H, m), 7.14-7.17 (3H, m), 4.14-4.28 (4H, m), 3.61 (3H, s), 3.17 (2H, m), 1.25 (3H, t); MS (ES): 392 (M⁺), 415 (MH⁺).

Приклад 57

Одержання етилового складного ефіру 3-(3,4-дифторбензоїл)-1,1,6-триметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти та етилового складного ефіру 1,1,3,6-тетраметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти



57a

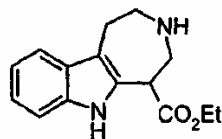


57b

До розчину етил 3-(3,4-дифторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбоксилату (21мг, 0.05ммоль) у DMF (2мл) додавали NaH (60%, 4мг, 2екв.) при 0°C та реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин при 0°C. Додавали йодметан та реакційну суміш перемішували протягом 15 хвилин при 0°C та потім гасили водою/АсОН. Суміш розбавляли DCM та промивали водою та висушували над MgSO₄. Випарювання розчинника дало сирий продукт, що його очищували хроматографією на силікагелі, елюючи MeOH-DCM (1:19) для одержання 57a (2мг) та 57b (5мг); 57a: ¹ЯМР (CDCl₃): δ 7.85 (1H, d), 7.46 (2H, m), 7.33 (2H, m), 7.24 (2, m), 7.12 (1H, m), 4.20 (2H, q), 4.00 (2H, s), 3.56 (3H, s), 1.63 (6H, s), 1.39 (3H, t). MS (ES): 439 (MH⁺); 57b: ¹ЯМР (CDCl₃): δ 7.81 (1H, d), 7.71 (1H, m), 7.24 (1, m), 7.11 (1H, m), 7.00 (1H, m), 4.24 (2H, q), 3.40 (3H, s), 3.19 (3H, s), 1.62 (6H, s), 1.27 (3H, t). MS (ES): 313 (MH⁺).

Приклад 58

Одержання етилового складного ефіру 1,2,3,4,5,6-гексагідро-азепіно [4,5-*b*] індол-5-карбонової кислоти



А. Титульну сполуку одержували способом, подібним до описаного у Kuehne et al. (J. Org. Chem. 1985, 50, 919-924) та в EP 064 317 B1; MS (ES): 259 (MH⁺).

В. Способом, подібним до Прикладу 2A, але замінивши етил 1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбоксилат на етил 1,2,3,4,5,6-гексагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбоксилат, одержували наступну сполуку:

етил 3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,4,5,6-гексагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбоксилат; ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 8.43 (1H, m), 7.31-7.52 (4H, m), 6.96-7.19 (4H, m), 3.96-4.33 (6H, m), 3.67 (2H, m), 3.14 (1H, m), 2.94 (1H, m), 1.15-1.36 (3H, m); MS (ES): 381 (MH⁺).

С. Способом, подібним до кроку В, але замінивши 4-фторбензоїл хлорид на відповідно заміщений хлористий ацил, ізоціанат або хлорформат, одержували наступні сполуки:

етиловий складний ефір 3-бензоїл-1,2,3,4,5,6-гексагідро-азетно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 363 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(4-трет-бутилбензоїл)-1,2,3,4,5,6-гексагідро-азепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 363 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-фенілацетил-1,2,3,4,5,6-гексагідро-азепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 377 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(3-фніл-пропіоніл)-1,2,3,4,5,6-гексагідро-азепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 391 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(4-хлорбензоїл)-1,2,3,4,5,6-гексагідро-азепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 391 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(2,4-дихлорбензоїл)-1,2,3,4,5,6-гексагідро-азепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 431 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(3-метоксибензоїл)-1,2,3,4,5,6-гексагідро-азепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 393 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-піперонілоїл-1,2,3,4,5-гексагідро-азепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 407 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(4-нітробензоїл)-1,2,3,4,5,6-гексагідро-азепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 408 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(4-метоксибензоїл)-1,2,3,4,5,6-гексагідро-азепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 393 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(4-метил-3-нітробензоїл)-1,2,3,4,5,6-гексагідро-азепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 444 (MNa⁺);

етиловий складний ефір 3-(4-метоксикарбоніл-бензоїл)-1,2,3,4,5,6-гексагідро-азепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 421 (MH⁺);

5-етиловий складний ефір 3-(4-хлорфеноксикарбоніл) 1,4,5,6-тетрагідро-2H-

азепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 435 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(4-хлорфенілкарбамоїл)-1,2,3,4,5,6-гексагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 434 (MNa⁺); та

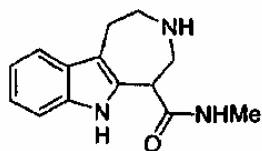
етиловий складний ефір 3-*p*-толїлкарбамоїл-1,2,3,4,5,6-гексагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 392 (MH⁺).

D. Способом, подібним до описаного у кроці B, але застосувавши 3,4-дифторбензоїл хлорид та етил 1,1-диметил-1,2,3,4,5,6-гексагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбоксилат, що був одержаний способом, подібним до описаного у кроці A, одержували наступну сполуку:

етил 3-(3,4-дифторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,4,5,6-гексагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбоксилат; MS(ESI): 427 (MH⁺).

Приклад 59

Одержання N-метил 1,2,3,4,5,6-гексагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбаміду



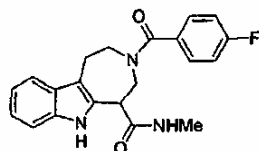
A. Етил 1,2,3,4,5,6-гексагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбоксилат (1.29г, 5ммоль; EP 064 317 B1) та гідрохлорид метиламіну (0.67г, 10ммоль) додавали до розчину метиламіну у THF (2М, 15мл) та суспензію підігрівали до 80°C у герметичній трубці в атмосфері азоту, перемішуючи протягом 72 годин. Розчинник випарювали для одержання сирого продукту, який очищували хроматографією на силікагелі, елюючи MeOH-DCM (1:9 - 1:4) для одержання титульної сполуки (0.8г); ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 8.46 (1H, brs), 8.24 (1H, s), 7.48 (1H, d), 7.30 (1H, d), 7.16 (1H, m), 7.10 (1H, m), 3.70 (1H, d), 3.66 (1H, dd), 3.46 (1H, dd), 3.08 (2H, m), 2.87 (2H, m), 2.73 (3H, d), 1.9 (1H, br s); MS (ES): 244 (MH⁺).

B. Подібним чином, але замінивши метиламін та його гідрохлоридну сіль на етиламін та його гідрохлоридну сіль, одержували наступну сполуку:

N-етил 1,2,3,4,5,6-гексагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбамід; ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 8.70 (1H, brs), 8.37 (1H, brs), 7.48 (1H, d), 7.47 (1H, d), 7.14 (1H, m), 7.08 (1H, m), 3.64-3.68 (2H, m), 3.44 (1H, m), 3.20 (2H, m), 3.08 (2H, m), 1.08 (3H, t); MS (ES): 258 (MH⁺).

Приклад 60

Одержання N-метил 3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,4,5,6-гексагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбаміду



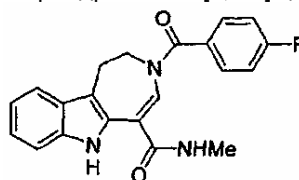
A. Титульну сполуку готували Способом, подібним до описаного у Прикладі 2A, шляхом застосування N-метил 1,2,3,4,5,6-гексагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбамід та 4-фторбензоїл хлорид; ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 9.49 (1H, brs), 7.35 (3H, m), 7.24 (1H, m), 7.14 (4H, m), 4.30 (2H, m), 4.19 (1H, m),

3.69 (2H, m), 3.07 (1H, m), 2.91 (1H, m), 2.78 (3H, br s); MS (ES): 366.2 (MH⁺).

B. Подібним чином, вищезгаданий N-метил 1,2,3,4,5,6-гексагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбамід замінили на N-етил 1,2,3,4,5,6-гексагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбамід для одержання N-етил 3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,4,5,6-гексагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбаміду.

Приклад 61

Одержання N-метил 3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбаміду



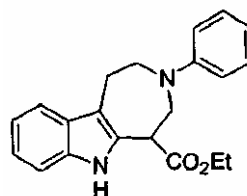
A. До розчину N-метил 3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,4,5,6-гексагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбаміду та TEA у DCM при 0°C додавали охолоджений (0°C) розчин гідро хлориду трет-бутилу (57мл, 0.5ммоль) у DCM. Реакційну суміш перемішували протягом 1.5 годин при 0°C. Додавали холодну воду для промивання розчину. Органічний шар відділяли та водний шар екстрагували DCM. Поєднані органічні шари промивали водою та висушували над MgSO₄. Випарювання розчинника дало сирий продукт, який очищували хроматографією на силікагелі, елюючи MeOH-DCM для одержання титульної сполуки (14мг); ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 10.04 (1H, brs), 7.57 (2H, m), 7.52 (1H, d), 7.37 (1H, d), 7.24 (1H, m), 7.12 (4H, m) 5.9 (1H, brs), 4.15 (2H, t), 3.27 (2H, t), 2.92 (3H, d); MS (ES): 378 (MH⁺).

B. Подібним чином, але замінивши N-метил 3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,4,5,6-гексагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбамід на N-етил 1,2,3,4,5,6-гексагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбамід, одержували наступну сполуку:

N-етил 3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбамід; ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 10.05 (1H, brs), 7.57 (2H, m), 7.52 (1H, d), 7.37 (1H, d), 7.21 (1H, m), 7.12 (5H, m) 5.88 (1H, brs), 4.15 (2H, t), 3.27 (2H, t), 3.40 (2H, m), 1.19 (3H, t); MS (ES) 378 (MH⁺)

Приклад 62

Одержання етилового складного ефіру 3-феніл-1,2,3,4,5,6-гексагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти



A. Суміш етил 1,2,3,4,5,6-гексагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбоксилату (520мг, 2ммоль), ацетату міді (728мг, 4ммоль), фенолборної кислоти (490мг, 4ммоль) та піридину (0.35мл, 4ммоль) у сухому DCM (20мл) перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 3 днів. Суміш фільтрували через целітну прокладку. Фільтрат концентрували у вакуумі та

потім очищували хроматографією на силікагелі, елюючи EtOAc-гексаном (7:93) для одержання титильної сполуки (53мг); ^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 8.66 (1H, s), 7.42 (1H, d), 7.26-7.18 (4h, m), 7.10-7.00 (2H, m), 7.69 (2H, d), 6.67 (1H, t), 5.22 (1H, m), 4.40-4.18 (3H, m), 4.04-4.01 (1H, m), 3.98-3.88 (1H, m), 3.58-3.52 (1H, m), 3.22-3.15 (1H, m), 3.08-3.02 (1H, m), 1.27 (3H, t); MS (ES): 335 (MH^+).

В. Подібним чином, як описано у Прикладі 61А, застосовуючи етиловий складний ефір 3-феніл-1,2,3,4,5,6-гексагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти, виділений у кроці А, одержували наступну сполуку:

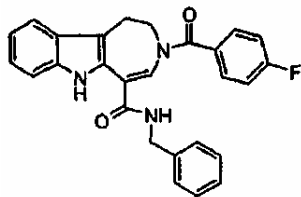
етиловий складний ефір 3-феніл-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 333 (MH^+).

С. Подібним чином, як описано у кроці А, але замінивши фенілборну кислоту на 3-метоксифеніл борної кислоти, одержували наступну сполуку:

етиловий складний ефір 3-(3-метоксифеніл)-1,2,3,4,5,6-гексагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 365 (MH^+).

Приклад 63

Одержання бензиламід 3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти



А. До розчину етил 1,2,3,4,5,6-гексагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбоксилату (0.46г, 1.8ммоль) у DCM (6мл) додавали 4-фторбензоїл хлорид (0.26мл, 1.2екв.) та TEA (0.38мл, 1.5екв.), та суміш перемішували протягом 1год. при 20°C. Випарювання розчинника дало сирий продукт, який очищували колонковою хроматографією на силікагелі, елюючи MeOH-DCM (1:9) для одержання етилового складного ефіру 3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,4,5,6-гексагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; (543мг, 80%) MS (ES): 381 (MH^+).

В. До розчину етилового складного ефіру 3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,4,5,6-гексагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти (543мг, 1.42ммоль) у 1,4-діоксані (8мл) додавали водний гідроксид натрію (114мг у 2мл води). Суміш перемішували протягом 1 год. при 20°C. Потім розчинник видаляли під високим вакуумом для одержання сирого продукту, який повторно розчиняли у воді та окислювали AcOH . Тверду речовину збирали фільтруванням та промивали водою та висушували під високим вакуумом для одержання 3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,4,5,6-гексагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти (421мг, 84%); MS (ES): 353 (MH^+).

С. До суспензії 3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,4,5,6-гексагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти (176мг, 0.5ммоль) у DCM (3мл) додавали карбонілдімідазол (97мг, 0.6ммоль) та суміш перемішували протягом 1год. при 20°C. Додавали бензиламін (109мкл, 1ммоль), та суміш перемішували протягом ночі. Тверду речовину збирали фі-

льтруванням та промивали DCM і висушували під високим вакуумом для одержання титильної сполуки (90мг); 93% MS (ES): 442 (MH^+).

Д. Способом, подібним до описаного у Прикладі 61, але замінивши *N*-метил 3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,4,5,6-гексагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбамід на бензиламід 3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,4,5,6-гексагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти, одержували наступну сполуку:

Бензиламід 3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; ^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 10.13 (1H, s), 7.45 (3H, m), 7.37 (1H, d), 7.30 (3H, m), 7.22 (4H, m), 7.12 (4H, m), 6.16 (1H, s), 4.53 (1H, d), 4.15 (2H, t), 3.27 (2H, t); MS (ES): 440 (MH^+).

Е. Одержували наступні сполуки способом, подібним до описаного у кроках А-Д, шляхом застосування відповідного аміну, гідазину, спирту, фенолу або тіолу на кроці С:

Циклобутиламід 3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; ^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 10.00 (1H, s), 7.58 (2H, m), 7.51 (1H, d), 7.36 (1H, d), 7.09-7.24 (5H, m), 6.04 (1H, m), 4.45 (1H, q), 4.14 (2H, t), 3.26 (2H, t), 2.40 (2H, m), 1.86 (2H, m), 1.76 (2H, m); MS (ES): 404 (MH^+);

[3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-іл]піперидин-1-іл-метанон; MS (ES): 418 (MH^+);

[3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-іл]морфолін-4-іл-метанон; MS (ES): 420 (MH^+);

(1-метил-1Н-бензоімідазол-2-іл)амід 3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 479 (MH^+);

Пропіламід 3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 392 (MH^+);

Трет-бутиламід 3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 406 (MH^+);

[3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-іл]-(4-метилпіперазин-1-іл)-метанон; MS (ES): 433 (MH^+);

Циклогексиламід 3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 432 (MH^+);

піридин-2-іламід 3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 427 (MH^+);

(2-диметиламіно-етил)амід 3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 421 (MH^+);

Ізопропіламід 3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 392 (MH^+);

Диметиламід 3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 378 (MH^+);

Циклогексилметиламід 3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 446 (MH^+);

(Піридин-2-ілметил)амід 3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 441 (MH^+);

Аліламід 3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 390 (MH⁺);

Циклопропіламід 3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти MS (ES): 390 (MH⁺);

(2-фтор-етил)амід 3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 396 (MH⁺);

(2-метоксіетил)амід 3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 408 (MH⁺);

Циклопропілметиламід 3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 404 (MH⁺);

Ізобутиламід 3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 406 (MH⁺);

Втор-бутиламід 3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 406 (MH⁺);

Феніламід 3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 426 (MH⁺);

(2,2,2-трифторетил)амід 3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 432 (MH⁺);

Тіазол-2-іламід 3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 433 (MH⁺);

Циклопентиламід 3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 418 (MH⁺);

Циклобутиловий ефір 3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 10.50 (1H, s), 8.03 (1H, s), 7.63 (2H, m), 7.52 (1H, d), 7.28 (1H, d), 7.15-7.22 (3H, m), 7.11 (1H, dd), 5.10 (1H, m), 4.21 (2H, t), 3.27 (2H, t), 1.96 (2H, m), 1.81 (2H, m), 1.66 (2H, m); MS (ES): 405 (MH⁺);

Втор-бутиловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 407 (MH⁺);

2-диметиламіноетилловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 422 (MH⁺);

1-метил-аліловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 405 (MH⁺);

2-метоксіетилловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 409 (MH⁺);

2,2-диметилпропіловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 421 (MH⁺);

Ізобутиловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 407 (MH⁺);

3-диметиламінопропіловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 436 (MH⁺);

Бутиловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 407 (MH⁺);

Циклопентилловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 419 (MH⁺);

Циклогексиловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 433 (MH⁺);

Аліловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 391 (MH⁺);

1-етилаліловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 419 (MH⁺);

Феніловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 427 (MH⁺);

Бензиловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 444 (MH⁺);

S-етилловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 10.13 (1H, s), 7.99 (1H, s), 7.64 (2H, m), 7.53 (1H, d), 7.37 (1H, d), 7.10-7.24 (4H, m), 4.23 (2H, t), 3.28 (2H, t), 2.94 (2H, m), 1.63 (3H, t); MS (ES): 395 (MH⁺);

S-пропіловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 409 (MH⁺);

S-ізопропіловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 395 (MH⁺);

S-бутиловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 423 (MH⁺);

S-втор-бутиловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 423 (MH⁺);

S-ізобутиловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 423 (MH⁺);

S-трет-бутиловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 423 (MH⁺);

N',N'-диметилгідазин 3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 9.88 (1H, s), 7.58 (2H, m), 7.51 (1H, d), 7.37 (1H, d), 7.23 (1H, m), 7.09-7.16 (4H, m), 6.62 (1H, s), 4.14 (2H, t), 3.25 (2H, t), 2.62 (6H, s); MS (ES): 393 (MH⁺); та

(2,2,2-трифторетиліден)гідазин 3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 9.65 (1H, s), 9.39 (1H, s), 8.15 (1H, s), 7.51-7.57 (3H, m), 7.45 (1H, m), 7.23 (1H, d), 7.12-7.19 (4H, m), 4.16 (2H, t), 3.27 (2H, t); MS (ES): 445 (MH⁺).

F. Способом, подібним до описаного у кроках A-D, але замінивши етил 1,2,3,4,5,6-гексагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбоксилат на етиловий складний ефір 2-метил-1,2,3,4,5,6-гексагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; та бензиламін на циклобутиламін, одержували наступну сполуку:

Циклобутиламід 3-(4-фторбензоїл)-2-метил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 9.93 (1H, s), 7.58 (2H, m), 7.49 (1H, d), 7.35 (1H, d), 7.09-7.23 (5H, m), 5.92 (1H, d), 5.45 (1H, s), 4.45 (2H, m), 3.34 (1H, dd), 3.12

(1H, dd), 2.40 (2H, m), 1.72-1.89 (4H, m), 1.08 (3H, d); MS (ES): 418 (MH⁺)

Г. Способом, подібним до кроку F, але замінивши 4-фторбензоїл хлорид на 3,4-дифторбензоїл хлорид на кроці А, одержували наступну сполуку:

Циклобутиламід 3-(3,4-дифторбензоїл)-1-метил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-б]індол-5-карбонової кислоти; ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 9.90 (1H, s), 7.47 (2H, m), 7.36 (1H, d), 7.25-7.33 (6H, m), 7.22 (1H, m), 7.10 (2H, m), 5.94 (1H, d), 5.42 (1H, s), 4.46 (2H, m), 3.34 (1H, dd), 3.12 (1H, dd), 2.42 (2H, m), 1.88 (2H, m), 1.76 (2H, m), 1.09 (3H, d); MS (ES): 436 (MH⁺).

Н. Способом, подібним до описаного на кроках А-Д, але замінивши етил 1,2,3,4,5,6-гексагідроазепіно[4,5-б]індол-5-карбоксилат на етиловий складний ефір 1-метил-1,2,3,4,5,6-гексагідроазепіно[4,5-б]індол-5-карбонової кислоти у кроці А, одержували наступну сполуку:

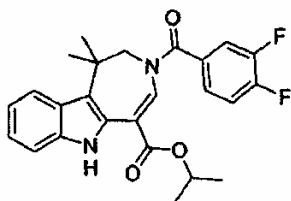
Циклобутиламід 3-(3,4-дифторбензоїл)-1-метил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-б]індол-5-карбонової кислоти; ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 9.99 (1H, s), 7.56 (1H, d), 7.49 (1H, m), 7.31-7.37 (2H, m), 7.19-7.27 (2H, m), 7.11 (1H, m), 7.05 (1H, br s), 5.97 (1H, m), 5.09 (1H, br s), 4.45 (2H, m), 3.75 (1H, m), 3.24 (1H, d), 2.40 (2H, m), 1.86 (2H, m), 1.76 (2H, m), 1.35 (3H, d); MS (ES): 436 (MH⁺).

І. Способом, подібним до описаного у кроці Н, але замінивши циклобутамін у кроці D на ізопропанол, одержували наступну сполуку:

Ізопропіловий складний ефір 3-(3,4-дифторбензоїл)-1-метил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-б]індол-5-карбонової кислоти; ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 10.54 (1H, s), 7.58 (1H, d), 7.52 (1H, m), 7.37-7.42 (2H, m), 7.19-7.31 (5H, m), 7.12 (1H, m), 5.26 (1H, dd), 5.14 (1H, m), 3.85 (2H, m), 3.18 (1H, d), 1.33 (3H, d), 1.23 (3H, d), 1.20 (3H, d); MS (ES): 425 (MH⁺).

Приклад 64

Одержання ізопропіл 3-(3,4-дифторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-б]індол-5-карбоксилату



А. Етил 3-(3,4-дифторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,4,5,6-гексагідроазепіно[4,5-б]індол-5-карбоксилат омилювали, перетворювали на відповідний ізопропіловий складний ефір, застосовуючи CDI та ізопропанол, та потім окислювали, як описано раніше у кроці D Прикладу 63, для одержання титульної сполуки; ¹H-ЯМР (DMSO-d₆): δ 10.83 (1H, s), 7.76 (1H, d), 7.71 (1H, app t), 7.64 (1H, s), 7.52-7.61 (2H, m), 7.40 (1H, m), 7.08 (1H, app t), 6.98 (1H, app t), 5.05 (1H, sept), 1.52 (6H, s), 1.18 (6H, d); MS(ESI): 439 (MH⁺).

В. Подібним чином, етил 3-(3,4-дифторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-гексагідроазепіно[4,5-б]індол-5-карбоксилат омилювали, перетворювали на відповідний карбоксамід, застосовуючи CDI та відповідний амін, та по-

тім окислювали, як описано раніше у Прикладі 63, для одержання наступних сполук:

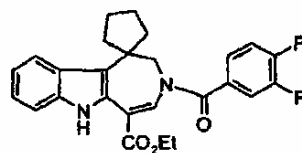
циклобутил 3-(3,4-дифторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-б]індол-5-карбоксамід; MS(ESI): 450 (MH⁺); та

ізопропіл 3-(3,4-дифторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-б]індол-5-карбоксамід; MS(ESI): 438 (MH⁺).

С. Подібним чином, етил 9-фтор-3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,4,5,6-гексагідроазепіно[4,5-б]індол-5-карбоксилат омилювали, перетворювали на відповідний карбоксамід, застосовуючи CDI та ізопропіламін, та потім окислювали для одержання ізопропіламід 9-фтор-3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-б]індол-5-карбонової кислоти MS (ESI): 438 (MH⁺).

Приклад 65

Одержання етилового складного ефіру 3-(3,4-дифторбензоїл)-1,1-тетраметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-б]індол-5-карбонової кислоти



А. Суміш 3-індоліацетонітрил (5г, 32ммоль), тритон В (40% у MeOH, 0.5 г), бензилбромід (7.8мл, 2екв.) та водний NaOH (50%, 12.6мл) перемішували протягом 2 годин при 20°C. Додавали воду. Тверду речовину збирали фільтруванням та промивали водою та гексаном, та висушували під високим вакуумом для одержання [1-бензил-1H-індол-3-іл]ацетонітрилу (6.97г). MS (ES): 247 (MH⁺).

В. До суспензії гідриду натрію (60%, 2.26г, 56ммоль) додавали розчин 1-бензил-1H-індол-3-ілацетонітрил (5.7г, 22ммоль) та 1,4-дибромбутан (2.6мл) у ДМСО-ефірі (10мл: 80мл) по краплях, та суміш перемішували протягом 5 годин при 20°C. Додавали воду та гексан. Тверду речовину збирали фільтруванням та промивали водою та гексаном для одержання 1-(1-бензил-1H-індол-3-іл)циклопентанкарбонітрилу (5.3г). MS (ES): 301 (MH⁺).

С. С-[1-(1H-індол-3-іл)циклопентил]метиламін готували способом, подібним до описаного у Прикладі 32D шляхом застосування 1-(1-бензил-1H-індол-3-іл)-циклопентанкарбонітрилу; MS (ES): 305 (MH⁺).

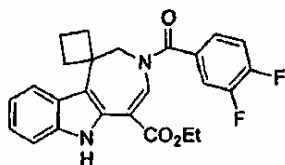
Д. До розчину рідкого аміаку (60мл) у безводному THF (20мл) додавали натрій металу (1.64г, 71ммоль) порціями. Розчин С-[1-(1H-індол-3-іл)циклопентил]метиламін (3.58г, 11.8ммоль) у THF (20мл) додавали по краплях до вищезгаданого розчину та підігрівали з обернутим холодильником протягом 1.5 годин при -33°C. Реакційну суміш гасили насиченим водним хлоридом амонію. Після продування азотом, додавали більше води та екстрагували DCM. Поєднаний органічний шар промивали солоним розчином та висушували над MgSO₄. Випарювання розчину дало С-[1-(1H-індол-3-іл)циклопентил]метиламін у вигляді білої твердої речовини (2.5г); MS (ES): 215 (MH⁺).

Е. Одержували етиловий складний ефір 1,1-тетраметилен-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти етил способом, подібним до описаного у Прикладі 1А шляхом застосування C-[1-(1H-індол-3-іл)циклопентил]метиламін; MS (ES): 311 (MH⁺).

Ф. Титульну сполуку одержували способом, подібним до описаного у Прикладі 2А, застосовуючи етиловий складний ефір 1,1-тетраметилен-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 10.74 (1H, s), 7.74 (1H, m), 7.49 (1H, m), 7.40 (1H, d), 7.34 (1H, m), 7.21 (2H, m), 7.08 (1H, m), 4.27 (2H, q), 3.50-4.60 (2H, brs), 2.46 (2H, m), 2.05 (4H, m), 1.69 (2H, m), 1.25 (2H, t). MS (ES): 451 (MH⁺).

Приклад 66

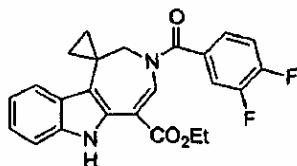
Одержання етилового складного ефіру 3-(3,4-дифторбензоїл)-1,1-триметилен-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти



Титульну сполуку готували способом, подібним до описаного вище у Прикладі 65 та Прикладі 32 шляхом застосування 1,3-дибромпропану на місці йодметану. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 10.62 (1H, s), 8.04 (1H, d), 7.74 (1H, d), 7.51-7.13 (6H, m), 4.30-4.24 (2H, q), 3.04 (2H, brs), 2.41-2.21 (2H, m), 2.07-2.01 (2H, m), 1.25 (3H, 3H). MS (ES): 437 (MH⁺).

Приклад 67

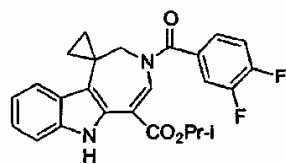
Одержання етилового складного ефіру 3-(3,4-дифторбензоїл)-1,1-диметиле-1,2,3,6-тетрагідро-азепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти



Титульну сполуку готували способом, подібним до описаного у Прикладу 66 шляхом застосування 1,2-дихлоретану замість 1,3-дибромпропану. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 10.52 (1H, s), 7.96 (1H, d), 7.54-7.47 (2H, d), 7.38-7.36 (2H, m), 7.29-7.24 (1H, m), 7.18-7.14 (1H, m), 7.05-7.01 (1H, m), 4.27 (2H, q), 4.0k (2H, s), 1.67 (2H, brs), 1.26 (3H, m), 1.08 (2H, brs). MS (ES): 423 (MH⁺).

Приклад 68

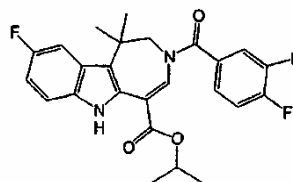
Одержання ізопропілового складного ефіру 3-(3,4-дифторбензоїл)-1,1-диметиле-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти



Титульну сполуку одержували способом, подібним до описаного у Прикладі 66 шляхом застосування бромпірватату ізопропілу замість бромпірватату етилу у відповідній ділянці синтезу. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 10.55 (1H, s), 7.96 (1H, d), 7.55-7.48 (2H, d), 7.39-7.36 (2H, m), 7.29-7.25 (1H, m), 7.18-7.14 (1H, m), 7.05-7.01 (1H, m), 5.17-5.11 (1H, m), 4.03 (2H, s), 1.66 (2H, brs), 1.27-1.21 (3H, m), 1.08 (2H, brs). MS (ES): 437 (MH⁺).

Приклад 69

Одержання ізопропілового складного ефіру 9-фтор-3-(3,4-дифторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти



А. До охолодженого розчину диметиламіну (Aldrich, 40% водний, 15.6мл, 123.4ммоль) та формальдегіду (Aldrich, 37% водний, 8.1мл, 108.9ммоль) у 60мл оцтової кислоти додавали 5-фторіндол (Lancaster, 10.0г, 72.6ммоль) у 5 мл оцтової кислоти при 0°C в атмосфері N₂. Реакційну суміш підігрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 3 годин та відстежували LC-MS. Розчин виливали у крижану воду (200мл) та перетворювали на основу за допомогою 50% NaOH. Суміш екстрагували Et₂O (3 x 250мл), висушували Na₂SO₄, та концентрували. Після висушування у високому вакуумі протягом кількох годин, сирий продукт (16.3г, >100%) одержували у вигляді білої твердої речовини. Продукт застосовували на наступному кроці без подальшого очищення. MS (ESI): 193 (MH⁺).

В. Продукт з кроку А (72.6ммоль) у 300мл EtOH обробляли метилйодидом (Aldrich, 5.0мл, 80.0ммоль) при температурі навколишнього середовища та розміщували в темноті в атмосфері N₂ протягом 16 годин. Ціанід натрію (Aldrich, 7.1г, 145.2ммоль) додавали при кімнатній температурі, та потім реакційну суміш підігрівали при 90.5°C флегми в атмосфері N₂ протягом 10 годин. Розчинник видаляли у вакуумі, та залишок розчиняли у EtOAc (300мл). Органічну фазу промивали солоним розчином x 1 та водою x 1, висушували Na₂SO₄, та концентрували. Одержували коричневий олійний сирий індолацетонітрил (16.8г, >100%). Продукт використовували у наступному кроці без подальшого очищення. MS (ESI): 175 (MH⁺).

С. Індолацетонітрил з кроку В (72.6ммоль) у 300мл CH₂Cl₂ обробляли DMAP (Aldrich, 36ммоль), триетиламіном (Aldrich, 49.6мл, 362ммоль), та (Boc)₂O (Aldrich, 31.6г, 145ммоль) при кімнатній температурі в атмосфері N₂ протягом 5 годин. Органічну фазу промивали солоним розчином x 1, висушували над Na₂SO₄, та концентрували. Сирий продукт очищували флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи EtOAc-гексаном (0-30%) для одержання відповідного Boc-індол ацетонітрилу (13.98г, 70% вихід для 4 кроків від 5-фторіндолу) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. ¹H-ЯМР

(CDCl₃): δ 8.12 (1H, b), 7.67 (1H, s), 7.17 (1H, del), 7.09 (1H, m), 3.74 (2H, s), 1.67 (9H, s). MS (ESI): 275 (MH⁺).

D. Охолоджений Вос-індол ацетонітрил з кроку C (5.0г, 18.2ммоль) та метилйодид (Aldrich, 6.8мл, 109.4ммоль) у 100мл DMF обробляли NaN (Aldrich, 60%, 5.1г, 127.6ммоль) при -10°C в атмосфері аргону протягом 30 хвилин. Реакцію гасили 24мл насиченого NH₄Cl водного розчину при -10°C та розбавляли 100мл ефіру. Водяну фазу екстрагували ефіром (100 x 2). Органічну фазу промивали солоним розчином x 1, висушували над Na₂SO₄, та концентрували. Верхній олійний шар відділяли. Нижній сирий продукт (коричневу плівку) застосовували без подальшого очищення. Верхній олійний шар очищували шляхом флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи EtOAc-гексаном (0-30%) для одержання бажаної сполуки у вигляді білої плівки. ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 8.12 (1H, b), 7.55 (1H, s), 7.45 (1H, dd), 7.09 (1H, m), 1.82 (6H, s), 1.67 (9H, s). MS (ESI): 303 (MH⁺).

E. Сиру сполуку з кроку D (18.2ммоль) у 10мл CH₂Cl₂ обробляли TFA (Aldrich, 10.0мл, 130ммоль) при кімнатній температурі в атмосфері N₂ протягом 3 годин. Реакційний розчин розбавляли 50мл EtOAc та 30мл води та нейтралізували твердим NaHCO₃. Водяну фазу екстрагували EtOAc (80 x 2). Органічну фазу промивали солоним розчином x 1, висушували над Na₂SO₄, та концентрували. Сирий продукт очищували флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи EtOAc-гексаном (0-30%) для одержання α-Me₂-індол ацетонітрилу (3.50г, 95% вихід) у вигляді коричневої олії. ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 8.24 (1H, s), 7.46 (1H, dd), 7.30 (1H, m), 7.17 (1H, d), 6.97 (1H, m), 1.81 (6H, s). MS (ESI): 203 (MH⁺).

F. α-Me₂-індол ацетонітрил з кроку E (3.67г, 18.2ммоль) у 150мл of етилу обробляли LAN (Aldrich, 2.0г, 52.7ммоль) при 0°C в атмосфері N₂ протягом 10 хвилин. Реакційну суміш підігрівали при 41.5°C флегми протягом 1 години та потім охолоджували до 0°C. Реакцію гасили 25мл MeOH та 20мл 10% розчину сегнетової солі при 0°C. Водну фазу екстрагували EtOAc (50 x 4). Органічну фазу промивали солоним розчином x 1 та водою x 1, висушували над Na₂SO₄, та концентрували. Після висушування у високому вакуумі протягом кількох годин, сирий продукт (3.45г, 89% вихід) одержували у вигляді світло-жовтої твердої речовини. Триптамін застосовували в наступному кроці без подальшого очищення. ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 8.50 (1H, s), 7.40 (1H, dd), 7.21 (1H, m), 6.97 (1H, d), 6.91 (1H, m), 2.95 (2H, s), 1.35 (6H, s). MS (ESI): 207 (MH⁺).

G. Розчин сирого триптаміну, одержаний від кроку F (9.69ммоль), HCl (Aldrich, 4M у діоксані, 2.7мл, 10.7ммоль), та деревинне вугілля (Aldrich, 2.0г) у 60мл of ^tPrOH обробляли ізопропіл бромпіруватом (виготовлений на місці, 5.26г, 25.2ммоль) при кімнатній температурі в атмосфері Ar протягом 10 хвилин. Реакційну суміш підігрівали при 91°C флегми протягом 16 годин та потім охолоджували до кімнатної температури. Розчинник видаляли у вакуумі. До вищезгаданого залишку, 21 мл піридину додавали при кімнатній температурі. Реакційну суміш підігрівали при 105°C флегми в атмосфері Ar протягом 16 годин, та потім розчинник видаля-

ли у вакуумі. Додавали MeOH (50мл), та розчин фільтрували та концентрували. Сирий продукт очищували флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи CH₂Cl₂-гексаном (0-80%) для одержання продукту індолазепіну (1.34г, 43.5% вихід) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 11.01 (1H, s), 7.87 (1H, d), 7.39 (1H, d), 7.19 (1H, m), 6.78 (1H, m), 5.32 (1H, s), 5.15 (1H, m), 3.27 (2H, s), 1.52 (6H, s), 1.29 (6H, d). MS (ESI): 317 (MH⁺).

H. Розчин індолазепіну з кроку G (1.0г, 3.16ммоль) та DIPEA (Aldrich, 0.99мл, 5.69ммоль) у 30мл 1,2-дихлоретані обробляли 3,4-дифторбензоїлхлориду (Aldrich, 0.61мл, 4.74ммоль) при кімнатній температурі в атмосфері N₂ протягом 10 хвилин. Реакційну суміш підігрівали при 70°C флегми протягом 5 годин та гасили 1мл MeOH при кімнатній температурі. Розбавляли 50мл DCM, промивали солоним розчином x 1, та розчинник видаляли у вакуумі. Сирий продукт очищували флеш-хроматографом на силікагелі, елюючи EtOAc-гексаном (0-30%) для одержання титульної сполуки (1.43г, 99% вихід) у вигляді жовтої твердої речовини. ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 10.69 (1H, s), 7.77 (1H, s), 7.48 (1H, m), 7.42 (1H, dd), 7.33 (1H, m), 7.28 (1H, m), 7.20 (1H, m), 6.92 (1H, m), 5.13 (1H, m), 4.03 (2H, b), 1.56 (6H, s), 1.20 (6H, d). MS (ESI): 457 (MH⁺).

I. Способом, подібним до вищезгаданого, але замінивши 3,4-дифторбензоїлхлорид на 4-фторбензоїлхлорид, одержано наступну сполуку:

Ізопропіловий складний ефір 9-фтор-3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти. MS (ESI): 439 (MH⁺).

J. Подібним чином, але замінивши ізопропіл бромпіруват на етил 3-бромпіруват на кроці G, одержано наступну сполуку:

етиловий складний ефір 9-фтор-3-(3,4-дифторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти MS (ESI): 443 (MH⁺).

K. Способом, подібним до кроку J, але також замінивши 3,4-дифторбензоїлхлорид на 4-фторбензоїлхлорид на кроці H, одержано наступну сполуку:

етиловий складний ефір 9-фтор-3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти. MS (ESI): 425 (MH⁺).

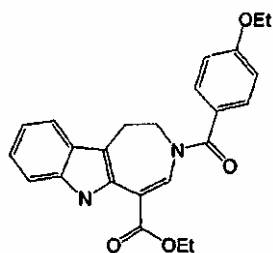
L. Способом, подібним до кроку K, але замінивши 4-фторбензоїлхлорид на циклогексанкарбоніл хлорид, одержали наступну сполуку:

етиловий складний ефір 9-фтор-3-циклогексанкарбоніл-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти MS (ESI): 413 (MH⁺).

Приклад 70

Одержання етилового складного ефіру 3-(4-етоксibenзоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти

171



А. До розчину етил 1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбоксилату (250мкл 0.2М розчину (~13мг), 0.05ммоль) у THF додавали 4-етоксибензоїл хлорид (500мкл 0.2М розчину (~18мг), 0.1ммоль) та TEA (28мкл, 0.2ммоль), застосовуючи роботизовану піпетку. Суміш струшували протягом ночі при 55°C, застосовуючи циркулюючу масляну баню. Додавали тризамінову смолу (-30мг) та суспензію струшували протягом 0.5 годин при 20°C. Смолу видаляли фільтруванням через реакційний блок. Випарювання розчинника дало сирий продукт, який очищували HPLC-MS для одержання сполуки (-0.5мг, оцінена маса на основі калібраційної кривої ELSD); MS (ES): 405 (MH⁺).

В. Одержували наступні сполуки таким чином, використовуючи відповідно заміщений хлористий ацил:

етиловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 379 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(4-хлорбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 395 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(4-етоксибензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 405 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(4-етилбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 389 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(4-пропілбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 403 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(2-феноксіацетил)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 391 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-[2-(4-метоксифеніл)-ацетил]-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 405 (MH⁺);

3-(2-метоксіацетил)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти етил ester; MS (ES): 329 (MH⁺);

3-(3-фенілпропіоніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти етил ester; MS (ES): 389 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(3-метоксикарбонілпропіоніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 371 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(4-хлорбутирил)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 361 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-нонаноїл-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 397(MH⁺);

86957

172

етиловий складний ефір 3-(2-хлор-2-фенілацетил)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 409 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(3,4,5-триметоксибензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 451 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-циклолгорапекарбоніл-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 325 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-циклопентанкарбоніл-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 353 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-циклогексанкарбоніл-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 367 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(3-циклопентилпропіоніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 381 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(фуран-2-карбоніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 351 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(2-нітробензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 406 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-[2-(3-метоксифеніл)-ацетил]-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти MS (ES): 405 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(2-бензилоксиацетил)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 405 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(3-нітробензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 406 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(бензо[1,3]діоксол-5-карбоніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 405 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(2-фенілбутирил)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 403 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(2-метилбутирил)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 341 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(2-хлорпіридин-3-карбоніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 396 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(2,4,6-трифторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 415 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(2-хлорбутирил)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 361 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(бензо[*b*]тіофен-2-карбоніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 417 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(2-фенілсульфанілацетил)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 407(MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(тіофен-2-карбоніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 367(MH⁺);

етилловий складний ефір 3-
(метил(феніл)карбамоїл)-1,2,3,6-

етилловий складний ефір 3-(фуран-3-карбоніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 351 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(тіофен-3-карбоніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 367 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(2,2'-бітіофеніл-5-карбоніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 449 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(2,3-дигідробензофуран-5-карбоніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 403 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-карбоніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 419 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(2-бензил-5-трет-бутил-2H-піразол-3-карбоніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 497 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(3,4-диметилбензоіл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 389 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-[3-(4-трифторметоксифеніл)-акрилоіл]-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 471 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(2,3-диметилбензоіл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 389 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(2-хлорпіридин-4-карбоніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 396 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(2,6-дифтор-3-нітробензоіл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 442 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(2-метил-3-фенілакрилоіл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 401 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-[1-(4-трифторметилпіримідин-2-іл)-піперидин-4-карбоніл]-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 514 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-[2-(4-хлорфенокси)-2-метилпропіоніл]-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 453 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(2-хлор-6-метоксипіридин-4-карбоніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 426 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-[1-(4-хлорфеніл)-5-пропіл-1H-піразол-4-карбоніл]-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 503 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(5-хлор-4-метокситіофен-3-карбоніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 431 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(5-феніл-[1,3,4]оксадіазол-2-карбоніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 429 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(2-трет-бутил-5-метил-2H-піразол-3-карбоніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 421 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(бензо[1,2,5]тіадіазол-5-карбоніл)-1,2,3,6-

тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 419 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(4-піразол-1-ілбензоіл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 427 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(2-пропілсульфанілпіридин-3-карбоніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 436 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(2-тіофен-2-ілтіазол-4-карбоніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 450 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(6-феноксипіридин-3-карбоніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 454 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(5-фенілоксазол-4-карбоніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 428 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(4,6-дихлор-1H-індол-2-карбоніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 468 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(1-метил-1H-бензотриазол-5-карбоніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 416 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(хіноксалін-6-карбоніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 413 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(5-фенілтіофен-2-карбоніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 443 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(6-морфолін-4-ілпіридин-3-карбоніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 447 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(4-тіофен-2-ілбензоіл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 443 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(2-фенілтіазол-4-карбоніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 444 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(4-метил-2-піразин-2-ілтіазол-5-карбоніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 460 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(2-феніл-2H-піразол-3-карбоніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 427 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(2-фенілсульфанілпіридин-3-карбоніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 470 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(2-р-толілоксипіридин-3-карбоніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 468 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-[5-(2-метилтіазол-4-іл)-ізоксазол-3-карбоніл]-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 449 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3,5-бромпіридин-3-карбоніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 440 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-[3-(5-етил-[1,3,4]-оксадіазол-2-іл)-бензолсульфоніл]-1,2,3,6-

тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 479 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-[4-(3-трифторметилпіразол-1-іл)бензоіл]-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 495 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(5,3'-диметил-[3,5']-бізоксазоліл-4'-карбоніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 447 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-[2-(4-хлорфенілсульфаніл)піридин-3-карбоніл]-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 504 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(2-феноксипіридин-3-карбоніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 454 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-[3-хлор-4-(пропан-2-сульфоніл)тіофен-2-карбоніл]-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 507 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-[5-(4-хлорфеніл)-2-метилфуран-3-карбоніл]-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 475 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(2-*p*-толілсульфанілпіридин-3-карбоніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 484 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(2,5-дихлорпіридин-3-карбоніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 430 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(5-трет-бутил-2-метил-фуран-3-карбоніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 421 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-[1-(4-метокси-феніл)-5-метил-1*H*-піразол-4-карбоніл]-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 471 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(5-піридин-2-ілтіофен-2-карбоніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 444 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-карбоніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 442 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(5-метил-1-феніл-1*H*-піразол-4-карбоніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 441 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(4-метил-2-фенілтіазол-5-карбоніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 458 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(1,3-диметил-1*H*-тієно[2,3-*c*]піразол-5-карбоніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 435 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(бензо[*b*]тіофен-3-карбоніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 417 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(3-метил-5-фенілізоксазол-4-карбоніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 442 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(3,4-дигідро-2*H*-бензо[6][1,4]діоксепін-7-карбоніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 433 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(5-метил-2-феніл-2*H*-[1,2,3]-триазол-4-карбоніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 442 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(2-метил-5-фенілфуран-3-карбоніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 441 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(5-тіофен-2-ілпіридин-3-карбоніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 444 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(3-метилбутирил)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 341 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(3,3-диметилбутирил)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 355 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-ізобутирил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 327 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-бутирил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 327 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(2,2-диметилпропіоніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 341 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(3-хлор-2,2-диметилпропіоніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 375 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(2-хлорпропіоніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 347 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(адамантан-1-карбоніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 419 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-диметилкарбамоіл-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 328 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(2,4,6-триметилбензоіл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 403 (MH⁺);

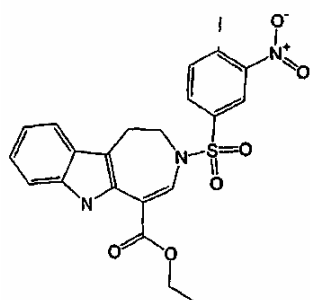
етиловий складний ефір 3-(4-хлор-3-нітробензоіл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 440 (MH⁺); та

етиловий складний ефір 3-(піридин-3-карбоніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 362 (MH⁺).

Приклад 71

Одержання етилового складного ефіру 3-(4-метил-3-нітробензолсульфоніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти

181



А. Титульну сполуку готували способом, подібним до описаного у Прикладі 70 шляхом застосування етил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбоксилату та 4-метил-3-нітробензолсульфонілу хлориду (~3.4мг); MS (ES): 456 (MH⁺).

В. Одержували наступні сполуки такий/і чином, застосовуючи відповідно заміщений сульфонілу хлорид:

етиловий складний ефір 3-(3,5-диметилізоксазол-4-сульфоніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 416 (MH⁺).

етиловий складний ефір 3-(2-ціанобензолсульфоніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 422 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(3-хлор-2-метилбензолсульфоніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 445 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(4-бутилбензолсульфоніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 453 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(4-метил-3-нітробензолсульфоніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 456 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(біфеніл-4-сульфоніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 473 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(2,5-дихлорбензолсульфоніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 465 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(3,5-диметилізоксазол-4-сульфоніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 416 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(2-ціанобензолсульфоніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 422 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(3-хлор-2-метилбензолсульфоніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 445 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(4-бутилбензолсульфоніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 453 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(4-метил-3-нітробензолсульфоніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 456 (MH⁺);

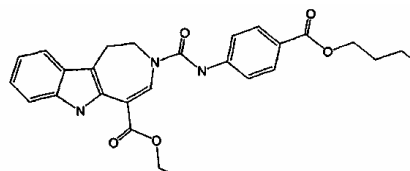
86957

182

етиловий складний ефір 3-(біфеніл-4-сульфоніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 473 (MH⁺); та етиловий складний ефір 3-(2,5-дихлорбензолсульфоніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 465 (MH⁺).

Приклад 72

Одержання етилового складного ефіру 3-(4-*N*-бутоксикарбоніл-фенілкарбамоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти



А. Титульну сполуку одержували способом, подібним до описаного у Прикладі 71, шляхом застосування етил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбоксилату та 4-(карбобутоксифеніл)ізоціанату (~2.0мг); MS (ES): 476 (MH⁺).

В. Одержували наступні сполуки таким чином, застосовуючи відповідно заміщений ізоціанат:

етиловий складний ефір 3-(2-фтор-5-трифторметилфенілкарбамоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 462 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(2-бензилфенілкарбамоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 466 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(3-фторбензилкарбамоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 408 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(2-бромфенілкарбамоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 454 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(3-феноксифенілкарбамоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 468 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(2,4-дихлорбензилкарбамоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 458 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(4-бутоксикарбонілфенілкарбамоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 476 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-ілкарбамоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 434 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(4-метилсульфанілфенілкарбамоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 422 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(3,4-диметоксифенілкарбамоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 436 (MH⁺);

етилловий складний ефір 3-(3-
етоксикарбонілфенілкарбамоїл)-1,2,3,6-

тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 448 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-бутилкарбамоїл-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 356 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(4-фторбензилкарбамоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 408 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(2-фтор-6-трчфторметилфенілкарбамоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 462 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(3-етилфенілкарбамоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 404 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-*m*-толїлкарбамоїл-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 390 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(4-бензилфенілкарбамоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 466 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-фенетилкарбамоїл-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 404 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(2-етоксифенілкарбамоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 420 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(4-трифторметилфенілкарбамоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 444 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(3-фтор-4-метилфенілкарбамоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 408 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(біфеніл-4-ілкарбамоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 452 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(2,6-дифторфенілкарбамоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 412 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(4-етоксикарбонілфенілкарбамоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 448 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(3-хлор-4-метилфенілкарбамоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 424 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(2,5-диметоксифенілкарбамоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 436 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(3,5-дихлорфенілкарбамоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 444 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(2-трет-бутил-6-метилфенілкарбамоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 446 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-*o*-толїлкарбамоїл-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 390 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(1-метоксикарбоніл-2-метилпропілкарбамоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 414 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(6-фтор-4H-бензо[1,3]діоксин-8-ілкарбамоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 452 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(3,4-дигідро-2H-бензо[*b*][1,4]діоксепін-7-ілкарбамоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 448 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(4-бромфенілкарбамоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 454 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(1-бензилоксикарбонілпіперидин-4-ілкарбамоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 517 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(2,4-диметоксифенілкарбамоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 436 (MH⁺);

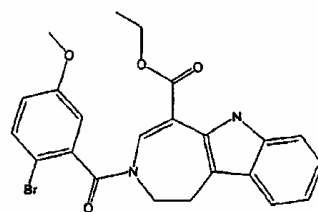
етиловий складний ефір 3-(9H-флуорен-9-ілкарбамоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 464 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(4-хлор-2-метилфенілкарбамоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 424 (MH⁺); та

етиловий складний ефір 3-(4-бром-3-метилфенілкарбамоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 468 (MH⁺).

Приклад 73

Одержання етилового складного ефіру 3-(2-бром-5-метоксибензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбонової кислоти



А. До розчину 2-бром-5-метоксибензойної кислоти (240мкл, 0.25M у 1.0 M DIEA у DMF); додавали (120мкл 0.50M розчин, ~23мг); HBTU та етил 1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-*b*]індол-5-карбоксилату (80мкл 0.25M розчин (~5мг), 0.02ммоль); у DMF, застосовуючи роботизовану піпетку. Суміш перемішували протягом ночі при 20°C. Випарювання розчинника дало сирий продукт, що його повторно розчиняли в EtOAc та очищували водною обробкою. Випарювання розчинника тоді дало сирий продукт, що його додатково очищували іонним обміном (250мг SCX). Сполуку тоді додатково очищували HPLC-MS для одержання сполуки (~2.75мг, оцінено вагу на під-

ставі калібраційної кривої ELSD); MS (ES): 469 (MH⁺).

В. Одержували наступні сполуки таким чином, застосовуючи відповідно заміщену карбонову кислоту:

етиловий складний ефір 3-[2-(4-піридин-4-ілметилпіперазин-1-іл)ацетил]-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 474 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-[2-(4-нафталін-1-ілметилпіперазин-1-іл)ацетил]-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 523 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-[2-(4-(2-морфолін-4-іл-2-оксоетил)піперазин-1-іл)ацетил]-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 510 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-[2-(4,4-диметил-4,5-дигідроімідазол-1-іл)ацетил]-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 395 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-[2-(4-(1-фенілетил)піперазин-1-іл)ацетил]-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 487 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-[2-(4-(2-метоксиетил)піперазин-1-іл)ацетил]-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 441 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-[2-(1,2-диметилпропіламіно)-ацетил]-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 384 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-[2-(3-метилпіперидин-1-іл)ацетил]-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 396 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(2-бензиламіноацетил)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 404 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(2-піперидин-1-ілацетил)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 382 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(2-морфолін-4-ілацетил)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 384 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(2-метил-3-трифторметилбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 443 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-[2-(2-бромфеніл)ацетил]-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 453 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-ацетил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 299 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(2,4-диметилбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 389 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(4-бензилбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 451 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(2,5-диметилбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 389 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(5-хлор-2-метилбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 409 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(2-бром-4-метилбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 453 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-[1-(4-хлорфеніл)-циклопропанкарбоніл]-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 435 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(бензофуран-2-карбоніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 401 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-[2-(3,4-диметоксифеніл)-ацетил]-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 435 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(4-р-толілбутирил)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 417 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(2-бром-6-метилбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 453 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-[3-(3-бромфеніл)акрилоїл]-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 465 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(2-бром-5-метоксибензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 469 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(2,3-дихлорбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 429 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-[2-(4-метоксифенокси)-ацетил]-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 421 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(3-нітро-5-трифторметилбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 474 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(2-хлор-3-метилбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 409 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(2-бром-3-метилбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 453 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(3-метокси-2-метилбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 405 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(4-метоксикарбоніл-3-нітробензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 464 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(3-хлор-2-метилбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 409 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(2-п-толілпропіоніл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 403 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(4-бензоїлбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 465 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(5-метокси-2-нітробензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 436 (MH⁺);

етиловий складний ефір 3-(2-бром-5-метилбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 453 (MH⁺);

етилловий складний ефір 3-(4-дихлор-2-метилбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 409 (MH⁺); та

етилловий складний ефір 3-(4-ацетилбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти; MS (ES): 403 (MH⁺).

Приклад 74

Дослідження з хронізованого резонансного перенесення енергії флуоресценції (TR-FRET)

Дослідження TR-FRET здійснювали шляхом інкубації 8нМ GST-фарнезоїдного X рецептору-LBD (що містить глутатіон-S-трансферазу, зливу в рамці з доменом зв'язування ліганду фарнезоїдного X рецептора, (амінокислоти 244-471 людського фарнезоїдного X рецептору)), 8нМ міченого Європієм анти-GST антитіла (Wallac/PE Life Sciences Cat#AD0064), 16нМ біотин-SRC-1 пептид [5'-біотин-CPSSHSLTERHKILHRLLEQEGSPS-CONH₂], 20нМ APC-SA [кон'югованого алофікоціаніном стрептавідіну] (Wallac/PE Life Sciences, Cat#AD0059A) у буфері дослідження FRET (20мМ KH₂PO₄/K₂HPO₄ (pH 7.3), 150мМ NaCl, 2мМ CHAPS, 2мМ EDTA, 1мМ DTT) за наявності досліджуваної(их) сполуки(сполук) протягом 2-4 годин при кімнатній температурі у 384-чарунковій дослідній пластинці. Дані збирали, застосовуючи L.J.L Аналітик, застосовуючи стандартні операційні інструкції та умови зі зчитуванням при випускненні хвиль довжиною 615нм та 665нм після затримки в 65мкс та хвилі збудження довжиною 330нм.

Приклад 75

Дослідження ко-трансфекції

Основний протокол ко-трансфекції для вимірювання активності фарнезоїдного X рецептора є таким. Ниркові клітини африканської зеленої мавпи CV-1 укладали на платівку протягом 24 годин перед трансфекцією для одержання близько 70-80%-вого збігу. Клітини трансфекували наступними векторами експресії, CMX-фарнезоїдним X рецептором (повнодовжинним людським фарнезоїдним X рецептором), CMX-RXRa повнодовжинним людським RXR), Luc12 (ECREx7-Tk-Люцифераза) генна конструкція люциферазного репортеру. (Див. WO 00/76523, Venkateswaran et al. (2000) J. Biol. Chem. 275, 14700-14707). Вектор експресії галактозидази CMX-β застосовували як трансфекційний контроль. Застосованим трансфекційним реагентом був DOTAP (Boehringer Mannheim). Клітини інкубували сумішшю DOTAP/ДНК протягом 5 годин, після чого клітини збирали та укладалися на або 96-чарункові, або 384-чарункові платівки, що містили відповідну концентрацію досліджуваної сполуки. Дослідження тривали додаткові 18-20 годин, після чого клітини було лізовано лізисним буфером (1% тритону X 100, 10% гліцеролу, 5мМ дитіотреїтолу, 1мМ EGTA, 25мМ трицину, pH 7.8) та люциферазну активність вимірювали за наявності буферу досліджень люциферази (0.73мМ ATP, 22.3мМ трицину, 0.11мМ EGTA, 0.55мМ люциферину, 0.15мМ Коензиму А, 0.5мМ HEPES, 10мМ сульфату магнію) на стандартному люмінометричному зчитувачі платівок (PE біосистеми, NorthStar зчитувач), застосовуючи рекомендовані операційні інструкції та умови.

Приклад 76

Дослідження in vivo

Загальні методи

Молоді дорослі самці миші (віком близько 8 тижнів) були куплені у звичайних постачальників та розділено на групи (3-4 на клітку) з доступом, на розгляд виконавця, до корму та води, у віварії з контрольованими температурою та світлом (світло вмикали о 06:00 та вимикали о 18:00). Сполуки вводили щоденно оральним примусовим харчуванням вранці (близько 8 години), в остаточному об'ємі 0,1мл/мишу, першу дозу сполуки давали на день 0 дослідження. Сполуки солюбілізували обережним перемішуванням у PEG400:Tween80 (41) протягом принаймні кількох годин та зазвичай протягом ночі до початку дозування. Коли необхідно, розчини коротко розбивали, щоб забезпечити повну солюбілізацію сполуки.

Зразки крові (~0,15мл/на мишу) було одержано з ретро-орбітальним синусом неголодних наркотизованих ізофураном мишей, через 3 години після введення ліків Зразки крові збирали у вкриті гепарином трубки, та плазму відновлювали після центрифугування. Загальні рівні холестерину та тригліцериду у плазмі визначали колориметричними, ензиматичними, комерційно доступними дослідженнями, адаптованими до форматів 96-чарункової платівки. Холестерин ліпопротеїну високої щільності у плазмі (HDL-C) визначали шляхом видалення не-HDL-C з плазми з осаджувальним реагентом, та потім визначенням рівнів холестерину у плазмі в залишковій фракції HDL-C. Концентрації тригліцеридів у плазмі, визначені зі зразку крові, одержаного через 24 години до першої дози, застосовували до групи мишей так, що переддосліджувальні рівні тригліцериду між групами були еквівалентними до початку режимів дозування.

Репрезентативні дані з цих експериментів подані на Фіг.1, 2 та 3 для дії сполуки А (етил 3-(3,4-дифторбензоїл)-1-метил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбоксилату), сполуки В (етил 3-(3,4-дифторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b]індол-5-карбоксилату) та сполуки С (ізопропіл 3-(3,4-дифторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b]індол-5-карбоксилату).

Дія сполук на нормоліпідемічних мишей

Самці мишей C57BL/6 (Harlan Sprague Dawley, San Diego, CA) харчувалися стандартним лабораторним кормом (~4,5% жирність ваг/ваг) на розгляд виконавця та їм вводили сполуку А (Фіг.1А) або сполуку В (Фіг.1В) щоденно шляхом орального примусового харчування дозами 0.1, 1.0 або 10мг/кг/день протягом 7 днів (n=6/група).

Фіг.1 подає рівні тригліцериду в плазмі мишей C57BL/6, що їх лікували або сполукою А (Фіг.1А), або сполукою В (Фіг.1В) щоденно оральним примусовим харчуванням дозами 0.1 (заштриховані трикутники), 1.0 (перевернуті дороти низом заштриховані трикутники) або 10мг/кг/день (діаманти) протягом 7 днів (n=6/група), порівняно до носія самостійно (заштриховані квадрати).

Несподівано, в межах цього дозового діапазону, обидві сполуки значно зменшили тригліцериди в плазмі ~25-30% на 7 день дослідження (*p<0.05 vs. лікованих носієм осіб контрольної групи в ме-

жах дня лікування). Навіть при найменшій дослідженій дозі (0,1мг/кг) сполуки несподівано показали здатність значно зменшувати рівні тригліцеридів у плазмі.

Дії сполук на посаджених на дієту гіперліпідемічних LDLR^{-/-} мишей

Самці LDLR^{-/-} мишей (JAX миші, Bar Harbor, ME) вживали очищену „західну“ дієту (~21% жиру, 0.02% холестерину ваг/ваг) на розгляд виконавця, протягом 2 тижнів до та під час лікування сполукою С щоденно шляхом орального примусового харчування при дозі 10мг/кг/день протягом 7 днів (n=9-10 на групу).

Результати (Фіг.2) показали, що до 7 дня дослідження сполука знизила концентрації тригліцериду в плазмі порівняно до рівня, спостереженого до введення високожирного корму. Несподівано сполука С також значно знижувала загальні рівні холестерину у плазмі, ~40%, до 7 дня дослідження, незважаючи на продовжуване вживання високожирного корму з доданим холестерином (Фіг.2В, *p<0.05 vs. лікованих окремо носієм осіб контрольної групи в межах дня лікування).

В окремому дослідженні, де використовувалася та сама мишача модель (n=12-16/група), піддаючи дієті протягом 8 тижнів, LDLR^{-/-} мишам давали сполуку В в дозі 10мг/кг/день протягом 6 тижнів. Несподівано сполука В також зменшувала концентрації як тригліцериду, так і холестерину в плазмі, з перебігом часу, подібним до спостереженого відносно до сполуки С (Фіг.3А та В). Щоденне дозування сполукою С мало результатом подовжену нормалізацію ліпідних профілів плазми протягом 6 тижнів дослідження, незважаючи на подовжене вживання „західної“ дієти.

Дані демонструють, у цілому, що заявлені сполуки виявляють несподівано високу здатність та ефективність у модулюванні тригліцериду та холестерину у нормальних тварин та тваринних гіперліпідемічних моделях. Відповідно такі сполуки показують великий потенціал для розробки терапевтичних засобів та конкретну придатність до використання в багатьох описаних тут методах.

Результати прикладів 74 та 75

Як дослідження ко-трансфекції фарнезоїдного Х рецептора/ECPEX7 (Приклад 74), так і дослідження TR-FRET (Приклад 75) можуть застосовуватися для виявлення значень EC₅₀/IC₅₀ щодо здатності та відсоткової активності або інгібування щодо ефективності. Ефективність визначає активність сполуки стосовно до високого контролю (хенодеоксихольна кислота, CDCA) або до низького контролю (ДМСО/носії). Криві відповіді на дози створені з кривої з 8 пунктами з концентраціями, які різняться на 1/2 LOG одиниці. Кожна одиниця представляє в середньому 4 чарунки даних з 384-чарункової платівки. Крива для даних утворена, використовуючи рівняння:

$$Y = \text{низ} + (\text{верх-низ}) / (1 + 10^{((\text{LogEC50} - X) * \text{HillSlope}))})$$

Тому EC₅₀/IC₅₀ визначають як концентрацію, при якій агоніст або антагоніст виявляє відповідь, яка знаходиться між верхом (максимом) та низом (базою). Представлені значення EC₅₀/IC₅₀ є середніми значеннями з принаймні 3 незалежних експериментів. Визначення відносної ефективності або

% контролю для агоністу, у порівнянні до максимальної відповіді, досягається хенодеоксихольною кислотою, що вимірюється індивідуально в кожному експерименті щодо відповіді на дозу.

Для дослідження антагоністу, додають CDCA до кожної чарунки 384-чарункової платівки для виявлення відповіді. % інгібування для кожного антагоністу тому є вимірюванням інгібування активності CDCA. В цьому прикладі 100% інгібування означало б, що активність CDCA знижувалася до базових рівнів, визначених як активність дослідження за наявності тільки ДМСО.

Більшість описаних тут сполук та дослідженої виявленої активності у принаймні одному з вищезгаданих досліджень (EC₅₀ чи IC₅₀ менша за 10нМ). Більшість показала активність нижчу за 1мкм. Наприклад, такі зразкові сполуки

показали активність агоністу з меншою за 1мкм EC₅₀ та більшою за 100% ефективністю, вимірюваною дослідженням котрансфекції:

n-пропіл 3-(4-фторбензоїл)-2-метил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбоксилат;
етилловий складний ефір 3-(3-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти;

циклобутиламід 3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b]індол-5-карбонової кислоти, та

n-пропіл 3-(4-фторбензоїл)-2-метил-8-фтор-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбоксилат.

Наступні зразкові сполуки виявляли активність агоністу з меншою за 250нМ та більшою за 100% ефективністю, вимірюваною під час одного або кількох досліджень in vitro, описаних тут:

діетил 3-(4-фторбензоїл)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-2,5-дикарбоксилат;

етил 3-(3,4-дифторбензоїл)-1-метил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбоксилат;

етил 3-(3,4-дифторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b]індол-5-карбоксилат;

етилловий складний ефір 9-фтор-3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти;

ізопропіловий складний ефір 9-фтор-3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти;

ізопропіловий складний ефір 9-фтор-3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти;

етилловий складний ефір 9-фтор-3-(3,4-дифторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти;

етилловий складний ефір 9-фтор-3-циклогексанкарбоніл-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b]індол-5-карбонової кислоти;

ізопропіламід 9-фтор-3-(3,4-дифторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b]індол-5-карбонової кислоти;

ізопропіламід 3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b] індол-5-карбонової кислоти;

циклобутиламід 3-(4-фторбензоїл)-2-метил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b] індол-5-карбонової кислоти;

етилловий складний ефір 3-(3,4-дифторбензоїл)-1,1-тетраметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти;

етилловий складний ефір 3-(3,4-дифторбензоїл)-1,1-триметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти;

етилловий складний ефір 3-(3,4-дифторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти;

ізопропіловий складний ефір 3-(3,4-дифторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти;

ізопропіл 3-(3,4-дифторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбоксилат;

ізопропіл 3-(3,4-дифторбензоїл)-1-метил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбоксилат.

Наступні зразкові сполуки виявляли антагоністичну активність з IC_{50} меншою за 250нМ та 100% інгібуванням, або часткову агоністичну активність з меншими за 200нМ EC_{50} та IC_{50} та 10-30% ефективністю та 70-90% інгібуванням, виміряними під час одного або кількох досліджень *in vitro*, описаних тут:

етилловий складний ефір 8-(3-циклопропіл-1-метилуреїдо)-3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти;

етилловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-8-(1-метил-3-піридин-2-ілметилуреїдо)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти;

етилловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-8-ізопропілкарбамоїлокси-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти;

етилловий складний ефір 8-циклопропілкарбамоїлокси-3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти;

етилловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-8-(тіофен-2-ілметилкарбамоїлокси)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти;

етилловий складний ефір 9-(1-бензил-3,3-диметилуреїдо)-3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти;

етилловий складний ефір 8-циклогексилкарбамоїлокси-3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b] індол-5-карбонової кислоти;

етилловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-8-(5-метилпіразин-2-

ілметилкарбамоїлокси)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти;

етилловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-8-(2-піридин-2-ілметилкарбамоїлокси)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти;

етилловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-8-(піридин-2-ілметилкарбамоїлокси)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти;

етилловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-8-(піридин-3-ілметилкарбамоїлокси)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти;

етилловий складний ефір 3-(3,4-дифторбензоїл)-1,1-диметил-8-(1-фенілкарбамоїлокси)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти;

етилловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-8-[1-(2,3-дигідробензофуран-5-ілкарбамоїлокси)]-1,2,3,6-тетрагідроазепіно[4,5-b]індол-5-карбонової кислоти;

етилловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-8-(1-бензилкарбамоїлокси)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти;

етилловий складний ефір 3-(3,4-дифторбензоїл)-1,1-диметил-8-бензилкарбамоїлокси)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти;

етилловий складний ефір 3-(3,4-дифторбензоїл)-1,1-диметил-8-[1-(4-фторбензил)карбамоїлокси]-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти;

етилловий складний ефір 3-(3,4-дифторбензоїл)-1,1-диметил-8-[1-(R)- α -метилбензил)карбамоїлокси]-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти;

етилловий складний ефір 3-(3,4-дифторбензоїл)-1,1-диметил-8-[1-(S)- α -метилбензил)карбамоїлокси]-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти;

етилловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-8-[1-(S)- α -метилбензил)карбамоїлокси]-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти;

етилловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-8-(1-метил-3-метилуреїдо)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти;

етилловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-8-(1-метил-3-ізопропілуреїдо)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти;

етилловий складний ефір 9-(ацетил-метил-аміно)-3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти;

етилловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-9-фенілацетиламіно-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти;

етиловий складний ефір 3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-9-(3-метил-бутириламіно)-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти;

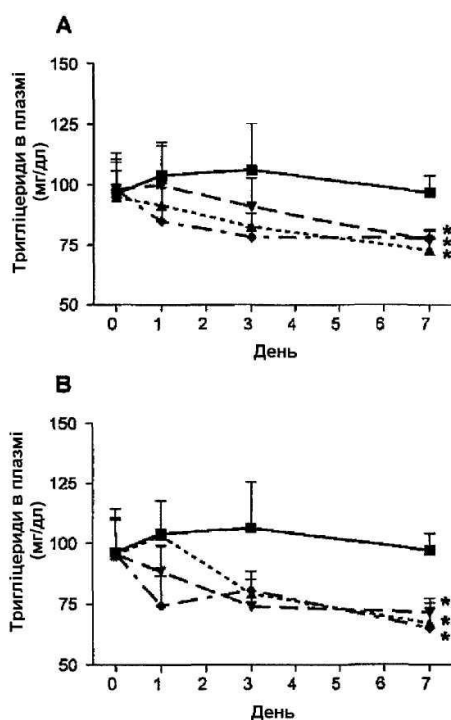
етиловий складний ефір 9-[бензил-(2-тіофен-2-іл-ацетил)-аміно]-3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти,

етиловий складний ефір 9-(2,2-диметил-пропіонаміно)-3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-

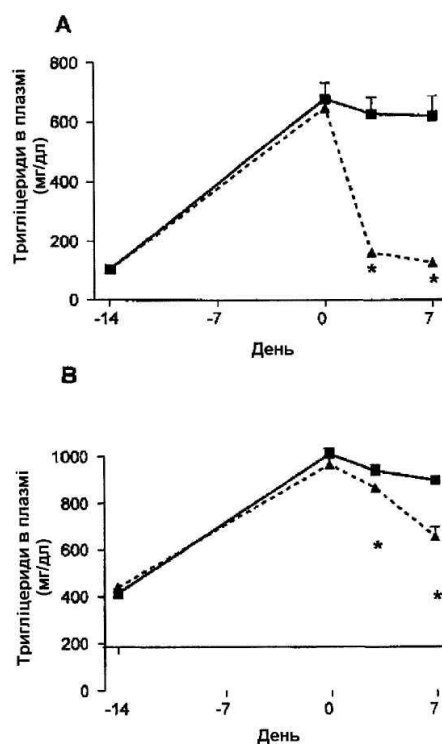
1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти; та

етиловий складний ефір 9-диметиламіно-3-(4-фторбензоїл)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагідроазепіно [4,5-b] індол-5-карбонової кислоти.

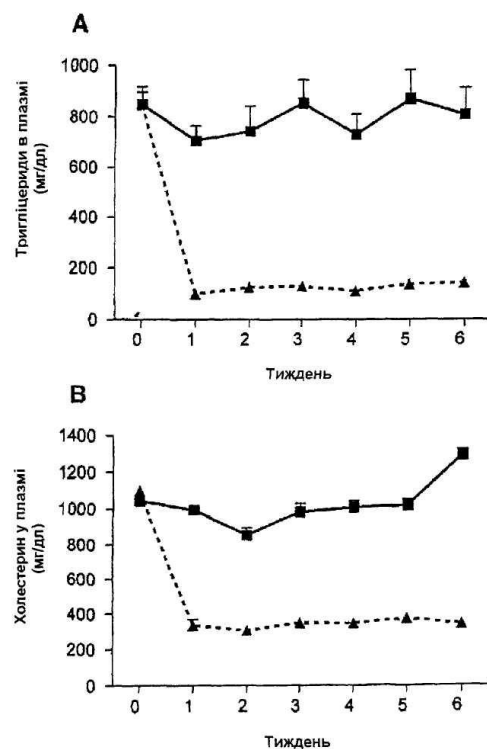
Оскільки модифікації будуть очевидними для фахівців, вважається, що цей винахід обмежений тільки обсягом доданих пунктів формули.



ФІГ. 1



ФІГ. 2



ФІГ. 3