



УКРАЇНА

(19) UA (11) 92488 (13) C2

(51) МПК (2009)

A61P 25/28 (2006.01)

A61K 31/00

C07D 401/00

C07D 405/12 (2006.01)

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

(54) ЗАМІЩЕНІ ІНДОЛИ, ЩО МАЮТЬ АКТИВНІСТЬ ІНГІБУВАННЯ NOS

1

2

(21) a200712509

(22) 13.04.2006

(24) 10.11.2010

(86) PCT/IB2006/003873, 13.04.2006

(31) 60/670,856

(32) 13.04.2005

(33) US

(46) 10.11.2010, Бюл.№ 21, 2010 р.

(72) МЕДДАФОРД ШОН, СА, РАМНО ДЖАЙ-
ЛЯЛЛЬ, СА, РАКХІТ СУМАН, СА, ПЕТМАН ДЖО-
АНН, СА, РЕНТОН ПОЛ, СА, АННЕДІ СУБХАШ К,
СА

(73) НЬЮРЕКСОН, ІНК., СА

(56) WO2004014885 A1 19.02.2004

US5708008 A 13.01.1998

US4839377 A 13.06.1989

WO0112187 A 22.02.2001

WO0132619 A 10.05.2001

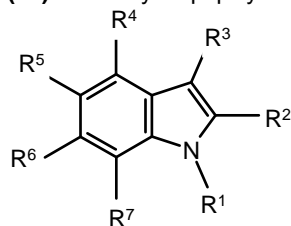
WO0216318 A 28.02.2002

WO03051275 A 26.06.2003

EP1571142 A 07.09.2005

SUH Y-G ET AL: "NOVEL POTENT ANTAGONISTS
OF TRANSIENT RECEPTOR POTENTIAL
CHANNEL, VANILLOID SUBFAMILY MEMBER 1:
STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIP OF 1,3-
DIARYLALKYL THIOUREAS POSSESSING NEW
VANILLOID EQUIVALENTS" JOURNAL OF
MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL
SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 48, 2005, pages
5823-5836, XP009056086 ISSN: 0022-2623

(57) 1. Сполука формули



(I)

або її фармацевтично прийнятна сіль або проліки,
деR¹ являє собою Н, необов'язково заміщений С₁₋₆-
алкіл, необов'язково заміщений С₁₋₄-алкаріл або

необов'язково заміщений С₁₋₄-алкгетероцикліл або
необов'язково заміщений С₂₋₉-гетероцикліл;
кожний з R² і R³ являє собою, незалежно, Н, гало-
ген, необов'язково заміщений С₁₋₆-алкіл, необов'яз-
ково заміщений С₆₋₁₀-арил, необов'язково замі-
щений С₁₋₄-алкаріл, необов'язково заміщений
місточковий С₂₋₉-гетероцикліл, необов'язково за-
міщений місточковий С₁₋₄-алкгетероцикліл, необо-
в'язково заміщений С₂₋₉-гетероцикліл або необо-
в'язково заміщений С₁₋₄-алкгетероцикліл;
кожний з R⁴ і R⁷ являє собою, незалежно, Н, F, С<sub>1-
6</sub>-алкіл або С₁₋₆-алкокси;
R⁵ являє собою Н, R^{5A}С(NH)NH(CH₂)_{r5} або
R^{5B}НHC(S)NH(CH₂)_{r5}, де r5 дорівнює цілому числу
від 0 до 2, R^{5A} являє собою необов'язково заміще-
ний С₆₋₁₀-арил, необов'язково заміщений С₁₋₄-
алкаріл, необов'язково заміщений С₂₋₉-
гетероцикліл, необов'язково заміщений С₁₋₄-
алкгетероцикліл, необов'язково заміщений С₁₋₆-
тіоалкокси, необов'язково заміщений С₁₋₄-
тіоалкаріл, необов'язково заміщений арилоїл або
необов'язково заміщений С₁₋₄-тіоалкгетероцикліл;
R⁶ являє собою Н або R^{6A}С(NH)NH(CH₂)_{r6} або
R^{6B}НHC(S)NH(CH₂)_{r6}, де r6 дорівнює цілому числу
від 0 до 2, R^{6A} являє собою необов'язково заміще-
ний С₁₋₆-алкіл, необов'язково заміщений С₆₋₁₀-
арил, необов'язково заміщений С₁₋₄-алкаріл, не-
обов'язково заміщений С₂₋₉-гетероцикліл, необо-
в'язково заміщений С₁₋₄-алкгетероцикліл, необо-
в'язково заміщений С₁₋₆-тіоалкокси, необов'язково
заміщений С₁₋₄-тіоалкаріл, необов'язково заміще-
ний арилоїл або необов'язково заміщений С₁₋₄-
тіоалкгетероцикліл, R^{6B} являє собою необов'язко-
во заміщений С₆₋₁₀-арил, необов'язково заміщений
С₁₋₄-алкаріл, необов'язково заміщений С₂₋₉-
гетероцикліл, необов'язково заміщений С₁₋₄-
алкгетероцикліл, необов'язково заміщений С₁₋₆-
тіоалкокси, необов'язково заміщений С₁₋₄-
тіоалкаріл, необов'язково заміщений арилоїл або

(13) C2

(11) 92488

(19) UA

необов'язково заміщений C_{1-4} -тіоалкгетероциклі; де один, але не обидва, з R^5 і R^6 являє собою Н.

2. Сполука за п. 1, де

R^1 являє собою Н, необов'язково заміщений C_{1-6} -алкіл, необов'язково заміщений C_{1-4} -алкаріл або необов'язково заміщений C_{1-4} -алкгетероциклі; кожний з R^2 і R^3 являє собою, незалежно, Н, галоген, необов'язково заміщений C_{1-6} -алкіл, необов'язково заміщений C_{6-10} -арил, необов'язково заміщений C_{1-4} -алкаріл, необов'язково заміщений C_{2-9} -гетероциклі або необов'язково заміщений C_{1-4} -алкгетероциклі;

кожний з R^4 і R^7 являє собою, незалежно, Н, F, C_{1-6} -алкіл або C_{1-6} -алкокси;

R^5 являє собою Н або $R^{5A}C(NH)(CH_2)_{r5}$, де $r5$ дорівнює цілому числу від 0 до 2, R^{5A} являє собою необов'язково заміщений C_{6-10} -арил, необов'язково заміщений C_{1-4} -алкаріл, необов'язково заміщений C_{2-9} -гетероциклі, необов'язково заміщений C_{1-4} -алкгетероциклі, необов'язково заміщений C_{1-6} -тіоалкокси, необов'язково заміщений C_{1-4} -тіоалкаріл або необов'язково заміщений C_{1-4} -тіоалкгетероциклі; і

R^6 являє собою Н або $R^{6A}C(NH)NH(CH_2)_{r6}$, де $r6$ дорівнює цілому числу від 0 до 2, R^{6A} являє собою необов'язково заміщений C_{1-6} -алкіл, необов'язково заміщений C_{6-10} -арил, необов'язково заміщений C_{1-4} -алкаріл, необов'язково заміщений C_{2-9} -

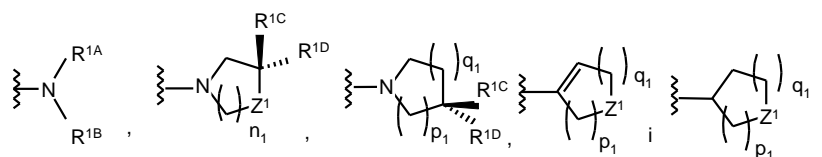
гетероциклі, необов'язково заміщений C_{1-4} -алкгетероциклі, необов'язково заміщений C_{1-6} -тіоалкокси, необов'язково заміщений C_{1-4} -тіоалкаріл або необов'язково заміщений C_{1-4} -тіоалкгетероциклі.

3. Сполука за пп. 1 або 2, в якій R^{5A} являє собою тіометокси, тіоетокси, тіо-н-пропілокси, тіоізопропілокси, тіо-н-бутилокси, тіоізобутилокси, тіо-трет-бутилокси, феніл, бензил, 2-тієніл, 3-тієніл, 2-фураніл, 3-фураніл, 2-оксазол, 4-оксазол, 5-оксазол, 2-тіазол, 4-тіазол, 5-тіазол, 2-ізоксазол, 3-ізоксазол, 4-ізоксазол, 2-ізотіазол, 3-ізотіазол і 4-ізотіазол.

4. Сполука за пп. 1 або 2, де R^{6A} являє собою метил, фторметил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, трет-бутил, тіометокси, тіоетокси, тіо-н-пропілокси, тіоізопропілокси, тіо-н-бутилокси, тіоізобутилокси, тіо-трет-бутилокси, феніл, бензил, 2-тієніл, 3-тієніл, 2-фураніл, 3-фураніл, 2-оксазол, 4-оксазол, 5-оксазол, 2-тіазол, 4-тіазол, 5-тіазол, 2-ізоксазол, 3-ізоксазол, 4-ізоксазол, 2-ізотіазол, 3-ізотіазол і 4-ізотіазол.

5. Сполука за пп. 1 або 2, де один або декілька замісників з числа R^1 , R^2 і R^3 не є Н.

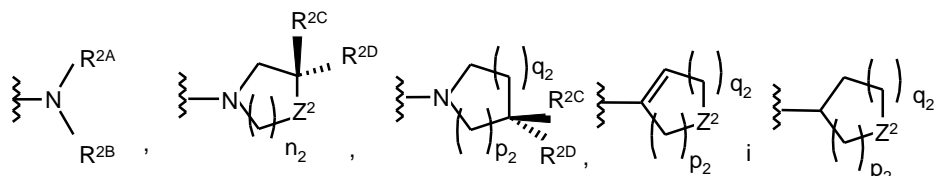
6. Сполука за пп. 1 або 2, де R^1 являє собою $(CH_2)_{m1} X^1$, де X^1 вибирають з групи, що складається з



де

кожний з R^{1A} і R^{1B} являє собою, незалежно, Н, необов'язково заміщений C_{1-6} -алкіл, необов'язково заміщений C_{3-8} -циклоалкіл, необов'язково заміщений C_{6-10} -арил, необов'язково заміщений C_{1-4} -алкаріл, C_{2-9} -гетероциклі або необов'язково заміщений C_{1-4} -алкгетероциклі;

кожний з R^{1C} і R^{1D} являє собою, незалежно, Н, OH, CO_2R^{1E} або $NR^{1F}R^{1G}$, де кожний з R^{1E} , R^{1F} і R^{1G} являє собою, незалежно, Н, необов'язково заміщений C_{1-6} -алкіл, необов'язково заміщений C_{3-8} -циклоалкіл, необов'язково заміщений C_{6-10} -арил, необов'язково заміщений C_{1-4} -алкаріл, C_{2-9} -гетероциклі або необов'язково заміщений C_{1-4} -алкгетероциклі, або R^{1C} і R^{1D} разом з атомом вуглецю, з яким вони зв'язані, являють собою $C=O$;



де

кожний з R^{2A} і R^{2B} являє собою, незалежно, Н, необов'язково заміщений C_{1-6} -алкіл, необов'язково заміщений C_{3-8} -циклоалкіл, необов'язково заміщений C_{6-10} -арил, необов'язково заміщений C_{1-4} -

Z^1 являє собою NR^{1H} , $NC(O)R^{1H}$, $NC(O)OR^{1H}$, $NC(O)NHR^{1H}$, $NC(S)R^{1H}$, $NC(S)NHR^{1H}$, $NS(O)_2R^{1H}$, O, S, $S(O)$ або $S(O)_2$, де R^{1H} являє собою Н, необов'язково заміщений C_{1-6} -алкіл, необов'язково заміщений C_{3-8} -циклоалкіл, необов'язково заміщений C_{6-10} -арил, необов'язково заміщений C_{1-4} -алкаріл, C_{2-9} -гетероциклі або необов'язково заміщений C_{1-4} -алкгетероциклі;

$m1$ дорівнює цілому числу від 2 до 6;

$n1$ дорівнює цілому числу від 1 до 4;

$p1$ дорівнює цілому числу від 0 до 2; і

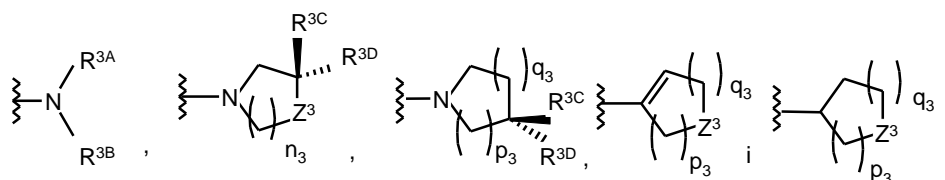
$q1$ дорівнює цілому числу від 0 до 5.

7. Сполука за пп. 1 або 2, де R^2 являє собою $(CH_2)_{m2} X^2$, де X^2 вибирають з групи, що складається з

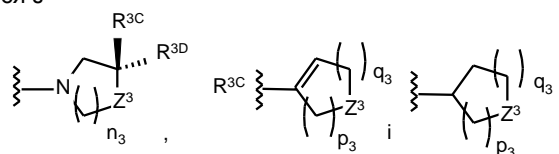
алкаріл, C_{2-9} -гетероциклі або необов'язково заміщений C_{1-4} -алкгетероциклі;

кожний з R^{2C} і R^{2D} являє собою, незалежно, Н, OH, CO_2R^{2E} або $NR^{2F}R^{2G}$, де кожний з R^{2E} , R^{2F} і R^{2G} являє собою, незалежно, Н, необов'язково заміщений C_{1-6} -алкіл, необов'язково заміщений C_{3-8} -

ний С₆₋₁₀-арил, необов'язково заміщений С₁₋₄-алкаріл, С₂₋₉-гетероцикліл або необов'язково заміщений С₁₋₄-алкгетероцикліл;
m2 дорівнює цілому числу від 0 до 6;
n2 дорівнює цілому числу від 1 до 4;
p2 дорівнює цілому числу від 0 до 2; і
q2 дорівнює цілому числу від 0 до 5.
8. Сполука за пп. 1 або 2, де R³ являє собою (CH₂)_{m3}X³, де X³ вибирають з групи, що складається з



Z^3 являє собою $NC(NH)R^{3H}$, де R^{3H} являє собою H , необов'язково заміщений C_{1-6} -алкіл, необов'язково заміщений C_{3-8} -циклоалкіл, необов'язково заміщений C_{6-10} -арил, необов'язково заміщений C_{1-4} -алкаріл, C_{2-9} -гетероцикліл або необов'язково заміщений C_{1-4} -алкгетероцикліл;
 $m3$ дорівнює цілому числу від 0 до 6;
 $n3$ дорівнює цілому числу від 1 до 4;
 $p3$ дорівнює цілому числу від 0 до 2; і
 $q3$ дорівнює цілому числу від 0 до 5.
10. Сполука за пп. 1 або 2, де R^2 являє собою $(CH_2)_{m3}X^2$, де X^2 вибирають з групи, що складається з



де кожний з R^{3C} і R^{3D} являє собою, незалежно, H, OH, CO_2R^{3E} або $NR^{3F}R^{3G}$, де кожний з R^{3E} , R^{3F} і R^{3G} являє собою, незалежно, H, необов'язково заміщений C_{1-6} -алкіл, необов'язково заміщений C_{3-8} -циклоалкіл, необов'язково заміщений C_{6-10} -арил, необов'язково заміщений C_{1-4} -алкаріл, C_{2-9} -гетероцикліл або необов'язково заміщений C_{1-4} -алкгетероцикліл, або R^{3C} і R^{3D} разом з атомом вуглецю, з яким вони зв'язані, являють собою $C=O$; Z^3 являє собою $NC(NH)R^{3H}$, де R^{3H} являє собою H, необов'язково заміщений C_{1-6} -алкіл, необов'язково заміщений C_{3-8} -циклоалкіл, необов'язково заміщений C_{6-10} -арил, необов'язково заміщений C_{1-4} -алкаріл, C_{2-9} -гетероцикліл або необов'язково заміщений C_{1-4} -алкгетероцикліл;

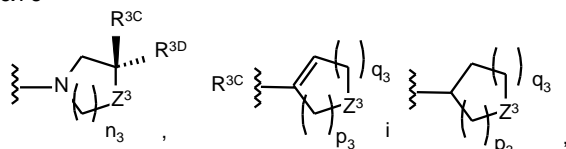
m3 дорівнює цілому числу від 0 до 6;

n3 дорівнює цілому числу від 1 до 4;

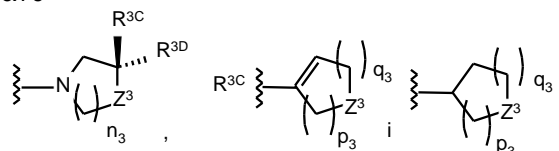
p3 дорівнює цілому числу від 0 до 2; і

q3 дорівнює цілому числу від 0 до 5.

11. Сполука за пп. 1 або 2, де R^3 являє собою $(CH_2)_mX^3$, де X^3 вибирають з групи, що складається з



де кожний з R^{3C} і R^{3D} являє собою, незалежно, H, OH, CO_2R^{3E} або $NR^{3F}R^{3G}$, де кожний з R^{3E} , R^{3F} і R^{3G} являє собою, незалежно, H, неонов'язково заміщений C_{1-6} -алкіл, неонов'язково заміщений C_{3-8} -циклоалкіл, неонов'язково заміщений C_{6-10} -арил, неонов'язково заміщений C_{1-4} -алкаріл, C_{2-9} -гетероцикліл або неонов'язково заміщений C_{1-4} -алкгетероцикліл, або R^{3C} і R^{3D} разом з атомом вуглецю, з яким вони зв'язані, являють собою $C=O$;



де

кожний з R^{3C} і R^{3D} являє собою, незалежно, H, OH, CO_2R^{3E} або $NR^{3F}R^{3G}$, де кожний з R^{3E} , R^{3F} і R^{3G} являє собою, незалежно, H, необов'язково заміщений C_{1-6} -алкіл, необов'язково заміщений C_{3-8} -циклоалкіл, необов'язково заміщений C_{6-10} -арил, необов'язково заміщений C_{1-4} -алкаріл, C_{2-9} -гетероцикліл або необов'язково заміщений C_{1-4} -алкгетероцикліл, або R^{3C} і R^{3D} разом з атомом вуглецю, з яким вони зв'язані, являють собою $C=O$; Z^3 являє собою $NC(NH)R^{3H}$, де R^{3H} являє собою H, необов'язково заміщений C_{1-6} -алкіл, необов'язково заміщений C_{3-8} -циклоалкіл, необов'язково заміщений C_{6-10} -арил, необов'язково заміщений C_{1-4} -алкаріл, C_{2-9} -гетероцикліл або необов'язково заміщений C_{1-4} -алкгетероцикліл;

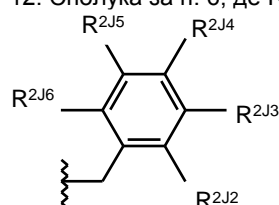
m3 дорівнює цілому числу від 0 до 6;

n3 дорівнює цілому числу від 1 до 4;

p3 дорівнює цілому числу від 0 до 2; i

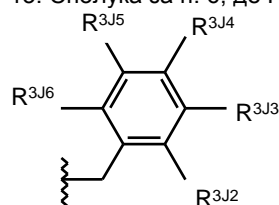
q3 дорівнює цілому числу від 0 до 5.

12. Сполука за п. 6, де R^2 являє собою



де кожний з R^{2J2} , R^{2J3} , R^{2J4} , R^{2J5} , і R^{2J6} являє собою, незалежно, C_{1-6} -алкіл; OH; C_{1-6} -алкокси; SH; C_{1-6} -тіоалкокси; галоген; NO_2 ; CN; CF_3 ; OCF_3 ; $NR^{2Ja}R^{2Jb}$, де кожний з R^{2Ja} і R^{2Jb} являє собою, незалежно, H або C_{1-6} -алкіл; $C(O)R^{2Jc}$, де R^{2Jc} являє собою H або C_{1-6} -алкіл; CO_2R^{2Jd} , де R^{2Jd} являє собою H або C_{1-6} -алкіл; тетразоліл; $C(O)NR^{2Je}R^{2Jf}$, де кожний з R^{2Je} і R^{2Jf} являє собою, незалежно, H або C_{1-6} -алкіл; $OC(O)R^{2Jg}$, де R^{2Jg} являє собою C_{1-6} -алкіл; $NHC(O)R^{2Jh}$, де R^{2Jh} являє собою H або C_{1-6} -алкіл; SO_3H ; $S(O)_2NR^{2Ji}R^{2Jj}$, де кожний з R^{2Ji} і R^{2Jj} являє собою, незалежно, H або C_{1-6} -алкіл; $S(O)R^{2Jk}$, де R^{2Jk} являє собою C_{1-6} -алкіл; і $S(O)_2R^{2Jl}$, де R^{2Jl} являє собою C_{1-6} -алкіл.

13. Сполука за п. 6, де R^3 являє собою

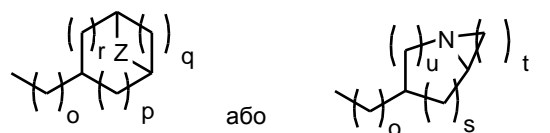


де кожний з R^{3J2} , R^{3J3} , R^{3J4} , R^{3J5} і R^{3J6} являє собою, незалежно, C_{1-6} -алкіл; OH; C_{1-6} -алкокси; SH; C_{1-6} -тіоалкокси; галоген; NO_2 ; CN; CF_3 ; OCF_3 ; $NR^{3Ja}R^{3Jb}$, де кожний з R^{3Ja} і R^{3Jb} являє собою, незалежно, H або C_{1-6} -алкіл; $C(O)R^{3Jc}$, де R^{3Jc} являє собою H або C_{1-6} -алкіл; CO_2R^{3Jd} , де R^{3Jd} являє собою H або C_{1-6} -алкіл; тетразоліл; $C(O)NR^{3Je}R^{3Jf}$, де кожний з R^{3Je} і R^{3Jf} являє собою, незалежно, H або C_{1-6} -алкіл; $OC(O)R^{3Jg}$, де R^{3Jg} являє собою C_{1-6} -алкіл; $NHC(O)R^{3Jh}$, де R^{3Jh} являє собою H або C_{1-6} -алкіл; SO_3H ; $S(O)_2NR^{3Ji}R^{3Jj}$, де кожний з R^{3Ji} і R^{3Jj} являє собою, незалежно, H або C_{1-6} -алкіл; $S(O)R^{3Jk}$, де

R^{3Jk} являє собою C_{1-6} -алкіл; і $S(O)_2R^{3Jl}$, де R^{3Jl} являє собою C_{1-6} -алкіл.

14. Сполука за пп. 1 або 2, де зазначену сполуку вибирають з групи, що включає N-(1H-індол-5-іл)тіофен-2-карбоксамідин; N-[1-(2-диметиламіноетил)-1H-індол-6-іл]тіофен-2-карбоксамідин; N-{1-[2-(1-метилпіролідін-2-іл)етил]-1H-індол-6-іл}тіофен-2-карбоксамідин; N-[1-(2-піролідін-1-ілетил)-1H-індол-6-іл]тіофен-2-карбоксамідин; N-(1-фенетил-1H-індол-6-іл)тіофен-2-карбоксамідин; N-[3-(2-диметиламіноетил)-1H-індол-5-іл]тіофен-2-карбоксамідин; N-(1-[2-(4-бромфеніл)етиламіно]етил)-1H-індол-6-іл]тіофен-2-карбоксамідин; (+)-N-{1-[2-(1-метилпіролідін-2-іл)етил]-1H-індол-6-іл}тіофен-2-карбоксамідин; (-)-N-{1-[2-(1-метилпіролідін-2-іл)етил]-1H-індол-6-іл}тіофен-2-карбоксамідин; N-[1-(1-метилазепан-4-іл)-1H-індол-6-іл]тіофен-2-карбоксамідин і N-[1-(2-піперидин-1-ілетил)-1H-індол-6-іл]тіофен-2-карбоксамідин.

15. Сполука за п. 1, де R^1 або R^3 являє собою

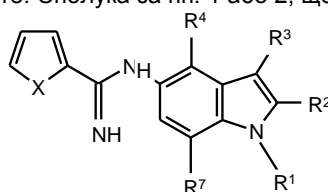


де Z являє собою NR^X , R^X являє собою H або C_{1-6} -алкіл, o дорівнює цілому числу від 0 до 3, p дорівнює цілому числу від 1 до 2, q дорівнює цілому числу від 0 до 2, r дорівнює цілому числу від 0 до 1, s дорівнює цілому числу від 1 до 3, u дорівнює цілому числу від 0 до 1, і t дорівнює цілому числу від 5 до 7, і де зазначений замісник R^1 або R^3 містить 0-6 подвійних вуглець-вуглецевих зв'язків або 0-1 подвійний зв'язок вуглець-азот.

16. Сполука за п. 1, де зазначена сполука селективно інгібує нейронну синтазу оксиду азоту (nNOS) відносно ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS) або індукованої синтази оксиду азоту (iNOS).

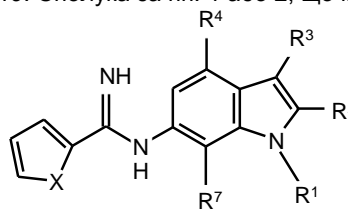
17. Сполука за п. 15, де зазначена сполука селективно інгібує nNOS відносно як eNOS, так і iNOS.

18. Сполука за пп. 1 або 2, що має формулу



де X являє собою O або S.

19. Сполука за пп. 1 або 2, що має формулу



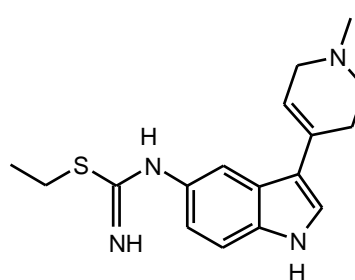
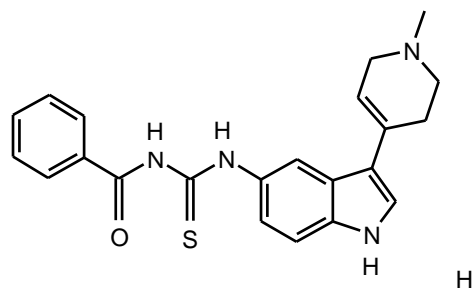
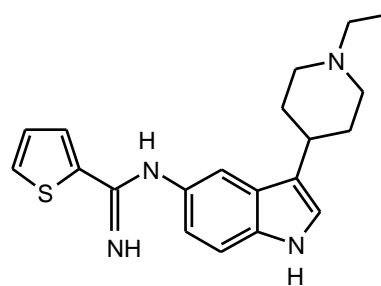
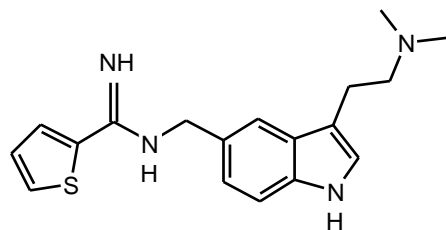
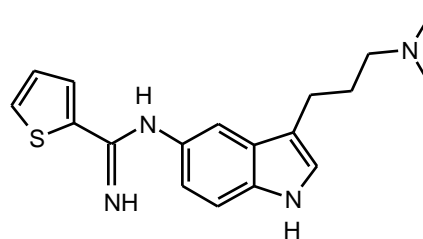
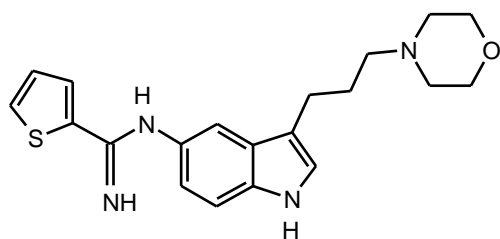
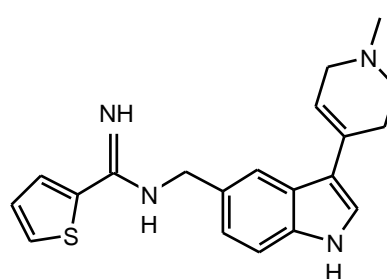
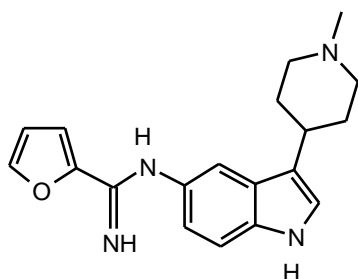
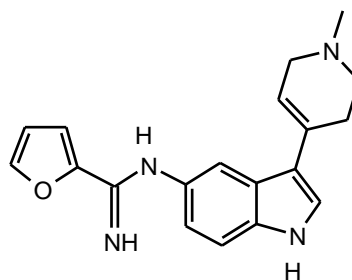
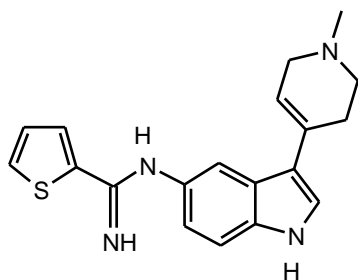
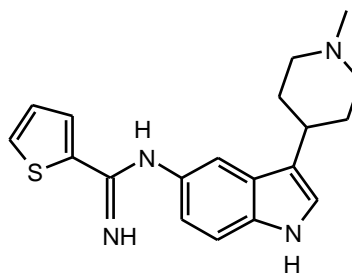
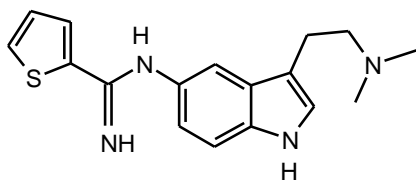
де X являє собою O або S.

20. Сполука, вибрана з групи, що складається з:

9

92488

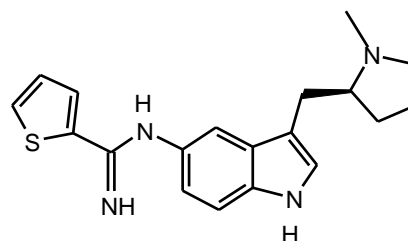
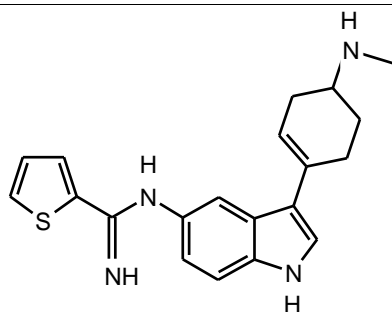
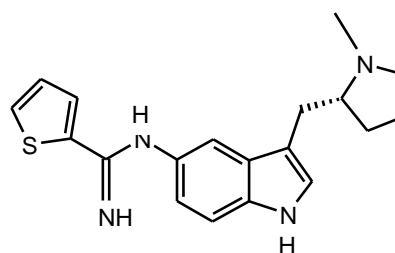
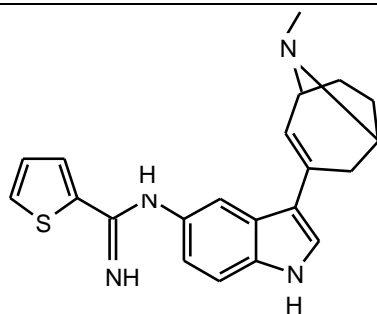
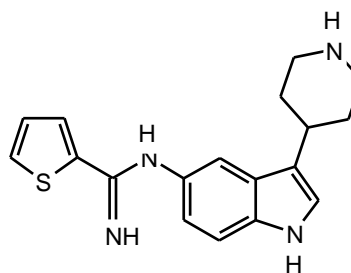
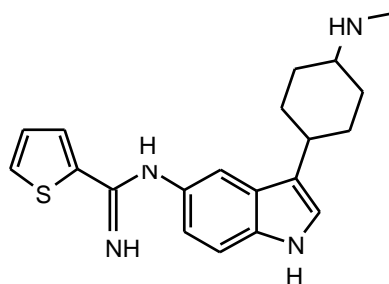
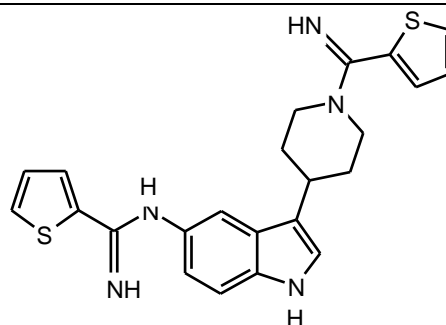
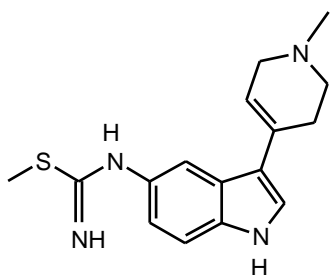
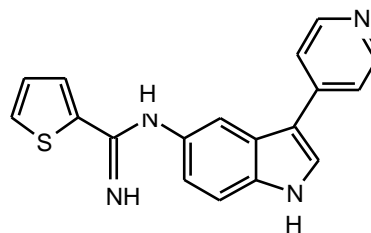
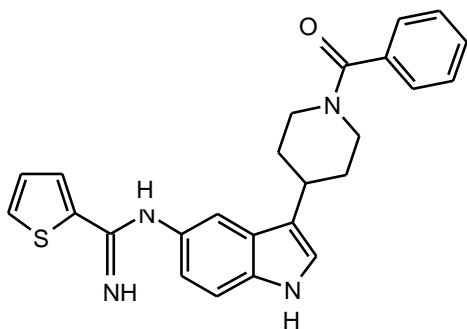
10



11

92488

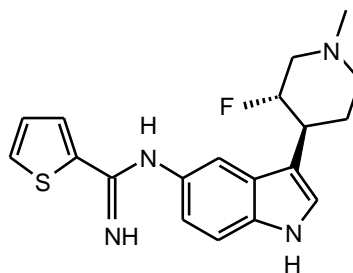
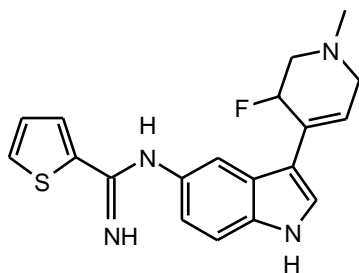
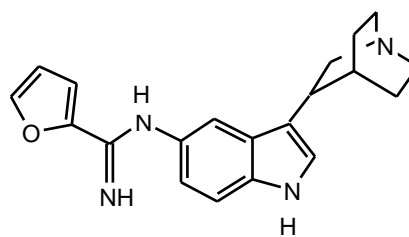
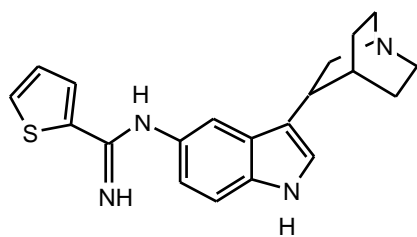
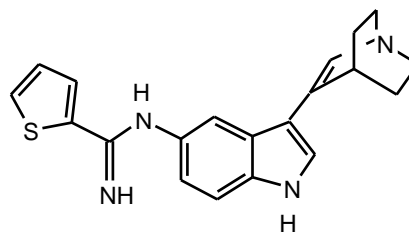
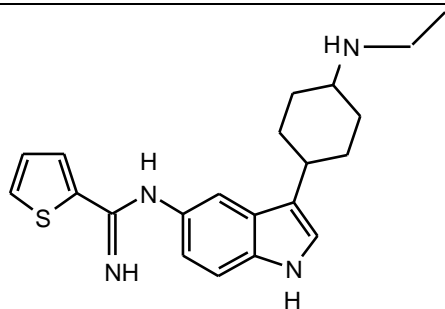
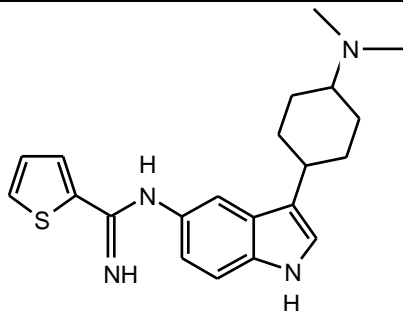
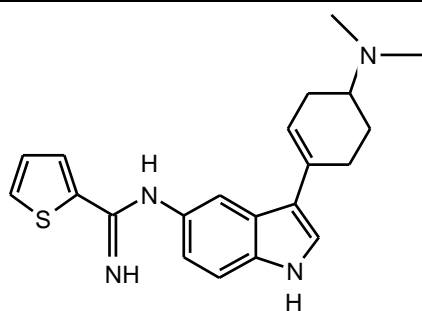
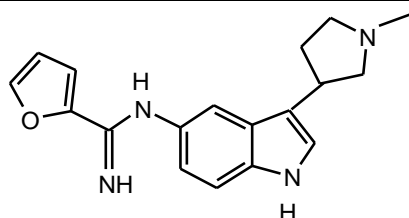
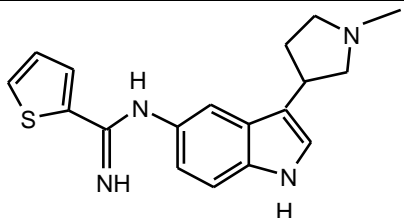
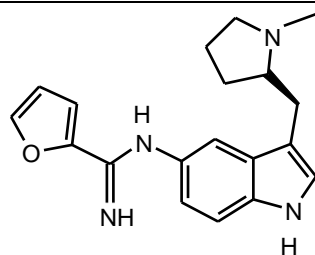
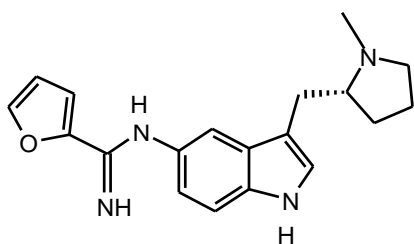
12



13

92488

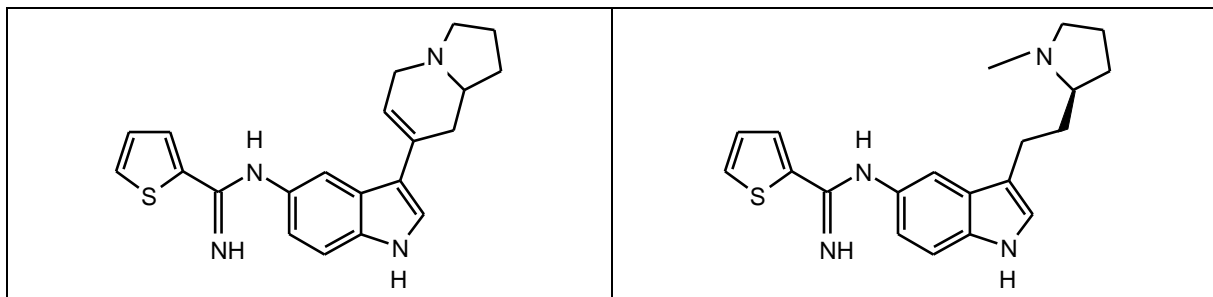
14



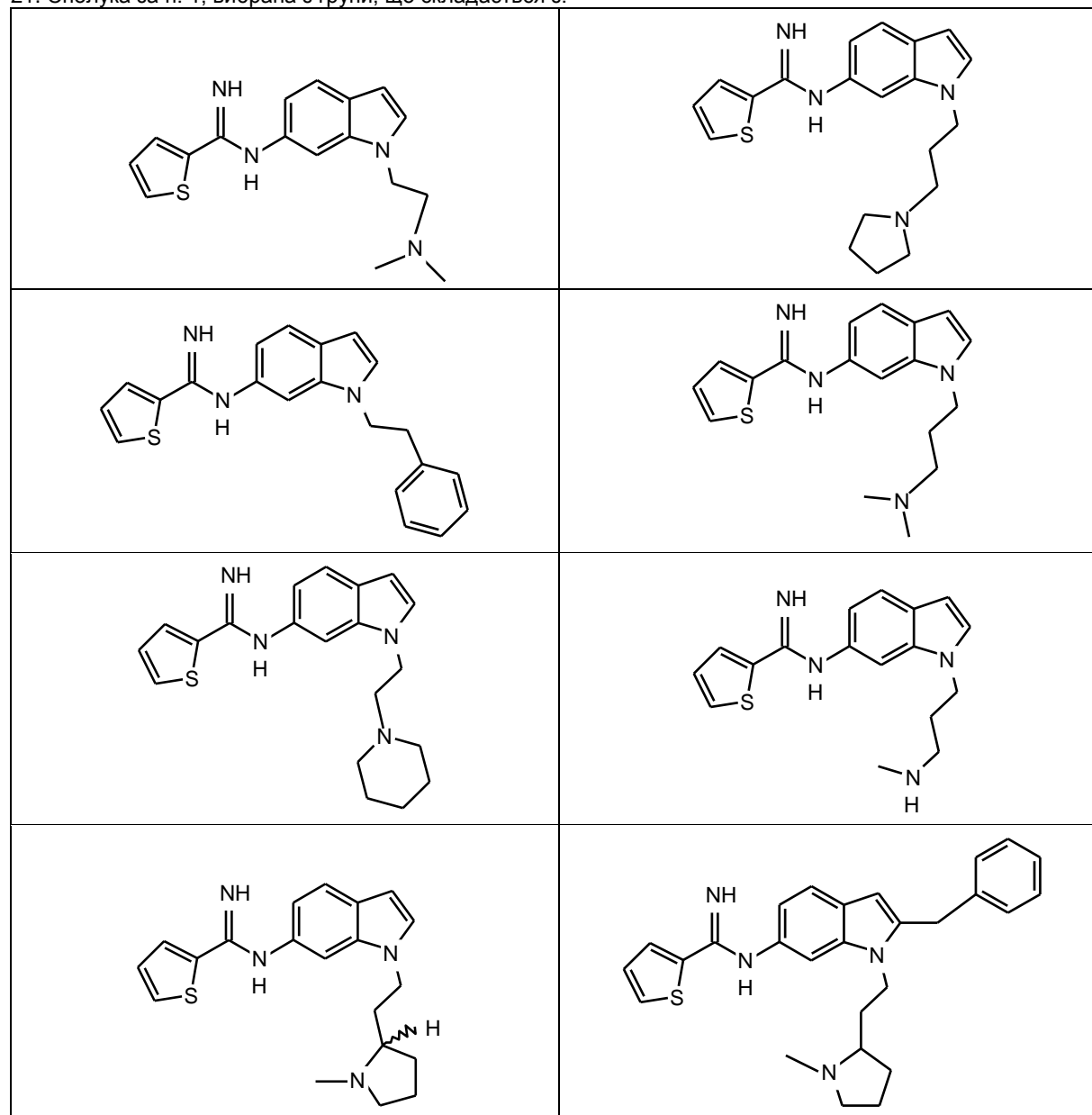
15

92488

16



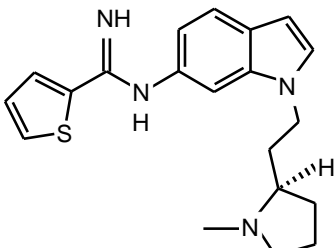
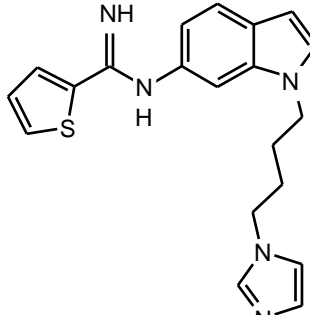
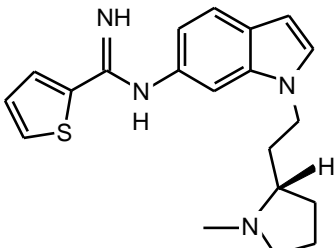
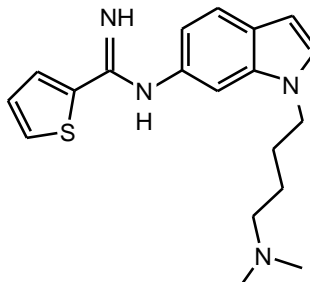
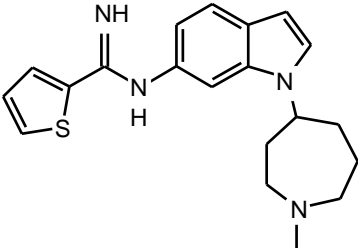
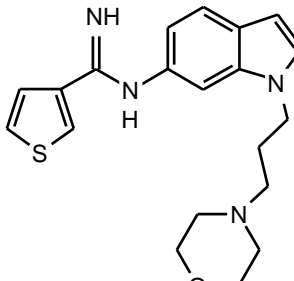
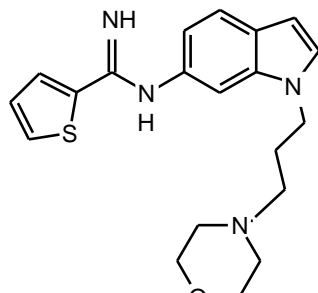
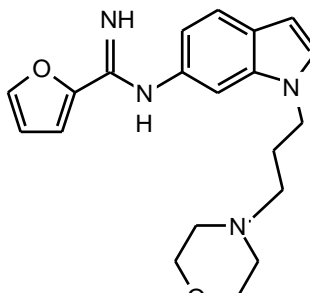
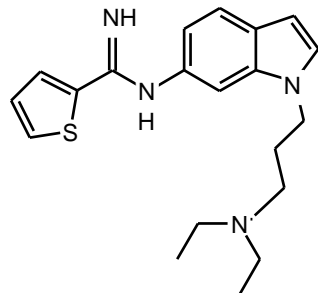
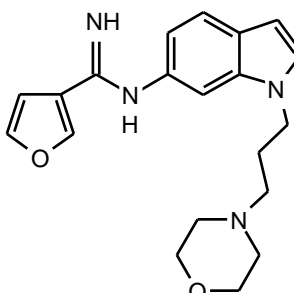
21. Сполука за п. 1, вибрана з групи, що складається з:



17

92488

18

22. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з попередніх пунктів і фармацевтично прийнятний наповнювач.

23. Спосіб лікування стану, викликаного дією синтази оксиду азоту (NOS), у ссавця, що включає

введення зазначеному ссавцю ефективної кількості сполуки за п. 1.

24. Спосіб за п. 23, де зазначеним ссавцем є людина.

25. Спосіб за п. 23, де зазначений стан являє собою мігрень (з передвісником нападу або без нього).

го), головний біль типу хронічного напруження (СТТН), мігрень з алодинією, невropатичний біль, постінсультний біль, хронічний головний біль, хронічний біль, гостре ушкодження спинного мозку, діабетичну невropатію, тригемінальну невралгію, діабетичну нефропатію, запальне захворювання, удар, ушкодження, викликане реперфузією, травму голови, кардіогенний шок, неврологічне ушкодження, асоційоване з САВГ, НСА, деменцію, асоційовану зі СНІДом, нейротоксичність, хворобу Паркінсона, хворобу Альцгеймера, ALS, хворобу Гентінгтона, розсіяний склероз, нейротоксичність, викликану метамфетаміном, наркоманію, толерантність, залежність, гіпералгезію або синдром відміни, викликані морфіном/опіоїдом, толерантність, залежність або синдром відміни етанолу, епілепсію, тривогу, депресію, гіперактивність з дефіцитом уваги або психоз.

26. Спосіб за п. 25, де зазначений стан являє собою удар, ушкодження, викликане реперфузією, нейродегенерацію, травму голови, неврологічне ушкодження, асоційоване з САВГ, мігрень (з передвісником нападу або без нього), мігрень з алодинією, головний біль типу хронічного напруження, невropатичний біль, постінсультний біль, гіпералгезію, викликану опіоїдами, або хронічний біль.

27. Спосіб за п. 23, де зазначена сполука являє собою 3,5-заміщений індол, і зазначений стан являє собою мігрень або головний біль типу хронічного напруження.

28. Спосіб за п. 23, що додатково включає введення зазначеному ссавцю опіоїду.

29. Спосіб за п. 27, де зазначений опіоїд являє собою алфентаніл, буторфанол, бупренорфін, декстроморамід, дезоцин, декстпропоксифен, кодеїн, дигідрокодеїн, дифеноксилат, еторфін, фентаніл, гідроксидон, гідроморфон, кетобемідон, лоперамід, леворфанол, левометадон, меперидин, мептазинол, метадон, морфін, морфін-6-глюкуронід, налбуфін, налоксон, оксикодон, оксиморфін, пентазоцин, петидин, піритрамід, пропоксифен, реміфентаніл, сульфентаніл, тилідин і трамадол.

30. Спосіб за п. 23, що додатково включає введення зазначеному ссавцю антидепресанту.

31. Спосіб за п. 30, де зазначений антидепресант являє собою селективний інгібітор повторного поглинання серотоніну.

32. Спосіб за п. 31, де зазначений селективний інгібітор повторного поглинання серотоніну являє собою циталопрам, есциталопрам, флуоксетин, флувоксамін, пароксетин або сертралін.

33. Спосіб за п. 30, де зазначений антидепресант являє собою інгібітор повторного поглинання норепінефрину.

34. Спосіб за п. 33, де зазначений інгібітор повторного поглинання норепінефрину являє собою амітриптилін, дезметиламітриптилін, кломіпрамін, доксерін, іміпрамін, іміпраміну оксид, триміпрамін; адиназолам, амілтриптиліноксид, амоксапін, дезипрамін, мапротилін, нортриптилін, протриптилін, амінептин, бутриптилін, демексиптилін, дибензепін, диметакрін, дотієпін, флуацизин, іпріндол, лофепрамін, мелітрацен, метапрамін, норклопіпрамін, ноксиптилін, опіпрамол, перлапін, пізотилін, пропізепін, хінупрамін, ребоксетин або тіанептин.

35. Спосіб за п. 30, де зазначений антидепресант являє собою селективний інгібітор повторного поглинання норадреналіну/норепінефрину.

36. Спосіб за п. 35, де вказаний селективний інгібітор повторного поглинання норадреналіну/норепінефрину являє собою атомоксетин, бупропіон, ребоксетин або томоксетин.

37. Спосіб за п. 30, де зазначений антидепресант являє собою подвійний інгібітор повторного поглинання серотоніну/норепінефрину.

38. Спосіб за п. 37, де зазначений подвійний інгібітор повторного поглинання серотоніну/норепінефрину являє собою дулоксетин, мілнаципран, міртазапін, нефазодон або венлафаксин.

39. Спосіб за п. 30, де зазначений антидепресант являє собою інгібітор моноаміноксидази.

40. Спосіб за п. 39, де зазначений інгібітор моноаміноксидази являє собою аміфламін, іпроніазид, ізокарбоксамід, М-3-PPC (Draxis), моклобемід, паргілін, фенелзин, транілципромін або ваноксерин.

41. Спосіб за п. 30, де зазначений антидепресант являє собою оборотний інгібітор моноаміноксидази типу А.

42. Спосіб за п. 41, де зазначений оборотний інгібітор моноаміноксидази типу А являє собою базинаприн, бефлосатон, брофаромін, цимоксатон або клоргілін.

43. Спосіб за п. 30, де зазначений антидепресант являє собою трициклічну сполуку.

44. Спосіб за п. 43, де зазначена трициклічна сполука являє собою амітриптилін, кломіпрамін, дезипрамін, доксерін, іміпрамін, мапротилін, нортриптилін, протриптилін або триміпрамін.

45. Спосіб за п. 30, де зазначений антидепресант являє собою адиназолам, алапроклат, амінептин, поєднання амітриптиліну/хлордіазепоксиду, атипамезол, азаміансерин, базинаприн, бефуралін, біфемелан, бінодалін, біпенамол, брофаромін, кароксазон, церикламін, ціанопрамін, цимоксатон, мілнаципран, клемедрол, кловоксамін, дазепініл, деанол, демексиптилін, дибензепін, дотієпін, дроксидопу, енефексин, естазолам, етоперидон, фемоксетин, фенгабін, фезоламін, флуотрацен, ідазоксан, індалпін, інделоксазин, іпріндол, левопротилін, літій, літоксетин, лофепрамін, медифоксамін, метапрамін, метраліндол, міансерин, мілнаципран, мінаприн, міртазапін, монтирелін, небрацетам, нефолам, ніаламід, номіфенсин, норфлуоксетин, оротирелін, оксафлоран, піназепам, пірліндол, пізотилін, ритансерин, роліпрам, серклоремін, сетиптилін, сибутрамін, сульбутіамін, сульпірид, тенілоксазин, тозалінон, тимоліберин, тіанептин, тифлукарбін, тразодон, тофенацин, тофізолам, толоксатон, томоксетин, вераліприд, вілоксазин, віквалін, зимелідин або зометрапін.

46. Спосіб за п. 23, що додатково включає введення зазначеному ссавцю антиепілептичного засобу.

47. Спосіб за п. 46, де зазначений антиепілептичний засіб являє собою карбамазепін, флупіртин, габапентин, ламотригін, окскарбазепін, фенілоїн, ретигабін, топірамаат або вальпроат.

48. Спосіб за п. 23, що додатково включає введення зазначеному ссавцю нестероїдного протизапального лікарського засобу (NSAID).

49. Спосіб за п. 48, де зазначений NSAID являє собою ацетеметацин, аспірин, целекоксиб, деракоксиб, диклофенак, дифлунізал, етензамід, етофенанат, еторикоксиб, фенпрофен, флуфенамінову кислоту, флурбіпрофен, лоназолак, лорноксикам, ібупрофен, індометацин, ізоксикам, кебузон, кетопрофен, кеторолак, напроксен, набуметон, ніфлумову кислоту, суліндак, толметин, піроксикам, мелоксикам, метамізол, мофебутазон, оксифенбутазон, парекоксиб, фенідин, фенілбутазон, пропациетамол, пропіфеназон, рофекоксиб, саліциламід, супрофен, тіапрофенову кислоту, теноксикам, вальдекоксиб, 4-(4-циклогексил-2-метилоксазол-5-іл)-2-фторбензолсульфонамід, N-[2-(циклогексилокси)-4-нітрофеніл]метансульфонамід, 2-(3,4-дифторфеніл)-4-(3-гідрокси-3-метилбутоксид)-5-[4-(метилсульфоніл)феніл]-3(2H)-піридазинон або 2-(3,5-дифторфеніл)-3-[4-(метилсульфоніл)феніл]-2-циклопентен-1-он.

50. Спосіб за п. 23, що додатково включає введення зазначеному ссавцю антиаритмічного засобу.

51. Спосіб за п. 23, що додатково включає введення зазначеному ссавцю антагоніста GABA-B.

52. Спосіб за п. 23, що додатково включає введення зазначеному ссавцю агоніста альфа-2-адренергічного рецептора.

53. Спосіб за п. 23, що додатково включає введення зазначеному ссавцю агоніста 5HT_{1B/1D} серотоніну.

54. Спосіб за п. 53, де зазначений агоніст 5HT_{1B/1D} серотоніну являє собою елетриптан, фловатриптан, наратриптан, ризатриптан, суматриптан або золмітриптан.

55. Спосіб за п. 23, що додатково включає введення зазначеному ссавцю антагоніста N-метил-D-аспартату.

56. Спосіб за п. 55, де зазначений антагоніст N-метил-D-аспартату являє собою амантадин; аптиганель; безонпродил; будипін; конантокін G; делуцемін; дексанабінол; декстрометорфан; декстропропоксифен; фелбамат; флуорофелбамат; гациклідин; гліцин; іпенексазон; кайтоцефалін; кетамін; кетобемідон; ланіцемін; лікостинел; мідафотел; мемантин; D-метадон; D-морфін; мілнаципран; нерамексан; орфенадрин; ремацемід; сульфазонін; FPL-12495 (метаболіт рацеміду); топірамат; (α R)-α-аміно-5-хлор-1-(фосфонометил)-1H-бензімідазол-2-пропанову кислоту; 1-аміноциклопентанкарбонову кислоту; [5-(амінометил)-2-[[[(5S)-9-хлор-2,3,6,7-тетрагідро-2,3-діоксо-1H,5H-піридо[1,2,3-cie]хіноксалін-5-іл]ацетил]аміно]феноксі]оцтову кислоту; α-аміно-2-(2-фосфонометил)цикло-гексанпропанову кислоту; α-аміно-4-(фосфонометил)бензолюцтову кислоту; (3E)-2-аміно-4-(фосфонометил)-3-гептену кислоту; 3-[[[(1E)-2-карбокси-2-фенілетеніл]-4,6-дихлор-1H-індол-2-карбонову кислоту; сіль 8-хлор-2,3-дигідропіридазино[4,5-b]хінолін-1,4-діон-5-оксиду 2-гідрокси-N,N,N-триметилетанамінію; N'-[2-хлор-5-(метилтіо)феніл]-N-метил-N-[3-(метилтіо)феніл]гуанідин; N'-[2-хлор-5-(метилтіо)феніл]-N-метил-N-[3-(R)-метилсульфініл]феніл]гуанідин; 6-хлор-2,3,4,9-тетрагідро-9-метил-2,3-діоксо-1H-індено[1,2-

b]піразин-9-оцтову кислоту; 7-хлортіокінуренову кислоту; (3S,4aR,6S,8aR)-декагідро-6-(фосфонометил)-3-ізохінолінкарбонову кислоту; (-)-6,7-дихлор-1,4-дигідро-5-[3-(метоксиметил)-5-(3-піридиніл)-4-H-1,2,4-триазол-4-іл]-2,3-хіноксаліндіон; 4,6-дихлор-3-[(E)-(2-оксо-1-феніл-3-піролідініліден)метил]-1H-індол-2-карбонову кислоту; (2R,4S)-рел-5,7-дихлор-1,2,3,4-тетрагідро-4-[[[(феніламіно)карбоніл]аміно]-2-хінолінкарбонову кислоту; (3R,4S)-рел-3,4-дигідро-3-[4-гідрокси-4-(фенілметил)-1-піперидиніл]-2H-1-бензопіран-4,7-діол; 2-[[[(2,3-дигідро-1H-інден-2-іл)аміно]ацетамід; 1,4-дигідро-6-метил-5-[(метиламіно)метил]-7-нітро-2,3-хіноксаліндіон; [2-(8,9-діоксо-2,6-діазабіцикло[5.2.0]нон-1(7)-ен-2-іл)етил]фосфонову кислоту; (2R,6S)-1,2,3,4,5,6-гексагідро-3-[(2S)-2-метоксипропіл]-6,11,11-триметил-2,6-метано-3-бензазоцин-9-ол; 2-гідроксид-5-[[[пентафторфеніл]метил]аміно]бензойну кислоту; 1-[2-(4-гідроксифеноксид)етил]-4-[[4-(метилфеніл)метил]-4-піперидинол; 1-[4-(1H-імідазол-4-іл)-3-бутиніл]-4-(фенілметил)піперидин; 2-метил-6-(фенілетиніл)піридин; 3-(фосфонометил)-L-фенілаланін або 3,6,7-тетрагідро-2,3-діоксо-N-феніл-1H,5H-піридо[1,2,3-de]хіноксалін-5-ацетамід.

57. Спосіб за п. 23, що додатково включає введення зазначеному ссавцю антагоніста холецистокініну B.

58. Спосіб за п. 23, що додатково включає введення зазначеному ссавцю антагоніста речовини P.

59. Спосіб за п. 23, що додатково включає введення зазначеному ссавцю протизапальної сполуки.

60. Спосіб за п. 59, де зазначена протизапальна сполука являє собою аспірин, целекоксиб, кортизон, деракоксиб, дифлунізал, еторикоксиб, фенпрофен, ібупрофен, кетопрофен, напроксен, преднізолон, суліндак, толметин, піроксикам, мефенамову кислоту, мелоксикам, фенілбутазон, рофекоксиб, супрофен, вальдекоксиб, 4-(4-циклогексил-2-метилоксазол-5-іл)-2-фторбензолсульфонамід, N-[2-(циклогексилокси)-4-нітрофеніл]метансульфонамід, 2-(3,4-дифторфеніл)-4-(3-гідрокси-3-метилбутоксид)-5-[4-(метилсульфоніл)феніл]-3(2H)-піридазинон або 2-(3,5-дифторфеніл)-3-[4-(метилсульфоніл)феніл]-2-циклопентен-1-он.

61. Спосіб за п. 23, що додатково включає введення зазначеному ссавцю DHP-чутливого антагоніста кальцієвих каналів L-типу, омега-конотоксинчутливого антагоніста кальцієвих каналів N-типу або антагоніста кальцієвих каналів P/Q-типу.

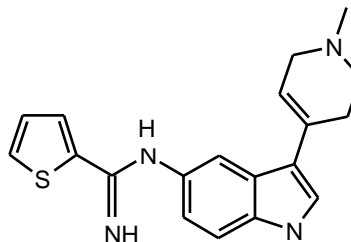
62. Спосіб за п. 23, що додатково включає введення зазначеному ссавцю антагоніста аденозинкінази.

63. Спосіб за п. 23, що додатково включає введення зазначеному ссавцю агоніста аденозинового рецептора A₁, антагоніста аденозинового рецептора A_{2a} або агоніста аденозинового рецептора A₃.

64. Спосіб за п. 23, що додатково включає введення зазначеному ссавцю інгібітору аденозиндеамінази.

65. Спосіб за п. 23, що додатково включає введення зазначеному ссавцю інгібітору перенесення аденозиннуклеозиду.
66. Спосіб за п. 23, що додатково включає введення зазначеному ссавцю агоніста ванілоїдного рецептора VR1.
67. Спосіб за п. 23, що додатково включає введення зазначеному ссавцю агоніста CB1/CB2 канабіноїду.
68. Спосіб за п. 23, що додатково включає введення зазначеному ссавцю антагоніста рецептора AMPA.
69. Спосіб за п. 23, що додатково включає введення зазначеному ссавцю антагоніста кайнатного рецептора.
70. Спосіб за п. 23, що додатково включає введення зазначеному ссавцю блокатора натрієвих каналів.
71. Спосіб за п. 23, що додатково включає введення зазначеному ссавцю агоніста нікотинацетилхолінових рецепторів.
72. Спосіб за п. 23, що додатково включає введення зазначеному ссавцю засобу, що відкриває калієві канали K_{ATP} , калієві канали $K_{v1.4}$, Ca^{2+} -активовані калієві канали, калієві канали SK, калієві канали BK, калієві канали IK або калієві канали KCNQ2/3.
73. Спосіб за п. 23, що додатково включає введення зазначеному ссавцю антагоніста M3 мускарину, агоніста M1 мускарину або часткового агоніста/антагоніста M2/M3 мускарину.

74. Спосіб за п. 23, що додатково включає введення зазначеному ссавцю антиоксиданту.
75. Сполука за п. 18, де $X \in S$.
76. Сполука за п. 19, де $X \in S$.
77. Сполука за п. 1, яка має формулу:



або її фармацевтично прийнятна сіль.

78. Сполука за п. 1, в якій R^5 являє собою $R^{5A}C(NH)NH(CH_2)_{r5}$ або $R^{5B}NHC(S)NH(CH_2)_{r5}$; R^6 , R^2 і R^1 являють собою H; і R^3 являє собою $(CH_2)_{m3}X^3$.
79. Сполука за п. 1, в якій R^{5B} являє собою тіометокси, тіоетокси, тіо-н-пропілокси, тіо-і-пропілокси, тіо-н-бутилокси, тіо-і-бутилокси, тіо-т-бутилокси.
80. Сполука за п. 1, в якій R^{6B} являє собою тіометокси, тіоетокси, тіо-н-пропілокси, тіо-і-пропілокси, тіо-н-бутилокси, тіо-і-бутилокси, тіо-третбутилокси, феніл, бензил, 2-тієніл, 3-тієніл, 2-фураніл, 3-фураніл, 2-оксазол, 4-оксазол, 5-оксазол, 2-тіазол, 4-тіазол, 5-тіазол, 2-ізооксазол, 3-ізооксазол, 4-ізооксазол, 2-ізотіазол, 3-ізотіазол і 4-ізотіазол.

Даний винахід стосується нових заміщених індолів, що володіють активністю інгібування синтази оксиду азоту (NOS), фармацевтичних і діагностичних композицій, що містять їх, і їх застосування у медицині, зокрема, як сполук для лікування удару, ушкодження, викликаного реперфузією, нейродегенеративних розладів, травми голови, неврологічного ушкодження, асоційованого з обхідним шунтом вінцевої артерії (CABG), мігрені з передвісником нападу і без нього, мігрені з алодинією, головного болю типу хронічного напруження (СТТН), невропатичного болю, постінсультного болю і хронічного болю.

Оксид азоту (NO) грає різні ролі як у нормальних, так і у патологічних процесах, включаючи регуляцію кров'яного тиску, у нейротрансмісії і у макрофагових захисних системах (Snyder et al., Scientific American, May, 1992: 68). NO синтезується трьома ізоформами синтази оксиду азоту - конститутивною формою в ендотеліальних клітинах (eNOS), конститутивною формою у нейронах (nNOS) та формою, що індукується, виявленою у макрофагах (iNOS). Зазначені ферменти являють собою гомодимерні білки, які каталізують п'ятиелектронне окиснення L-аргініну з утворенням NO і цитруліну. Роль NO, що продукується кожною ізоформою NOS, по-своєму унікальна. Надстимуляція або надекспресія окремих ізоформ NOS, особливо, nNOS та iNOS, відіграє роль при деяких розладах, включаючи септичний шок, артрит, діабет, ушкодження, викликане ішемією-реперфузією,

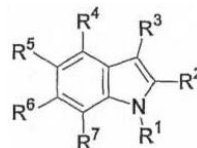
біль і різні нейродегенеративні захворювання (Kerwin et al., J. Med. Chem., 38: 4343, 1995), у той час як інгібування функції eNOS приводить до небажаних ефектів, таких як посилена активація лейкоцитів і тромбоцитів, гіпертензія і посилений атерогенез (Valance and Leiper, Nature Rev. Drug Disc., 2002, 1, 939).

Інгібітори NOS мають можливість застосування як терапевтичних засобів при багатьох розладах. Однак, збереження фізіологічно важливої функції синтази оксиду азоту передбачає бажаність розробки ізоформоселективних інгібіторів, які інгібують переважно nNOS у порівнянні з eNOS.

Суть винаходу

Виявлено, що деякі 5- і 6-амідинзаміщені сполуки індолу є інгібіторами синтази оксиду азоту (NOS) і є інгібіторами, зокрема, ізоформи nNOS.

Винахід стосується сполуки формули



або її фармацевтично прийнятної солі або проліків, де у зазначеній формулі R^1 являє собою H, необов'язково заміщений C_{1-6} -алкіл, необов'язково заміщений C_{1-4} -алкаріл, необов'язково заміщений C_{1-4} -алкгетероциклі; кожний з R^2 і R^3 являє

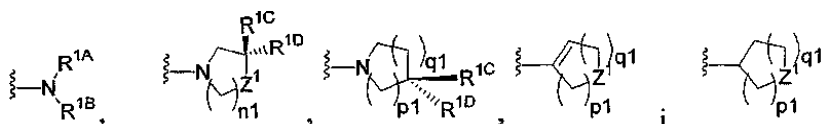
собою, незалежно, H, Hal, необов'язково заміщений С₁₋₆-алкіл, необов'язково заміщений С₆₋₁₀-арил, необов'язково заміщений С₁₋₄-алкарил, необов'язково заміщений місточковий С₂₋₉-гетероциклі, необов'язково заміщений місточковий С₁₋₄-алкгетероциклі, необов'язково заміщений С₂₋₉-гетероциклі або необов'язково заміщений С₁₋₄-алкгетероциклі; кожний з R⁴ і R⁷ являє собою, незалежно, H, F, С₁₋₆-алкіл або С₁₋₆-алкокси; R⁵ являє собою H, R^{5A}C(NH)NH(CH₂)_{r5} або R^{5A}NHC(S)NH(CH₂)_{r5}, де r5 дорівнює цілому числу від 0 до 2, R^{5A} являє собою необов'язково заміщений С₁₋₆-алкіл, необов'язково заміщений С₆₋₁₀-арил, необов'язково заміщений С₁₋₄-алкарил, необов'язково заміщений С₂₋₉-гетероциклі, необов'язково заміщений С₁₋₄-алкгетероциклі, необов'язково заміщений С₁₋₆-тіоалкокси, необов'язково заміщений С₁₋₄-тіоалкарил, необов'язково заміщений арилоїл або необов'язково заміщений С₁₋₄-тіоалкгетероциклі; i R⁶ являє собою H або R^{6A}C(NH)(CH₂)_{r6} або R^{6A}NHC(S)NH(CH₂)_{r6}, де r6 дорівнює цілому числу від 0 до 2, R^{6A} являє собою необов'язково заміщений С₁₋₆-алкіл, необов'язково заміщений С₆₋₁₀-арил, необов'язково заміщений С₁₋₄-алкарил, необов'язково заміщений С₂₋₉-гетероциклі, необов'язково заміщений С₁₋₄-алкгетероциклі, необов'язково заміщений С₁₋₆-тіоалкокси, необов'язково заміщений С₁₋₄-тіоалкарил, необов'язково заміщений арилоїл або необов'язково заміщений С₁₋₄-тіоалкгетероциклі; де один, але не обидва, з R⁵ і R⁶ являє собою H.

У деяких втіленнях R¹ являє собою H, необов'язково заміщений С₁₋₆-алкіл, необов'язково заміщений С₁₋₄-алкарил або необов'язково заміщений С₁₋₄-алкгетероциклі; кожний з R² і R³ являє собою, незалежно, H, Hal, необов'язково заміщений С₁₋₆-алкіл, необов'язково заміщений С₆₋₁₀-арил,

необов'язково заміщений С₁₋₄-алкарил, С₂₋₉-гетероциклі або необов'язково заміщений С₁₋₄-алкгетероциклі; кожний з R⁴ і R⁷ являє собою, незалежно, H, F, С₁₋₆-алкіл або С₁₋₆-алкокси; R⁵ являє собою H або R^{5A}C(NH)NH(CH₂)_{r5}, де r5 дорівнює цілому числу від 0 до 2, R^{5A} являє собою необов'язково заміщений С₁₋₆-алкіл, необов'язково заміщений С₆₋₁₀-арил, необов'язково заміщений С₁₋₄-алкарил, необов'язково заміщений С₂₋₉-гетероциклі, необов'язково заміщений С₁₋₄-алкгетероциклі, необов'язково заміщений С₁₋₆-тіоалкокси, необов'язково заміщений С₁₋₄-тіоалкарил або необов'язково заміщений С₁₋₄-тіоалкгетероциклі; i R⁶ являє собою H або R^{6A}C(NH)(CH₂)_{r6}, де r6 дорівнює цілому числу від 0 до 2, R^{6A} являє собою необов'язково заміщений С₁₋₆-алкіл, необов'язково заміщений С₆₋₁₀-арил, необов'язково заміщений С₁₋₄-алкарил, необов'язково заміщений С₂₋₉-гетероциклі, необов'язково заміщений С₁₋₄-алкгетероциклі, необов'язково заміщений С₁₋₆-тіоалкокси, необов'язково заміщений С₁₋₄-тіоалкарил або необов'язково заміщений С₁₋₄-тіоалкгетероциклі.

R^{5A} або R^{6A} являє собою, наприклад, метил, фторметил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізо-бутил, трет-бутил, тіометокси, тіоетокси, тіо-н-пропілокси, тіоізопропілокси, тіо-н-бутилокси, тіоізо-бутилокси, тіо-трет-бутилокси, феніл, бензил, 2-тієніл, 3-тієніл, 2-фураніл, 3-фураніл, 2-оксазол, 4-оксазол, 5-оксазол, 2-тіазоліл, 4-тіазол, 5-тіазол, 2-ізоксазол, 3-ізоксазол, 4-ізоксазол, 2-ізотіазол, 3-ізотіазол і 4-ізотіазол.

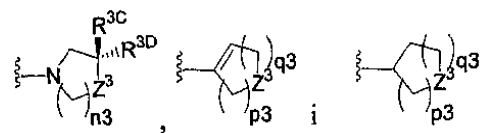
У деяких втіленнях один або декілька замісників з числа R¹, R² і R³ не є H. Наприклад, R¹, R² і R³ являє собою (CH₂)_{m1}X¹, де X¹ вибирають з групи, що складається з



де

кожний з R^{1A} і R^{1B} являє собою, незалежно, H, необов'язково заміщений С₁₋₆-алкіл, необов'язково заміщений С₃₋₈-циклоалкіл, необов'язково заміщений С₆₋₁₀-арил, необов'язково заміщений С₁₋₄-алкарил, С₂₋₉-гетероциклі або необов'язково заміщений С₁₋₄-алкгетероциклі; кожний з R¹ і R^{1D} являє собою, незалежно, H, OH, CO₂R^{1E} або NR^{1F}R^{1G}, де кожний з R^{1E}, R^{1F} і R^{1G} являє собою, незалежно, H, необов'язково заміщений С₁₋₆-алкіл, необов'язково заміщений С₃₋₈-циклоалкіл, необов'язково заміщений С₆₋₁₀-арил, необов'язково заміщений С₁₋₄-алкарил, С₂₋₉-гетероциклі або необов'язково заміщений С₁₋₄-алкгетероциклі, або R^{1C} і R^{1D} разом з атомом вуглецю, з яким вони зв'язані, являють собою C=O; Z¹ являє собою NR^{1H}, NC(O)R^{1H}, NC(O)OR^{1H}, NC(O)NHR^{1H}, NC(S)R^{1H}, NC(S)NHR^{1H}, NS(O)₂R^{1H}, O, S, S(O) або S(O)₂, де R^{1H} являє собою H, необов'язково заміщений С₁₋₆-алкіл, необов'язково заміщений С₃₋₈-циклоалкіл, необов'язково заміщений С₆₋₁₀-арил, необов'язково заміщений С₁₋₄-алкарил, С₂₋₉-

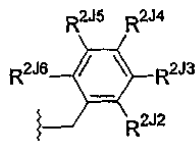
гетероциклі або необов'язково заміщений С₁₋₄-алкгетероциклі; m1 дорівнює цілому числу від 2 до 6; n1 дорівнює цілому числу від 1 до 4; p1 дорівнює цілому числу від 0 до 2; i q1 дорівнює цілому числу від 0 до 5. В іншому прикладі R¹, R² і R³ являє собою (CH₂)_{mX}¹, де X¹ вибирають з групи, що складається з



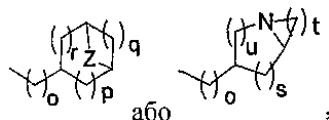
де

кожний з R^{3C} і R^{3D} являє собою, незалежно, H, OH, CO₂R^{3E} або NR^{3F}R^{3G}, де кожний з R^{3E}, R^{3F} і R^{3G} являє собою, незалежно, H, необов'язково заміщений С₁₋₆-алкіл, необов'язково заміщений С₃₋₈-циклоалкіл, необов'язково заміщений С₆₋₁₀-арил, необов'язково заміщений С₁₋₄-алкарил, С₂₋₉-гетероциклі або необов'язково заміщений С₁₋₄-алкгетероциклі, або R^{3C} і R^{3D} разом з атомом вуг-

лецю, з яким вони зв'язані, являють собою $C=O$; Z^3 являє собою $NC(NH)R^{3H}$, де R^{3H} являє собою H, необов'язково заміщений C_{1-6} -алкіл, необов'язково заміщений C_{3-8} -циклоалкіл, необов'язково заміщений C_{6-10} -арил, необов'язково заміщений C_{1-4} -алкаріл, C_{2-9} -гетероцикліл або необов'язково заміщений C_{1-4} -алкгетероцикліл; m3 дорівнює цілому числу від 2 до 6; n3 дорівнює цілому числу від 1 до 4; p3 дорівнює цілому числу від 0 до 2; i q3 дорівнює цілому числу від 0 до 5. R^2 або R^3 також можуть мати формулу

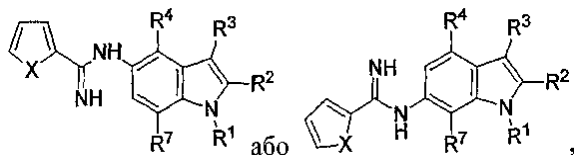


де кожний з R^{2J2} , R^{2J3} , R^{2J4} , R^{2J5} , R^{2J6} і R^{2J7} являє собою, незалежно, C_{1-6} -алкіл; OH; C_{1-6} -алкокси; SH; C_{1-6} -тіоалкокси; Halo; NO_2 ; CN; CF_3 ; OCF_3 ; $NR^{2Ja}R^{2Jb}$, де кожний з R^{2Ja} і R^{2Jb} являє собою, незалежно, H або C_{1-6} -алкіл; $C(O)R^{2Jc}$, де R^{2Jc} являє собою H або C_{1-6} -алкіл; CO_2R^{2Jd} , де R^{2Jd} являє собою H або C_{1-6} -алкіл; тетразоліл; $C(O)NR^{2Je}R^{2Jf}$, де кожний з R^{2Je} і R^{2Jf} являє собою, незалежно, H або C_{1-6} -алкіл; $OC(O)R^{2Jg}$, де R^{2Jg} являє собою C_{1-6} -алкіл; $NHC(O)R^{2Jh}$, де R^{2Jh} являє собою H або C_{1-6} -алкіл; SO_3H ; $S(O)_2NR^{2Ji}R^{2Jj}$, де кожний з R^{2Ji} і R^{2Jj} являє собою, незалежно, H або C_{1-6} -алкіл; $S(O)R^{2Jk}$, де R^{2Jk} являє собою C_{1-6} -алкіл; і $S(O)_2R^{2Jl}$, де R^{2Jl} являє собою C_{1-6} -алкіл. R^1 або R^3 можуть мати формулу



де Z являє собою NR^X , o дорівнює цілому числу від 0 до 3, p дорівнює цілому числу від 1 до 2, q дорівнює цілому числу від 0 до 2, r дорівнює цілому числу від 0 до 1, s дорівнює цілому числу від 1 до 3, u дорівнює цілому числу від 0 до 1, і t дорівнює цілому числу від 5 до 7, і де зазначений замісник R^1 або R^3 містить 0-6 подвійних вуглець-вуглецевих зв'язків або 0-1 подвійний зв'язок вуглець-азот.

Сполуки за винаходом можуть мати формули



де X являє собою O або S.

Переважно, сполука за винаходом в аналізі *in vitro* селективно інгібує нейронну синтазу оксиду азоту (nNOS) відносно ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS) або синтази оксиду азоту, що індукується, (iNOS), або тієї і іншої. Переважно, значення IC_{50} або K_i , які спостерігаються для сполуки при випробуванні, щонайменше, у 2 рази ме-

нші в аналізі nNOS, ніж в аналізах eNOS і/або iNOS. Більш переважно, значення IC_{50} або K_i щонайменше, менші у 5 разів. Найбільш переважно, значення IC_{50} або K_i менші у 20 разів або навіть у 50 разів. В одному втіленні значення IC_{50} або K_i менші у число разів від 2 до 50.

В іншому втіленні винаходу сполуки формули I, де R^5 являє собою $R^{5A}C(NH)NH(CH_2)_{r5}$ або $R^{5A}NHC(S)NH(CH_2)_{r5}$, R^6 , R^2 і R^1 являють собою H, і R^3 являє собою $(CH_2)_{m1}X^1$, також зв'язується з серотоніновими рецепторами 5HT1D/1B. Переважно, значення IC_{50} або K_i становить від 10 до 0,001 мкмоль/л. Більш переважно, значення IC_{50} або K_i менше 1 мкмоль/л. Найбільш переважно, значення IC_{50} або K_i менше 0,1.

У даному описі описуються конкретні приклади сполук.

Винахід також стосується фармацевтичних композицій, що включають сполуку за винаходом і фармацевтично прийнятний наповнювач.

В іншому аспекті винахід стосується способу лікування стану у ссавця, такого як, наприклад, людина, викликаного дією синтази оксиду азоту (NOS), і зокрема, nNOS, що включає введення ссавцю ефективної кількості сполуки за винаходом. Приклади станів, яким можна запобігати або які можна лікувати, включають мігрень (з передвісником нападу або без нього), головний біль типу хронічного напруження (СТТН), мігрень з алодинією, невропатичний біль, постінсультний біль, хронічний головний біль, хронічний біль, гостре ушкодження спинного мозку, діабетичну невропатію, тригемінальну невралгію, діабетичну нефропатію, запальне захворювання, удар, ушкодження, викликане реперфузією, травму голови, кардіогенний шок, неврологічне ушкодження, асоційоване з CABG, HCA, деменцію, асоційовану зі СНІДом, нейротоксичність, хворобу Паркінсона, хворобу Альцгеймера, ALS, хворобу Гентінгтона, розсіяний склероз, нейротоксичність, викликану метамфетаміном, наркоманію, толерантність, залежність, гіпералгію або синдром скасування, викликані морфіном/опіоїдами, толерантність, залежність або синдром скасування етанолу, епілепсію, тривогу, депресію, гіперактивність з дефіцитом уваги і психоз. Сполуки за винаходом особливо застосовні для лікування удару, ушкодження, викликаного реперфузією, нейродегенерації, травми голови, неврологічного ушкодження, асоційованого з CABG, мігрени (з передвісником нападу або без нього), мігрени з алодинією, головного болю типу хронічного напруження, невропатичного болю, постінсультного болю, гіпералгії, викликаного опіоїдами, або хронічного болю. Зокрема, 3,5-заміщені сполуки індолу застосовні для лікування мігрени з передвісником нападу або без нього і СТТН.

Сполуку за винаходом також можна використовувати у поєднанні з одним або декількома іншими терапевтичними засобами для запобігання або лікування одного з вказаних вище станів. Приклади класів терапевтичних засобів і деякі конкретні приклади засобів, застосовних у поєднанні зі сполукою за винаходом, наводяться у таблиці 1.

До інших засобів, застосовних у поєднанні зі сполукою за винаходом, належать антиаритмічні

засоби; DHP-чутливі антагоністи кальцієвих каналів L-типу; омега-конотоксин(циконотид)чутливі антагоністи кальцієвих каналів N-типу; антагоністи кальцієвих каналів P/Q-типу; антагоністи аденозинкінази; агоністи аденозинових рецепторів A₁; антагоністи аденозинових рецепторів A_{2a}; агоністи аденозинових рецепторів A₃; інгібітори аденозиндеамінази; інгібітори перенесення аденозиннуклеозидів; агоністи ванілоїдних рецепторів VR1; антагоністи речовини P/NK₁; агоністи канабіоїдів CB1/CB2; антагоністи GABA-B; антагоністи AMPA і

каїнату, антагоністи метаботропних глутаматних рецепторів; агоністи альфа-2-адренергічних рецепторів; агоністи нікотинних ацетилхолінових рецепторів (nAChR); антагоністи холецистокініну B; блокатори натрієвих каналів; засіб, що відкриває калієві канали K_{ATP}, калієві канали K_{v1.4}, Ca²⁺-активовані калієві канали, калієві канали SK, калієві канали BK, калієві канали IK або калієві канали KCNQ2/3 (наприклад, ретигабін); агоністи 5HT_{1A}; мускаринові антагоністи M3, агоністи M1, часткові агоністи/антагоністи M2/M3 і антиоксиданти.

Таблиця 1

Лікувальні засоби, застосовні у поєднанні зі сполуками за винаходом

Клас	Приклади
Опіоїди	Алфентаніл, буторфанол, бупренорфін, кодеїн, декстроморамід, декстропропаксифен, дезоцин, дигідрокодеїн, дифеноксилат, еторфін, фентаніл, гідроксон, гідроморфон, кетобемідон, леворфанол, левометадон, метадон, мептазинол, морфін, морфін-6-глюкуронід, налбуфін, налоксон, оксикодон, оксиморфон, пентазоцин, петидин, піритрамід, реміфентаніл, сульфентаніл, тилідин або трамадол
Антидепресанти (селективні інгібітори повторного поглинання серотоніну)	Циталопрам, есциталопрам, флуоксетин, флувоксамін, пароксетин або сертралін
Антидепресанти (інгібітори повторного поглинання норепінефрину)	Амітриптилін, дезметиламітриптилін, кломіпрамін, доксерін, іміпрамін, імпраміну оксид, триміпрамін; адиназолам, амілтриптиліноксид, амоксапін, дезипрамін, мапротилін, нортриптилін, протриптилін, амінептин, бутриптилін, демексиптилін, дибензепін, диметакрин, дотіспін, флуацизин, іпріндол, лофепрамін, мелітрацен, метапрамін, норклоліпрамін, ноксиптилін, опіпрамол, перлапін, пізотилін, пропізепін, хінупрамін, ребоксетин або тіанептин
Антидепресанти (інгібітори повторного поглинання норадреналіну/ норепінефрину)	Атомоксетин, бупропіон, ребоксетин або томоксетин
Антидепресанти (подвійні інгібітори повторного поглинання серотоніну/ норепінефрину)	Дулоксетин, мілнаципран, міртазапін, нефазодон або венлафаксин
Антидепресанти (інгібітори моноаміноксидази)	Аміфламін, іпроніазид, ізокарбоксамід, M-3-PPC (Draxis), моклобемід, паргелін, фенелзин, траніципромін або ваноксерин
Антидепресанти (оборотні інгібітори моноаміноксидази типу А)	Базиноприн, бейфлоксатон, брофаромін, цимоксатон або клоргелін
Антидепресанти (трициклічні)	Амітриптилін, кломіпрамін, дезипрамін, доксерін, іміпрамін, мапротилін, нортриптилін, протриптилін або триміпрамін

Антидепресанти (інші)	Адиназолом, алапроклат, амінептин, поєднання амітриптилін/хлордіазепоксид, атипамезол, азаміансерин, базинаприн, бефуралін, біфемелан, бінодалін, біпенамол, брофаромін, кароксазон, церикламін, ціанопрамін, цимоксатон, циталопрам, клемепрол, кловоксамін, дазепініл, деанол, демексиптилін, дибензепін, дотієпін, дроксидопа, енефексин, естазолом, етоперидон, фемоксетин, фенгабін, фезоламін, флуотрацен, ідазоксан, індалпін, інделоксазин, іпріндол, левопротилін, літій, літоксетин, лофепрамін, медифоксамін, метапрамін, метраліндол, міансерин, мілнаципрам, мінаприн, міртазапін, монтирелін, небрацетам, нефопам, ніаламід, номіфенсин, норфлуоксетин, оротирелін, оксафлоран, піназепам, пірліндон, пізотилін, ритансерин, роліпрам, серклоремін, сетиптилін, сибутрамін, сульбутіамін, сульпірид, тенілоксазин, тозалінон, тимоліберин, тіанептин, тифлукарбін, тразодон, тофенацин, тофізолам, толоксатон, томоксетин, вераліприд, вілоксазин,
Антиепілептичні засоби	віквалін, зимелідин або зометрапін Карбамазепін, флупіртин, габапентин, ламотригін, окскарбазепін, фенілоїн, ретигабін, топірамат або вальпроат
Нестероїдні протизапальні лікарські засоби (NSAID)	Ацетатин, аспірин, целекоксиб, деракоксиб, диклофенак, дифлунізал, етензамід, етофенамат, еторикоксиб, фенпрофен, флуфенамінова кислота, флурбіпрофен, лоназолак, лорноксикам, ібупрофен, індометацин, ізоксикам, кебузон, кетопрофен, кеторолак, напроксен, набуметон, ніфлумова кислота, суліндак, толметин, піроксикам, меклофенамова кислота, мефенамова кислота, млоксикам, метамізол, мофебутазон, оксифенбутазон, парекоксиб, фенідин, фенілбутазон, пропациетамол, пропіфеназон, рофекоксиб, саліциламід, супрофен, тіапрофенова кислота, теоксикам, вальдекоксиб, 4-(4-циклогексил-2-метилоксазол-5-іл)-2-фторбензолсульфонамід, N-[2-(циклогексилокси)-4-нітрофеніл]метансульфонамід, 2-(3,4-дифторфеніл)-4-(3-гідрокси-3-метилбутоксид)-5-[4-(метилсульфоніл)феніл]-3(2H)-піридазинон або 2-(3,5-дифторфеніл)-3-[4-(метилсульфоніл)феніл]-2-циклопентен-1-он
Агоністи 5HT _{1B/1D}	Елетриптан, фловатриптан, наратриптан, ризатриптан, суматриптан або золмітриптан
Протизапальні сполуки	Аспірин, целекоксиб, кортизон, деракоксиб, дифлунізал, еторикоксиб, фенпрофен, ібупрофен, кетопрофен, напроксен, преднізолон, суліндак, толметин, піроксикам, мефенамова кислота, мелоксикам, фенілбутазон, рофекоксиб, супрофен, вальдекоксиб, 4-(4-циклогексил-2-метилоксазол-5-іл)-2-фторбензолсульфонамід, N-[2-(циклогексилокси)-4-

	нітрофеніл]метансульфонамід, 2-(3,4-дифторфеніл)-4-(3-гідрокси-3-метилбутоксид)-5-[4-(метилсульфоніл)феніл]-3(2H)-піридазинон або 2-(3,5-дифторфеніл)-3-[4-(метилсульфоніл)феніл]-2-циклопентен-1-он)
Антагоністи N-метил-D-аспартату	Амантадин; аптиганель; безонпродил; будипін; конантокін G; делуцемін; дексанабінол; декстрометорфан; декстропропосифен; фелбамат; флуорофелбамат; гацклідин; гліцин; іпенексзон; кайтоцефалін; кетамін; кетобемідон; ланіцемін; лікостинел; мідафотел; мемантин; D-метадон; D-морфін; мілнаципран; нерамексан; орфенадрин; ремацемід; сульфазоцин; FPL-12495
	(метаболіт рацеміду); топірамат; (αR)-α-аміно-5-хлор-1-(фосфометил)-1H-бензімідазол-2-пропанова кислота; 1-аміноциклопентанкарбонова кислота; [5-(амінометил)-2-[[[(5S)-9-хлор-2,3,6,7-тетрагідро-2,3-діоксо-1H,5H-піrido[1,2,3-de]хіноксалін-5-іл]ацетил]аміно]фенокси]оцтова кислота; α-аміно-2-(2-фосфоетил)циклогексанпропанова кислота; α-аміно-4-(фосфометил)бензоліоцтова кислота; (3E)-2-аміно-4-(фосфометил)-3-гептенова кислота; 3-[(1E)-2-карбокси-2-фенілетеніл]-4,6-дихлор-1H-індол-2-карбонова кислота; сіль 8-хлор-2,3-дигідропіридазино[4,5-b]хінолін-1,4-діон-5-оксиду 2-гідрокси-N,N,N-триметилетанамінію; N'-[2-хлор-5-(метилтіо)феніл]-N-метил-N-[3-(метилтіо)феніл]гуанідин; N'-[2-хлор-5-(метилтіо)феніл]-N-метил-N-[3-(R)-метилсульфініл]феніл]гуанідин; 6-хлор-2,3,4,9-тетрагідро-9-метил-2,3-діоксо-1H-індено[1,2-b]піразин-9-оцтова кислота; 7-хлортіокінуренова кислота; (3S,4aR,6S,8aR)-декагідро-6-(фосфометил)3-ізохінолінкарбонова кислота; (-)-6,7-дихлор-1,4-дигідро-5-[3-(метоксиметил)-5-(3-піридиніл)-4-H-1,2,4-тріазол-4-іл]-2,3-хіноксаліндіон; 4,6-дихлор-3-[(E)-(2-оксо-1-феніл-3-піролідиніліден)метил]-1H-індол-2-карбонова кислота; (2R,4S)-рел-5,7-дихлор-1,2,3,4-тетрагідро-4-[[[(феніламіно)карбоніл]аміно]-2-хінолінкарбонова кислота; (3R,4S)-рел-3,4-дигідро-3-[4-гідрокси-4-(фенілметил)-1-піперидиніл]-2H-1-бензопіран-4,7-діол; 2-[(2,3-дигідро-1H-інден-2-іл)аміно]ацетамід; 1,4-дигідро-6-метил-5-[(метиламіно)метил]-7-нітро-2,3-хіноксаліндіон; [2-(8,9-діоксо-2,6-діазабіцикло[5.2.0]нон-1(7)-ен-2-іл)етил]фосфонова кислота; (2R,6S)-1,2,3,4,5,6-гексагідро-3-[(2S)-2-метоксипропіл]-6,11,11-триметил-2,6-метано-3-бензазоцин-9-ол; 2-гідрокси-5-[[[пентафторфеніл]метил]аміно]бензойна кислота; 1-[2-(4-гідроксифенокси)етил]-4-

[(4-метилфеніл)метил]-4-піперидинол; 1-[4-(1H-імідазол-4-іл)-3-бутиніл]-4-(фенілметил)піперидин; 2-метил-6-(фенілетиніл)піридин; 3-(фосфометил)-L-фенілаланін або 3,6,7-тетрагідро-2,3-діоксо-N-феніл-1H,5H-піридо[1,2,3-de]хіноксалін-5-ацетамід

У будь-якій зі сполук за даним винаходом можуть бути присутніми асиметричні або хіральні центри. У даному винаході розглядаються різні стереоізомери і їх суміші. Окремі стереоізомери сполук за даним винаходом одержують синтетично з комерційно доступних вихідних матеріалів, які містять асиметричні або хіральні центри, або одержуючи суміші енантіомерів з подальшим розщепленням способами, добре відомими фахівцям у даній галузі техніки. Прикладами таких способів розщеплення є (1) приєднання рацемічної суміші енантіомерів, що позначається (+/-), до хіральної допоміжної речовини, розділення одержаних діастереомерів перекристалізацією або хроматографією і вивільнення оптично чистого продукту з допоміжної речовини, або (2) безпосереднє розділення суміші оптичних енантіомерів на хіральній хроматографічній колонці. Енантіомери у даному описі позначаються символами "R" або "S", в залежності від конфігурації замісників біля хірального атома вуглецю. З іншого боку, енантіомери позначають як (+) або (-) в залежності від того, обертає розчин енантіомеру площину поляризованого світла за годинниковою стрілкою або проти годинникової стрілки, відповідно.

У сполуках за даним винаходом також можуть існувати геометричні ізомери. Даний винахід розглядає різні геометричні ізомери і їх суміші, що є результатом розташування замісників біля подвійного вуглець-вуглецевого зв'язку, і такі ізомери позначають як Z- або E-конфігурації, де позначення "Z" представляє замісники на одній і тій же стороні подвійного вуглець-вуглецевого зв'язку, і позначення "E" представляє замісники на протилежних сторонах подвійного вуглець-вуглецевого зв'язку. Також визнано, що для структур, в яких можливі таутомерні форми, опис однієї таутомерної форми еквівалентний опису обох форм, якщо не зазначено інше. Наприклад, амідинові структури формул $-C(=NR^Q)NHR^T$ і $-C(NHR^Q)=NR^T$, де R^T і R^Q різні, еквівалентні таутомерним структурам, і опис однієї за своєю суттю включає іншу.

Зрозуміло, що фахівець у даній галузі техніки може вибрати замісники і картини заміщення у сполуках за винаходом для одержання сполук, які є хімічно стійкими і які можна легко синтезувати методами, відомими у техніці, а також способами, представленими нижче, з легко доступних вихідних речовин. Якщо замісник сам є заміщеним декількома групами, зрозуміло, що такі декілька груп можуть знаходитися біля того самого атома вуглецю або біля різних атомів вуглецю, доти, доки одержують стійку структуру.

Інші особливості і переваги винаходу будуть очевидні з наведеного далі опису і формули винаходу.

Визначення

Терміни "ацил" або "алканойл", використовувани у даному описі як взаємозамінні, представляють алкільну групу, визначену у даному описі, або водень, приєднаний до основної молекулярної групи через карбонільну групу, визначену у даному описі, і прикладами є форміл, ацетил, пропіоніл, бутанойл і подібні групи. Приклади незаміщених ацильних груп включають від 2 до 7 атомів вуглецю.

Терміни " C_{x-y} -алкаріл" або " C_{x-y} -алкіленарил", використовувани у даному описі, представляють хімічний замісник формули $-RR'$, де R являє собою алкіленову групу з x-у атомами вуглецю, і R' являє собою арильну групу, визначену у даному описі в іншому місці. Подібним чином, термінами " C_{x-y} -алкгетероарил", " C_{x-y} -алкіленгетероарил" позначається хімічний замісник формули $-RR$, де R являє собою алкіленову групу з x-у атомами вуглецю, і R' являє собою гетероарильну групу, визначену у даному описі в іншому місці. Інші групи, що мають префікси "алк-" або "алкілен-", визначаються таким самим чином. Приклади незаміщених алкарильних груп містять від 7 до 16 атомів вуглецю.

Термін "алкциклоалкіл" представляє циклоалкільну групу, приєднану до основної молекулярної групи через алкіленову групу.

Термін "алкеніл", використовуваний у даному описі, представляє одновалентні лінійні або розгалужені групи з, якщо не зазначено інше, 2-6 атомів вуглецю, що містять один або декілька подвійних вуглець-вуглецевих зв'язків, і прикладами є етеніл, 1-пропеніл, 2-пропеніл, 2-метил-1-пропеніл, 1-бутеніл, 2-бутеніл і подібні групи.

Термін "алкгетероцикліл" представляє гетероциклічну групу, приєднану до основної молекулярної групи через алкіленову групу. Приклади незаміщених алкгетероциклільних груп містять від 3 до 14 атомів вуглецю.

Термін "алкокси" представляє хімічний замісник формули $-OR$, де R являє собою алкільну групу з 1-6 атомами вуглецю, якщо не зазначено інше.

Термін "алкоксіалкіл" представляє алкільну групу, заміщену алкоксигрупою. Приклади незаміщених алкоксіалкільних груп містять від 2 до 12 атомів вуглецю.

Терміни "алкіл" і префікс "алк-", використовувани у даному описі, включають як лінійні, так і розгалужені насичені групи з 1-6 атомами вуглецю, якщо не зазначено інше. Прикладами алкільних груп є метил, етил, n- та ізопропіл, n-, втор-, ізо- і трет-бутил, неопентил і подібні групи, які можуть бути, необов'язково, заміщені одним, двома, трьома або, у випадку алкільних груп з двома або більшим числом атомів вуглецю, чотирма замісниками, вибраними, незалежно, з групи, що складається з (1) алкокси з одним-шістьма атомами вуглецю; (2) алкілсульфінілу з одним-шістьма атомами вуглецю; (3) алкілсульфонілу з одним-

шістьма атомами вуглецю; (4) аміно; (5) арилу; (6) арилалкокси; (7) арилоїлу; (8) азидо; (9) карбоксальдегіду; (10) циклоалкілу з трьома-вісьмома атомами вуглецю; (11) галогену; (12) гетероциклілу; (13) (гетероцикл)окси; (14) (гетероцикл)оїлу; (15) гідроксилу; (16) N-захищеного аміно; (17) нітро; (18) оксо; (19) спіроалкілу з трьома-вісьмома атомами вуглецю; (20) тіоалкокси з одним-шістьма атомами вуглецю; (21) тіолу; (22) $-CO_2R^A$, де R^A вибирають з групи, що складається з (а) алкілу, (b) арилу і (c) алкарилу, де алкіленова група містить один-шість атомів вуглецю; (23) $-C(O)NR^BR^C$, де кожний з R^B і R^C вибирають, незалежно, з групи, що складається з (а) водню, (b) алкілу, (c) арилу і (d) алкарилу, де алкіленова група містить один-шість атомів вуглецю; (24) $-SO_2R^D$, де R^D вибирають з групи, що складається з (а) алкілу, (b) арилу і (c) алкарилу, де алкіленова група містить один-шість атомів вуглецю; (25) $-SO_2NR^ER^F$, де кожний з R^E і R^F вибирають, незалежно, з групи, що складається з (а) водню, (b) алкілу, (c) арилу і (d) алкарилу, де алкіленова група містить один-шість атомів вуглецю; і (26) $-NR^GR^H$, де кожний з R^G і R^H вибирають, незалежно, з групи, що складається з (а) водню, (b) N-захисної групи; (c) алкілу з одним-шістьма атомами вуглецю; (d) алкенілу з двома-шістьма атомами вуглецю; (e) алкінілу з двома-шістьма атомами вуглецю; (f) арилу; (g) алкарилу, де алкіленова група складається з одного-шести атомів вуглецю; (h) циклоалкілу з трьома-вісьмома атомами вуглецю та (i) алкциклоалкілу, де циклоалкільна група містить три-вісім атомів вуглецю, і алкіленова група містить один-десять атомів вуглецю, за умови, що дві групи не зв'язуються з атомом азоту через карбонільну групу або сульфонільну групу.

Термін "алкілен", використовуваний у даному описі, представляє насичену двовалентну вуглеводневу групу, утворену від лінійного або розгалуженого насиченого вуглеводню видаленням двох атомів водню, і його прикладами є метилен, етилен, ізопропілен і подібні групи.

Термін "алкілсульфініл", використовуваний у даному описі, представляє алкільну групу, з'єднану з основною молекулярною групою через групу $-S(O)-$. Приклади незаміщених алкілсульфінільних груп містять від 1 до 6 атомів вуглецю.

Термін "алкілсульфоніл", використовуваний у даному описі, представляє алкільну групу, з'єднану з основною молекулярною групою через групу $-SO_2-$. Приклади незаміщених алкілсульфонільних груп містять від 1 до 6 атомів вуглецю.

Термін "алкілсульфініалкіл", використовуваний у даному описі, представляє алкільну групу, визначену у даному описі, заміщену алкілсульфінільною групою. Приклади незаміщених алкілсульфініалкільних груп містять від 2 до 12 атомів вуглецю.

Термін "алкілсульфоніалкіл", використовуваний у даному описі, представляє алкільну групу, визначену у даному описі, заміщену алкілсульфонільною групою. Приклади незаміщених алкілсульфоніалкільних груп містять від 2 до 12 атомів вуглецю.

Термін "алкініл", використовуваний у даному описі, представляє одновалентні лінійні або розга-

лужені групи з двома-шістьма атомами вуглецю, що містять потрійний вуглець-вуглецевий зв'язок, і його прикладами є етиніл, 1-пропініл і подібні групи.

Термін "амідин", використовуваний у даному описі, представляє групу $-C(=NH)NH_2$.

Термін "аміно", використовуваний у даному описі, представляє групу $-NH_2$.

Термін "аміноалкіл", використовуваний у даному описі, представляє алкільну групу, визначену у даному описі, заміщену аміногрупою.

Термін "арил", використовуваний у даному описі, представляє моно- або біциклічну систему з одним-двома ароматичними циклами, і його прикладами є феніл, нафтил, 1,2-дигідронафтил, 1,2,3,4-тетрагідронафтил, флуореніл, інданіл, інденіл і подібні групи, і арил може бути, необов'язково, заміщений одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, вибраними, незалежно, з групи, що складається з (1) алканоїлу з одним-шістьма атомами вуглецю; (2) алкілу з одним-шістьма атомами вуглецю; (3) алкокси з одним-шістьма атомами вуглецю; (4) алкоксіалкілу, де алкільна і алкіленова групи містять, незалежно, один-шість атомів вуглецю; (5) алкілсульфінілу з одним-шістьма атомами вуглецю; (6) алкілсульфініалкілу, де алкільна і алкіленова групи містять, незалежно, один-шість атомів вуглецю; (7) алкілсульфонілу з одним-шістьма атомами вуглецю; (8) алкілсульфоніалкілу, де алкільна і алкіленова групи містять, незалежно, один-шість атомів вуглецю; (9) арилу; (10) аміно; (11) аміноалкілу з одним-шістьма атомами вуглецю; (12) гетероарилу; (13) алкарилу, де алкіленова група містить один-шість атомів вуглецю; (14) арилоїлу; (15) азидо; (16) азидоалкілу з одним-шістьма атомами вуглецю; (17) карбоксальдегіду; (18) (карбоксальдегід)алкілу, де алкіленова група містить один-шість атомів вуглецю; (19) циклоалкілу з трьома-вісьмома атомами вуглецю; (20) алкциклоалкілу, де циклоалкільна група містить три-вісім атомів вуглецю, і алкіленова група містить один-десять атомів вуглецю; (21) галогену; (22) галогеналкілу з одним-шістьма атомами вуглецю; (23) гетероциклілу; (24) (гетероцикліл)окси; (25) (гетероцикліл)оїлу; (26) гідрокси; (27) гідроксіалкілу з одним-шістьма атомами вуглецю; (28) нітро; (29) нітроалкілу з одним-шістьма атомами вуглецю; (30) N-захищеного аміно; (31) N-захищеного аміноалкілу, де алкіленова група містить один-шість атомів вуглецю; (32) оксо; (33) тіоалкокси з одним-шістьма атомами вуглецю; (34) тіоалкоксіалкілу, де алкільна і алкіленова група містять, незалежно, один-шість атомів вуглецю; (35) $-(CH_2)_qCO_2R^A$, де q дорівнює цілому числу від нуля до чотирьох, і R^A вибирають з групи, що складається з (а) алкілу, (b) арилу і (c) алкарилу, де алкіленова група містить один-шість атомів вуглецю; (36) $-(CH_2)_qCONR^BR^C$, де q дорівнює цілому числу від нуля до чотирьох, і де R^B і R^C вибирають, незалежно, з групи, що складається з (а) водню, (b) алкілу, (c) арилу і (d) алкарилу, де алкіленова група містить один-шість атомів вуглецю; (37) $-(CH_2)_qSO_2R^D$, де q дорівнює цілому числу від нуля до чотирьох, і R^D вибирають з групи, що складається з (а) алкілу, (b) арилу і (c) алкарилу, де алкіленова група містить один-шість

атомів вуглецю; (38) $-(CH_2)_qSO_2NR^E R^F$, де q дорівнює цілому числу від нуля до чотирьох, і де кожний з R^E і R^F вибирають, незалежно, з групи, що складається з (а) водню, (b) алкілу, (c) арилу і (d) алкарилу, де алкіленова група містить один-шість атомів вуглецю; (39) $-(CH_2)_qNR^G R^H$, де q дорівнює цілому числу від нуля до чотирьох, і де кожний з R^G і R^H вибирають, незалежно, з групи, що складається з (а) водню, (b) N-захисної групи; (c) алкілу з одним-шістьма атомами вуглецю; (d) алкенілу з двома-шістьма атомами вуглецю; (e) алкінілу з двома-шістьма атомами вуглецю; (f) арилу; (g) алкарилу, де алкіленова група містить один-шість атомів вуглецю; (h) циклоалкілу з трьома-вісьмома атомами вуглецю та (i) алкциклоалкілу, де циклоалкільна група містить три-вісім атомів вуглецю, і алкіленова група містить один-десять атомів вуглецю, за умови, що дві групи не з'єднуються з атомом азоту через карбонільну групу або сульфонільну групу; (40) тіолу; (41) перфторалкілу; (42) перфторалкокси; (43) арилокси; (44) циклоалкокси; (45) циклоалкілалкокси і (46) арилалкокси.

Термін "арилалкокси", використовуваний у даному описі, представляє алкарильну групу, приєднану до основної молекулярної групи через атом кисню. Приклади незаміщених арилалкоксигруп містять від 7 до 16 атомів вуглецю.

Термін "арилокси" представляє хімічний замінник формули $-OR'$, де R' являє собою арильну групу з 6-18 атомами вуглецю, якщо не зазначено інше.

Терміни "арилоїл" і "ароїл", як використовувані у даному описі, так і взаємозамінні, представляють арильну групу, приєднану до основної молекулярної групи через карбонільну групу. Приклади незаміщених арилоїльних груп містять від 7 до 11 атомів вуглецю.

Термін "азидо" представляє групу N_3 , що також може бути представлена як $N=N=N$.

Термін "азидоалкіл" представляє азидогрупу, приєднану до основної молекулярної групи через алкільну групу.

Термін "місточковий гетероцикліл" представляє гетероциклічну сполуку, описану у даному описі в іншому місці, що має місточкову поліциклічну структуру, в якій один або декілька атомів вуглецю і/або гетероатомів з'єднують місточковим зв'язком два несусідніх члени одноядерного циклу. Прикладом місточкової гетероциклільної групи є хінуклідинільна група.

Термін "місточковий алкгетероцикліл" представляє гетероциклічну сполуку, описану інакше у даному описі в іншому місці, приєднану до основної молекулярної групи через алкіленову групу.

Термін "карбоніл", використовуваний у даному описі, представляє групу $C(O)$, що також може бути представлена як $C=O$.

Термін "карбоксальдегід" представляє групу CHO .

Термін "карбоксальдегідалкіл" представляє карбоксальдегідну групу, приєднану до основної молекулярної групи через алкіленову групу.

Термін "циклоалкіл", використовуваний у даному описі, представляє одновалентну насичену або ненасичену неароматичну циклічну вуглеводневу групу, що містить від трьох до восьми атомів

вуглецю, якщо не зазначено інше, і прикладами є циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, біцикло[2.2.1]гептил і подібні групи. Циклоалкільні групи у даному винаході можуть бути, необов'язково, заміщені (1) ачканоїлом з одним-шістьма атомами вуглецю; (2) алкілом з одним-шістьма атомами вуглецю; (3) алкокси з одним-шістьма атомами вуглецю; (4) алкоксіалкілом, де алкільна і алкіленова групи містять, незалежно, один-шість атомів вуглецю; (5) алкілсульфінатом з одним-шістьма атомами вуглецю; (6) алкілсульфінаталкілом, де алкільна і алкіленова групи містять, незалежно, один-шість атомів вуглецю; (7) алкілсульфонілом з одним-шістьма атомами вуглецю; (8) алкілсульфоніалкілом, де алкільна і алкіленова групи містять, незалежно, один-шість атомів вуглецю; (9) арилом; (10) аміно; (11) аміноалкілом з одним-шістьма атомами вуглецю; (12) гетероарилом; (13) алкарилом, де алкіленова група містить один-шість атомів вуглецю; (14) арилоїлом; (15) азидо; (16) азидоалкілом з одним-шістьма атомами вуглецю; (17) карбоксальдегідом; (18) (карбоксальдегід)алкілом, де алкіленова група містить один-шість атомів вуглецю; (19) циклоалкілом з трьома-вісьмома атомами вуглецю; (20) алкциклоалкілом, де циклоалкільна група містить три-вісім атомів вуглецю, і алкіленова група містить один-десять атомів вуглецю; (21) галогеном; (22) галогеналкілом з одним-шістьма атомами вуглецю; (23) гетероциклілом; (24) (гетероцикліл)окси; (25) (гетероцикліл)оїлом; (26) гідрокси; (27) гідроксіалкілом з одним-шістьма атомами вуглецю; (28) нітро; (29) нітроалкілом з одним-шістьма атомами вуглецю; (30) N-захисним аміно; (31) N-захисним аміноалкілом, де алкіленова група містить один-шість атомів вуглецю; (32) оксо; (33) тіоалкокси з одним-шістьма атомами вуглецю; (34) тіоалкоксіалкілом, де алкільна і алкіленова група містять, незалежно, один-шість атомів вуглецю; (35) $-(CH_2)_qCO_2R^A$, де q дорівнює цілому числу від нуля до чотирьох, і R^A вибирають з групи, що складається з (а) алкілу, (b) арилу і (c) алкарилу, де алкіленова група містить один-шість атомів вуглецю; (36) $-(CH_2)_qCONR^B R^C$, де q дорівнює цілому числу від нуля до чотирьох, і де R^B і R^C вибирають, незалежно, з групи, що складається з (а) водню, (b) алкілу, (c) арилу і (d) алкарилу, де алкіленова група містить один-шість атомів вуглецю; (37) $-(CH_2)_qSO_2R^D$, де q дорівнює цілому числу від нуля до чотирьох, і R вибирають з групи, що складається з (а) алкілу, (b) арилу і (c) алкарилу, де алкіленова група містить один-шість атомів вуглецю; (38) $-(CH_2)_qSO_2NR^E R^F$, де q дорівнює цілому числу від нуля до чотирьох, і де кожний з R^E і R^F вибирають, незалежно, з групи, що складається з (а) водню, (b) алкілу, (c) арилу і (d) алкарилу, де алкіленова група містить один-шість атомів вуглецю; (39) $-(CH_2)_qNR^G R^H$, де q дорівнює цілому числу від нуля до чотирьох, і де кожний з R^G і R^H вибирають, незалежно, з групи, що складається з (а) водню, (b) N-захисної групи; (c) алкілу з одним-шістьма атомами вуглецю; (d) алкенілу з двома-шістьма атомами вуглецю; (e) алкінілу з двома-шістьма атомами вуглецю; (f) арилу; (g) алкарилу, де алкіленова група містить один-шість атомів вуглецю; (h) циклоалкілу з трьома-вісьмома ато-

мами вуглецю і (i) алкциклоалкілу, де циклоалкілена група містить три-вісім атомів вуглецю, і алкілена група містить один-десять атомів вуглецю, за умови, що дві групи не з'єднуються з атомом азоту через карбонільну групу або сульфонільну групу; (40) тіолом; (41) перфторалкілом; (42) перфторалкокси; (43) арилокси; (44) циклоалкокси; (45) циклоалкілалкокси і (46) арилалкокси.

Терміни "циклоалкілокси" або "циклоалкокси", використовувані у даному описі як взаємозамінні, представляють циклоалкілену групу, визначену у даному описі, приєднану до основної молекулярної групи через атом кисню. Приклади незаміщених циклоалкілоксигруп містять 3-8 атомів вуглецю.

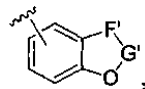
Термін "ефективна кількість" або "достатня кількість" засобу, використовуваний у даному описі, означає, що кількість є достатньою для одержання сприятливих або бажаних результатів, таких як клінічні результати, і як така, "ефективна кількість" залежить від ситуації, в якій її застосовують. Наприклад, у ситуації введення засобу, що інгібує NOS, ефективною кількістю засобу є, наприклад, кількість, достатня для досягнення зменшення активності NOS у порівнянні з реакцією, одержуваною без введення засобу.

Терміни "галогенід" або "галоген", або "Hal", або "гало", використовувані у даному описі, представляють бром, хлор, йод або фтор.

Термін "гетероарил", використовуваний у даному описі, представляє підгрупу гетероциклів, визначених у даному описі, які є ароматичними, тобто, вони містять $4n+2$ рі електронів у моно- або поліциклічній системі.

Терміни "гетероцикл" або "гетероциклі", використовувані у даному описі як взаємозамінні, представляють 5-, 6- або 7-членний цикл, якщо не зазначено інше, що містить один, два, три або чотири гетероатоми, вибрані, незалежно, з групи, що складається з атомів азоту, кисню і сірки. 5-членний цикл містить від нуля до двох подвійних зв'язків, і 6- і 7-членні цикли містять від нуля до трьох подвійних зв'язків. Термін "гетероцикл" також включає біциклічні, трициклічні і тетрациклічні групи, в яких кожний з вказаних вище циклів гетероциклу конденсований з одним, двома або трьома циклами, вибраними, незалежно, з групи, що складається з арильного циклу, циклогексанового циклу, циклогексенового циклу, циклопентанового циклу, циклопентенового циклу та іншого одноядерного гетероциклічного циклу, такого як індоліл, хіноліл, ізохіноліл, тетрагідрохіноліл, бензофурил, бензотієніл і подібні групи. Гетероцикліли включають піроліл, піролініл, піролідініл, піразоліл, піразолініл, піразолідініл, імідазоліл, імідазолініл, імідазолідініл, піридил, піперидиніл, гомопіперидиніл, піразиніл, піперазиніл, піримідиніл, піридазиніл, оксазоліл, оксазолідініл, ізоксазоліл, ізоксазолідініл, морфолініл, тіоморфолініл, тіазоліл, тіазолідініл, ізотіазоліл, ізотіазолідініл, індоліл, хінолініл, ізохінолініл, бензімідазоліл, бензотіазоліл, бензоксазоліл, фурил, тієніл, тіазолідініл, ізотіазоліл, ізоіндазоліл, триазоліл, тетразоліл, оксадіазоліл, урицил, тіадіазоліл, піримідил, тетрагідрофураніл, дигідрофураніл, тетрагідротієніл, дигідротієніл, дигідроіндоліл, тетрагідрохіноліл,

тетрагідроізохіноліл, піраніл, дигідропіраніл, дитіазоліл, бензофураніл, бензотієніл і подібні групи. Гетероциклічні групи також включають сполуки формули



де F вибирають з групи, що складається з $-CH_2-$, $-CH_2O-$ і $-O-$, і G' вибирають з групи, що складається з $-C(O)-$ і $-(C(R')(R''))_n-$, де кожний з R' і R'' вибирають, незалежно, з групи, що складається з водню або алкілу з одним-чотирма атомами вуглецю, і v дорівнює одному-трьом, і включають групи, такі як 1,3-бензодіоксоліл, 1,4-бензодіоксаніл і подібні. Кожна з гетероциклічних груп, зазначених тут, може бути, необов'язково, заміщена одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, вибраними, незалежно, з групи, що складається з (1) алканолу з одним-шістьма атомами вуглецю; (2) алкілу з одним-шістьма атомами вуглецю; (3) алкокси з одним-шістьма атомами вуглецю; (4) алкоксіалкілу, де алкільна і алкілена групи містять, незалежно, один-шість атомів вуглецю; (5) алкілсульфінілу з одним-шістьма атомами вуглецю; (6) алкілсульфінілалкілу, де алкільна і алкілена групи містять, незалежно, один-шість атомів вуглецю; (7) алкілсульфоніл з одним-шістьма атомами вуглецю; (8) алкілсульфонілалкілу, де алкільна і алкілена групи містять, незалежно, один-шість атомів вуглецю; (9) арилу; (10) аміно; (11) аміноалкілу з одним-шістьма атомами вуглецю; (12) гетероарилу; (13) алкарилу, де алкілена група містить один-шість атомів вуглецю; (14) арилолу; (15) азидо; (16) азидоалкілу з одним-шістьма атомами вуглецю; (17) карбоксальдегіду; (18) (карбоксальдегід)алкілу, де алкілена група містить один-шість атомів вуглецю; (19) циклоалкілу з трьома-вісьмома атомами вуглецю; (20) алкциклоалкілу, де циклоалкілена група містить три-вісім атомів вуглецю, і алкілена група містить один-десять атомів вуглецю; (21) галогену; (22) галогеналкілу з одним-шістьма атомами вуглецю; (23) гетероциклілу; (24) (гетероцикліл)окси; (25) (гетероцикліл)олу; (26) гідрокси; (27) гідроксіалкілу з одним-шістьма атомами вуглецю; (28) нітро; (29) нітроалкілу з одним-шістьма атомами вуглецю; (30) N-захищеного аміно; (31) N-захищеного аміноалкілу, де алкілена група містить один-шість атомів вуглецю; (32) оксо; (33) тіоалкокси з одним-шістьма атомами вуглецю; (34) тіоалкоксіалкілу, де алкільна і алкілена група містять, незалежно, один-шість атомів вуглецю; (35) $-(CH_2)_qCO_2R^A$, де q дорівнює цілому числу від нуля до чотирьох, і R^A вибирають з групи, що складається з (a) алкілу, (b) арилу і (c) алкарилу, де алкілена група містить один-шість атомів вуглецю; (36) $-(CH_2)_qCONR^BR^C$, де q дорівнює цілому числу від нуля до чотирьох, і де R^B і R^C вибирають, незалежно, з групи, що складається з (a) водню, (b) алкілу, (c) арилу і (d) алкарилу, де алкілена група містить один-шість атомів вуглецю; (37) $-(CH_2)_qSO_2R^D$, де q дорівнює цілому числу від нуля до чотирьох, і R^D вибирають з групи, що складається з (a) алкілу, (b) арилу і (c) алкарилу, де алкілена група містить один-шість

атомів вуглецю; (38) $-(CH_2)_qSO_2NR^E R^F$, де q дорівнює цілому числу від нуля до чотирьох, і де кожний з R^E і R^F вибирають, незалежно, з групи, що складається з (а) водню, (b) алкілу, (c) арилу і (d) алкарилу, де алкіленова група містить один-шість атомів вуглецю; (39) $-(CH_2)_qNR^G R^H$, де q дорівнює цілому числу від нуля до чотирьох, і де кожний з R^G і R^H вибирають, незалежно, з групи, що складається з (а) водню, (b) N-захисної групи; (c) алкілу с одним-шістьма атомами вуглецю; (d) алкенілу з двома-шістьма атомами вуглецю; (e) алкінілу з двома-шістьма атомами вуглецю; (f) арилу; (g) алкарилу, де алкіленова група містить один-шість атомів вуглецю; (h) циклоалкілу з трьома-вісьмома атомами вуглецю та (i) алкциклоалкілу, де циклоалкільна група містить три-вісім атомів вуглецю, і алкіленова група містить один-десять атомів вуглецю, за умови, що дві групи не з'єднуються з атомом азоту через карбонільну групу або сульфонільну групу; (40) тіолу; (41) перфторалкілу; (42) перфторалкокси; (43) арилокси; (44) циклоалкокси; (45) циклоалкілалкокси і (46) арилалкокси.

Терміни "гетероцикліокси" і "(гетероцикл)окси", використовувані у даному описі як взаємозамінні, представляють гетероциклічну групу, визначену у даному описі, приєднану до основної молекулярної групи через атом кисню.

Терміни "гетероцикліол" і "(гетероцикл)ол", використовувані у даному описі як взаємозамінні, представляють гетероциклічну групу, визначену у даному описі, приєднану до основної молекулярної групи через карбонільну групу.

Термін "гідрокси" або "гідроксил", використований у даному описі, представляє групу -ОН.

Термін "гідроксіалкіл", використований у даному описі, представляє алкілну групу, визначену у даному описі, заміщену однією-трьома гідроксигрупами, за умови, що не більше однієї гідроксигрупи може приєднуватися до одного атома вуглецю алкільної групи, і прикладами є гідроксиметил, дигідроксипропіл і подібні групи.

Терміни "інгібувати" або "придушувати", або "ослаблювати", що стосуються функції або активності, такої як активність NOS, позначають ослаблення функції або активності при порівнянні з іншими такими ж умовами, за винятком стану або параметру, що представляє інтерес, або, з іншого боку, у порівнянні з іншою умовою.

Термін "N-захисний аміно", використований у даному описі, стосується аміногрупи, визначеної у даному описі, до якої приєднана N-захисна або азотзахисна група, визначена у даному описі.

Терміни "N-захисна група" і "азотзахисна група", використовувані у даному описі, представляють групи, призначені для захисту аміногрупи від небажаних взаємодій під час процедур синтезу. Звичайно використовувані N-захисні групи розкриваються у роботі Greene, "Protective Groups In Organic Synthesis", 3rd Edition (John Wiley & Sons, New York, 1999), включений у даний опис як посилання. N-захисні групи включають ацильні, ароільні або карбамільні групи, такі як форміл, ацетил, пропіоніл, півалоіл, трет-бутилацетил, 2-хлорацетил, 2-бромацетил, трифторацетил, трихлорацетил, фталіл, о-нітрофеноксіяцетил, α -хлорбутирил, бензоіл, 4-хлорбензоіл, 4-

бромбензоіл, 4-нітробензоіл, і хіральні допоміжні речовини, такі як захищені або незахищені D-, L- або D,L-амінокислоти, такі як аланін, лейцин, фенілаланін і т.п.; сульфонільні групи, такі як бензолсульфоніл, п-толуолсульфоніл і т.п.; карбаматуворювальні групи, такі як бензилоксикарбоніл, п-хлорбензилоксикарбоніл, метоксибензилоксикарбоніл, п-нітробензилоксикарбоніл, 2-нітробензилоксикарбоніл, п-бромбензилоксикарбоніл, 3,4-диметоксибензилоксикарбоніл, 3,5-диметоксибензилоксикарбоніл, 2,4-диметоксибензилоксикарбоніл, 4-метоксибензилоксикарбоніл, 2-нітро-4,5-диметоксибензилоксикарбоніл, 3,4,5-триметоксибензилоксикарбоніл, 1 (п-біфеніл)-1-метилетоксикарбоніл, α,α -диметил-3,5-диметоксибензилоксикарбоніл, бензгідрілоксикарбоніл, трет-бутилоксикарбоніл, діізопропілметоксикарбоніл, ізопропілоксикарбоніл, етоксикарбоніл, метоксикарбоніл, алілоксикарбоніл, 2,2,2-трихлоретоксикарбоніл, феноксикарбоніл, 4-нітрофеноксикарбоніл, флуореніл-9-метоксикарбоніл, циклопентилоксикарбоніл, адамантилоксикарбоніл, циклогексилоксикарбоніл, фенілтіокарбоніл і подібні групи, арилалкільні групи, такі як бензил, трифенілметил, бензилоксиметил і т.п., і силільні групи, такі як триметилсиліл і подібні групи. Переважними N-захисними групами є форміл, ацетил, бензоіл, півалоіл, трет-бутилацетил, аланіл, фенілсульфоніл, бензил, трет-бутоксикарбоніл (Boc) і бензилоксикарбоніл (Cbz).

Термін "нітро", використований у даному описі, представляє групу -NO₂.

Термін "оксо", використований у даному описі, представляє =O.

Термін "перфторалкіл", використований у даному описі, представляє алкілну групу, визначену у даному описі, де кожний водневий радикал, зв'язаний з алкільною групою, замінений на радикал фтору. Прикладами перфторалкільних груп є трифторметил, пентафторетил і подібні групи.

Термін "перфторалкокси", використований у даному описі, представляє алкоксигрупу, визначену у даному описі, де кожний водневий радикал, зв'язаний з алкоксигрупою, замінений на радикал фтор.

Термін "фармацевтично прийнятна сіль", використований у даному описі, представляє солі, які придатні для застосування у контакті з тканинами людей і тварин без неспецифічної токсичності, подразнення, алергійної реакції і подібного і розмірні з прийнятним співвідношенням користь/ризик. Фармацевтично прийнятні солі добре відомі у техніці. Наприклад, фармацевтично прийнятні солі докладно описуються у S.M. Berg et al., J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19, 1977. Солі можна одержати *in situ* під час кінцевої стадії виділення і очищення сполук за винаходом або окремо взаємодією групи вільної основи з придатною органічною кислотою. Характерні солі приєднання кислот включають ацетати, адипінати, альгіати, аскорбати, аспартати, бензолсульфонати, бензоати, бісульфати, борати, бутирати, камфорати, ка-

мфорсульфонати, цитрати, циклопентапропіонати, диглюконати, додецилсульфати, етансульфонати, фумарати, глюкогептаноати, гліцерофосфати, гемісульфати, гептаноати, гексаноати, гідроброміди, гідрохлориди, гідродіоди, 2-гідроксіетансульфонати, лактобіонати, лактати, лаурати, лаурилсульфати, малати, малеати, малонати, метансульфонати, 2-нафталінсульфонати, нікотинати, нітрати, олеати, оксалати, пальмітати, памоати, пектинати, персульфати, 3-фенілпропіонати, фосфати, пікрати, півалати, пропіонати, стеарати, сукцинати, сульфати, тартрати, тіоціанати, толуолсульфонати, ундеканати, валерати і подібні солі. Характерні солі лужних і лужно-земельних металів включають солі натрію, літію, калію, кальцію, магнію і т.п., а також нетоксичні солі амонію, четвертинного амонію з амінокатіонами, у тому числі, солі амонію, тетраметиламонію, тетраетиламонію, метиламіну, диметиламіну, триметиламіну, триетиламіну, етиламіну і т.п.

Термін "фармацевтично прийнятні проліки", використовуваний у даному описі, представляє такі проліки сполук за даним винаходом, які придатні для застосування у контакті з тканинами людей і тварин без неспецифічної токсичності, подразнення, алергічної реакції і подібного, розмірні з прийнятним співвідношенням користь/ризик і ефективні для їх передбачуваного застосування, так само як форми цвітер-іонів, коли це можливо, сполук за винаходом.

Термін "Ph", використовуваний у даному описі, позначає феніл.

Термін "проліки", використовуваний у даному описі, представляє сполуки, які легко трансформуються *in vivo* у вихідну сполуку наведеної вище формули, наприклад, гідролізом у крові. Проліки сполук за винаходом можуть являти собою звичайні складні ефіри. Деякі широко поширені складні ефіри, які використовують як проліки, являють собою фенілові ефіри, аліфатичні (C_8 - C_{24}) ефіри, ацилосиметричні ефіри, карбамати і ефіри амінокислот. Наприклад, сполуку за винаходом, що містить групу OH, можна ацилювати у такому положенні до форми її проліків. Докладне обговорення наводиться у роботах T. Higuchi and V. Stella, *Prodrugs as Novel Delivery Systems*, Vol.14, A.C.S. Symposium Series, Edward B. Roche, ed.; Bioversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987; та у Judkins et al., *Synthetic Communications*, 26(23): 4351-4367, 1996, кожна з яких включена у даний опис як посилання.

Кожний з термінів "селективно інгібує nNOS" або "селективний інгібітор nNOS" стосується речовини, такої як, наприклад, сполука за винаходом, що інгібує або зв'язує ізоформу nNOS більш ефективно, ніж ізоформу eNOS і/або iNOS в аналізі *in vitro*, такому як, наприклад, аналізи, описані у даному описі. Селективне інгібування можна виразити у термінах величини IC_{50} , величини K_i або обертеної величини відсотку інгібування, яка є меншою, коли речовину випробовують в аналізі з nNOS, ніж коли її випробовують в аналізі з eNOS і/або iNOS. Переважно, величина IC_{50} або K_i менша у 2 рази. Більш переважно, величина IC_{50} або

K_i менша у 5 разів. Найбільш переважно, величина IC_{50} або K_i менша у 10 разів або навіть у 50 разів.

Термін "сольват", використовуваний у даному описі, позначає сполуку за винаходом, коли молекули придатного розчинника включені у кристалічну решітку. Придатний розчинник є таким, що фізіологічно переноситься, у дозі, що вводиться. Прикладами придатних розчинників є етанол, вода і подібні розчинники. Коли розчинником є вода, молекулу називають "гідратом".

Термін "спіроалкіл", використовуваний у даному описі, представляє алкіленовий бірадикал, обидва кінці якого зв'язані з тим самим атомом вуглецю основної групи з утворенням спіроциклічної групи.

Термін "сульфоніл", використовуваний у даному описі, представляє групу $-S(O)_2-$.

Термін "тіоалкгетероцикліл", використовуваний у даному описі, представляє тіоалкоксигрупу, заміщену гетероциклічною групою.

Термін "тіоалкокси", використовуваний у даному описі, представляє алкілну групу, приєднану до основної молекулярної групи через атом сірки. Приклади незаміщених алкілтіогруп містять 1-6 атомів вуглецю.

Термін "тіол" представляє групу $-SH$.

Використовуваний у даному описі, а також прийнятий у техніці термін "лікування" являє собою спосіб одержання сприятливих або бажаних результатів, таких як клінічні результати. Сприятливі або бажані результати можуть включати полегшення або зменшення інтенсивності одного або декількох симптомів або станів; зменшення ступеню захворювання, розладу або стану; стабілізацію (тобто, відсутність погіршення) статусу захворювання, розладу або стану; попередження поширення захворювання, розладу або стану; затримку або уповільнення розвитку захворювання, розладу або стану; зменшення інтенсивності або ослаблення захворювання, розладу або стану; і ремісію (часткову або повну), таку, що детектується або не детектується. "Лікування" також може означати продовження тривалості існування у порівнянні з очікуваною тривалістю існування, якщо лікування не одержують. "Полегшення" захворювання, розладу або стану означає, що ступінь і/або небажані клінічні прояви захворювання, розладу або стану зменшуються і/або їх розвиток з часом уповільнюється або подовжується у порівнянні зі ступенем або з часом за відсутності лікування. Термін також включає профілактичне лікування.

Короткий опис креслень

Фігура 1 являє собою діаграму, що показує нейрозахисну дію сполук 9, 12 і 18 після стимуляції NMDA щурячих кіркових клітин.

Фігура 2 являє собою діаграму, що показує нейрозахисну дію сполук 9, 12 і 18 після стимуляції зрізів гіпокампу щура позбавленням кисню-глюкози (OGD).

Фігура 3 являє собою діаграму, що показує дію сполуки 12 на опосередкований NMDA приплив Ca^{2+} , виміряний з використанням флуоресцентного барвника Fluo-4FF, чутливого до Ca^{2+} .

Фігура 4 являє собою графік, що показує дію сполуки 12 на опосередковані NMDA струми цілої клітини у кіркових нейронах щура.

Фігура 5 являє собою діаграму, що показує ви-кликане формаліном облизування лап у мишей після обробки (а) носієм, (б) сполукою 12 у концен-трації 5 мг/кг і 10 мг/кг і (с) неселективним інгібіто-ром 7-нітроіндазолом (7-NI) у концентрації 2,5 мг/кг і 5 мг/кг.

Фігура 6 являє собою діаграму, що показує за-лежний від дози вплив сполуки 12 на оцінку зі шпа-гатом (string), здійснену через 1 годину після тра-вматичного ушкодження головного мозку у мишей. Сполуку 12 або носій вводять підшкірно через 5 хвилин після травми, ††† $P < 0,001$ у порівнянні з нетравмованими мишами; ns - незначно у порів-нянні з травмованими мишами, обробленими носі-єм.

Фігура 7 являє собою діаграму, що показує за-лежний від дози вплив сполуки 12 на оцінку за Холом, здійснену через 1 годину після травматич-ного ушкодження головного мозку у мишей. Сполу-ку 12 або носій вводять підшкірно через 5 хви-лин після травми, ††† $P < 0,001$ у порівнянні з нетравмованими мишами; ns - незначно у порів-нянні з травмованими мишами, обробленими носі-єм.

Фігура 8 являє собою діаграму, що показує за-лежний від дози вплив сполуки 12 на оцінку зі шпа-гатом, здійснену через 4 години після травматич-ного ушкодження головного мозку у мишей. Сполуку 12 або носій вводять підшкірно через 5 хвилин після травми, ††† $P < 0,001$ у порівнянні з нетравмованими мишами; * $P < 0,05$ у порівнянні з травмованими мишами, обробленими носієм; ns - незначно у порівнянні з травмованими мишами, обробленими носієм.

Фігура 9 являє собою діаграму, що показує за-лежний від дози вплив сполуки 12 на оцінку захоп-лення (grip), здійснену через 4 години після тра-вматичного ушкодження головного мозку у мишей. Сполуку 12 або носій вводять підшкірно через 5 хвилин після травми, ††† $P < 0,001$ у порівнянні з нетравмованими мишами; * $P < 0,05$ у порівнянні з травмованими мишами, обробленими носієм; ns - незначно у порівнянні з травмованими мишами, обробленими носієм.

Фігура 10 являє собою діаграму, що показує залежний від дози вплив сполуки 12 на оцінку за Холом, здійснену через 4 години після травматич-ного ушкодження головного мозку у мишей. Сполуку 12 або носій вводять підшкірно через 5 хви-лин після травми, ††† $P < 0,001$ у порівнянні з нетравмованими мишами; * $P < 0,05$ у порівнянні з травмованими мишами, обробленими носієм; ns - незначно у порівнянні з травмованими мишами, обробленими носієм.

Фігура 11 являє собою діаграму, що показує залежний від дози вплив сполуки 12 на темпера-туру тіла, оцінену через 1 годину після травматич-ного ушкодження головного мозку у мишей. Сполуку 12 або носій вводять підшкірно через 5 хвилин після травми, ††† $P < 0,001$ у порівнянні з нетравмованими мишами; ns - незначно у порів-нянні з травмованими мишами, обробленими носі-єм.

Фігура 12 являє собою діаграму, що показує залежний від дози вплив сполуки 12 на темпера-

туру тіла, оцінену через 4 години після травматич-ного ушкодження головного мозку у мишей. Сполуку 12 або носій вводять підшкірно через 5 хви-лин після травми, ††† $P < 0,001$ у порівнянні з нетравмованими мишами; * $P < 0,05$ у порівнянні з травмованими мишами, обробленими носієм; ns - незначно у порівнянні з травмованими мишами, обробленими носієм.

Фігура 13 являє собою діаграму, що показує залежний від дози вплив сполуки 12 на втрату ма-си тіла, оцінену через 24 години після травматич-ного ушкодження головного мозку у мишей. Сполуку 12 або носій вводять підшкірно через 5 хвилин після травми, ††† $P < 0,001$ у порівнянні з нетравмованими мишами; * $P < 0,05$ у порівнянні з травмованими мишами, обробленими носієм; ns - незначно у порівнянні з травмованими мишами, обробленими носієм.

Фігура 14 показує дію сполуки 12 (50 мкм) на амплітуду популяційного спайку (PS) у клітинах гіпокампу. Штрихи показують PS, зареєстровані до (ліворуч) або через 5 хв. після початку перфузії 50 мкм сполуки 12 (праворуч). Результати типові у 3 експериментах. Кожний штрих є середнім з 10 по-слідовно зареєстрованих потенціалів поля; збуд-ження 0,03 Гц.

Фігура 15 показує дію сполуки 12 (50 мкм) на амплітуду популяційного спайку (PS) у клітинах гіпокампу; контрольні зрізи (ліворуч), зрізи, піддані OGD (посередині); і зрізи, піддані OGD при 0,3 мМ Ca^{2+} . Кожний штрих є середнім з 10 послідовно зареєстрованих потенціалів поля; збудження 0,03 Гц.

Фігура 16 показує дію обробки 0,3 мМ Ca^{2+} , та інгібіторами NOS 7-NI (100 мкм) і сполукою 12. Захист і низька концентрація Ca^{2+} (0,3 мМ) і сполу-ки 12 (50 мкм) показує збереження популяційного спайку, у той час як обробка 7-NI (100 мкм) не зберігає популяційний спайк у клітинах гіпокампу.

Фігура 17 показує дію 0,3 мМ Ca^{2+} (PROT), 7-NI (100 мкм) або сполуки 12 (50 мкм) на збереження мітохондріального дихання у зрізах гіпокампу після 10 хв. OGD.

Фігура 18 показує блок-схеми експеримента-льних конструкцій, використовуваних в аналізах на моделі лігування спинномозкових нервів за Чангом (Chung Spinal Nerve Ligation, SNL) (тактильна ало-динія і термічна гіпералгезія) для невропатичного болю.

Фігура 19 показує дію введення 30 мг/кг, внут-рішньочеревинно, сполук 32(+) і 32(-) на реверсу-вання термічної гіпералгезії у щурів після лігуван-ня спинномозкових нервів L5/L6 (модель невропатичного болю за Чангом).

Фігура 20 показує дію введення 30 мг/кг, внут-рішньочеревинно, сполук 32(+) і 32(-) на реверсу-вання тактильної алодинії у щурів після лігування спинномозкових нервів L5/L6 (модель невропатич-ного болю за Чангом).

Фігура 21 показує залежність від дози (3 мг/кг - 30 мг/кг) дії сполуки 12 на реверсування термічної гіпералгезії у щурів після лігування спинномозко-вих нервів L5/L6 (модель невропатичного болю за Чангом).

Фігура 22 показує залежність від дози (3 мг/кг - 30 мг/кг) дії сполуки 12 на реверсування тактиль-

ної алодинії у щурів після лігування спинномозкових нервів L5/L6 (модель невропатичного болю за Чангом).

Фігура 23 являє собою діаграму, що показує дію інгібіторів NOS (внутрішньовенно) або сукцинату суматриптану (підшкірно) на реверсування алодинії задніх лап у щурів через 2 години після впливу на тверду мозкову оболонку запальною рідиною.

Докладний опис

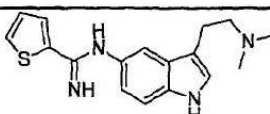
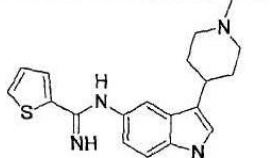
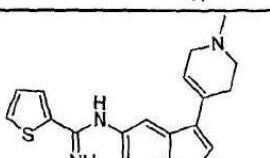
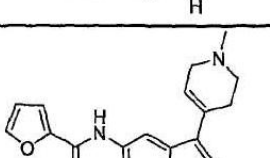
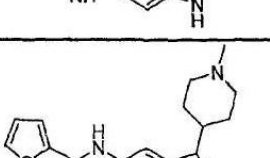
Винахід стосується нових заміщених індолів, що володіють активністю інгібування синтази ок-

сиду азоту (NOS), фармацевтичних і діагностичних композицій, що містять їх, і їх застосування у медицині, зокрема, як сполук для лікування удару, ушкодження, викликаного реперфузією, нейродегенеративних розладів, травми голови, неврологічного ушкодження, асоційованого з обхідним шунтом вінцевої артерії (CABG), мігрені, мігрені з алодинією, невропатичного болю, постінсультного болю і хронічного болю.

Приклади 3,5-заміщених сполук індолу за винаходом наводяться у таблиці, що показана далі.

Таблиця I

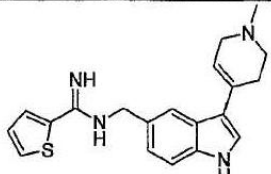
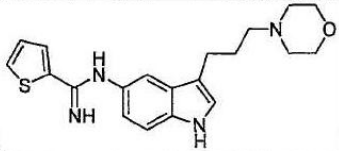
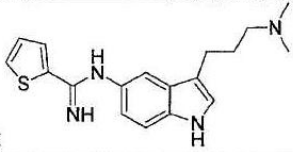
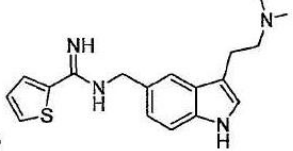
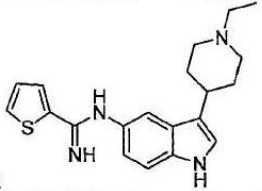
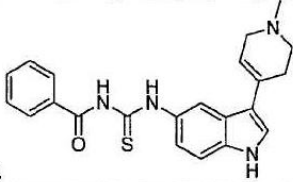
Сполуки за винаходом з константами інгібування людської NOS і селективного інгібування 5HT_{1D} (бичаче хвостате ядро (bovine caudate)) і 5HT_{1B} (кора головного мозку щура) (величини IC₅₀ наводяться у мкМ концентраціях). Всі випробовувані сполуки являють собою солі дигідрохлориду або моногідрохлориду. Сполуки з нижчими IC₅₀ є більш сильними для ферменту NOS або рецепторів 5HT₁.

Сполука	nNOSh	eNOSh	iNOSh	e/n	5HT _{1D}	5HT _{1B}
 18	2.6	26	12	10	0.36	
 43	1.88	32.6	58	17	0.57	
 42	0.92	51.1	20	53	0.051	0.16
 46	1.78	54	58	31	0.050	
 47	2.24	97.4	55	43	0.28	

51

92488

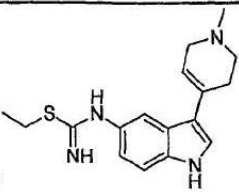
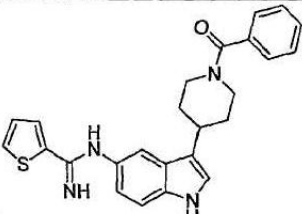
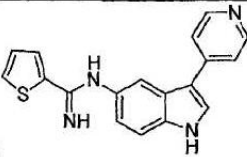
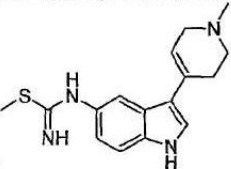
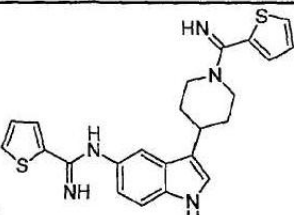
52

Сполука	nNOSh	eNOSh	iNOSh	e/n	5HT1D	5HT1B
51 	1.19	49.7	85	42	0.22	
181 	2	31	9.9	9.9		
56 	0.41	15.1	5.6	37	0.87	
59 	12.8	86.2		7	0.29	
62 	2.43	57.3		24	0.68	
64 	14	43		3	0.056	

53

92488

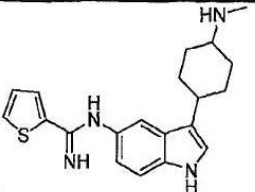
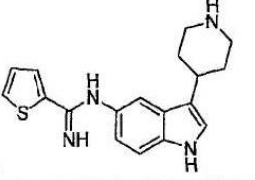
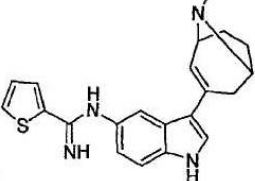
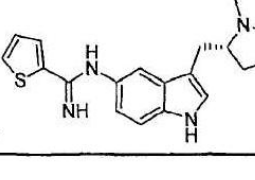
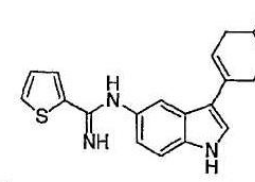
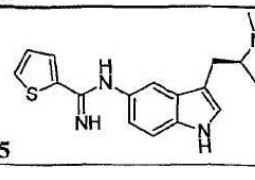
54

Сполука	nNOSh	eNOSh	iNOSh	e/n	5HT1D	5HT1B
<div>67</div> 	4.8	105		22	0.048	
<div>70</div> 	5.62	50.9		9.06		
<div>73</div> 	2.20	43.4		19.7		
<div>75</div> 	2.25	36.1		16.0		
<div>77</div> 	0.717	4.44		6.19		

55

92488

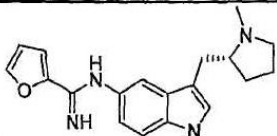
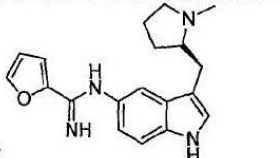

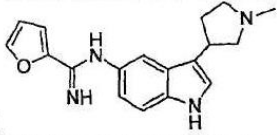
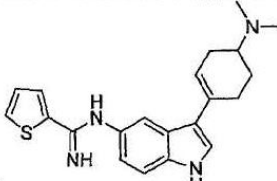
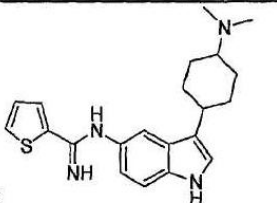
56

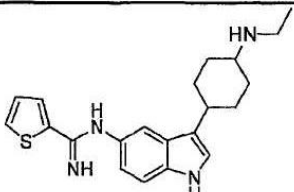
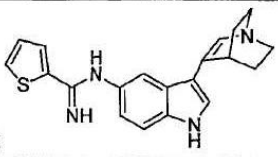
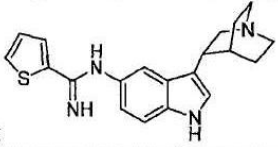
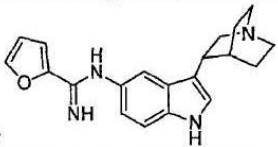
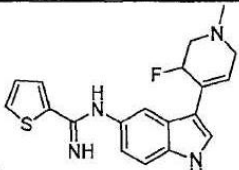
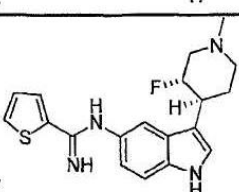
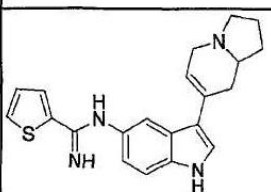
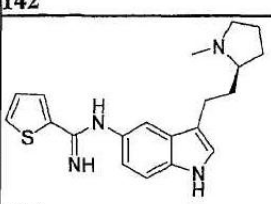
Сполука	nNOSh	eNOSh	iNOSh	e/n	5HT1D	5HT1B
84 	0.49	26.9		55		
88 	9.23	78.1		8.5		
90 	3.35	67.9		20.3		
97 	0.84	34.5		41	0.13	0.31
100 	1.73	32		18.5		
105 	0.82	23		29	1.1	0.29

57

92488

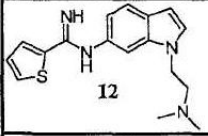
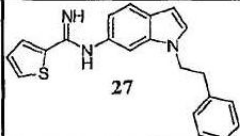
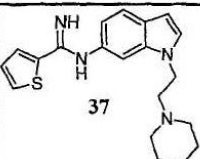
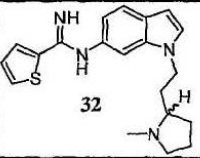
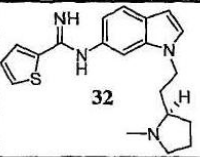
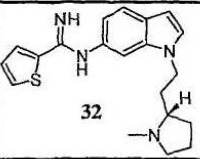
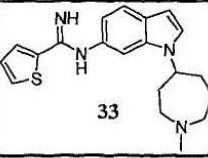
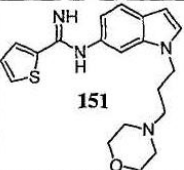
58

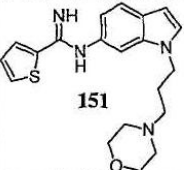
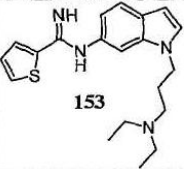
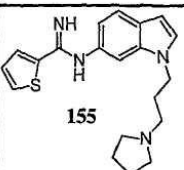
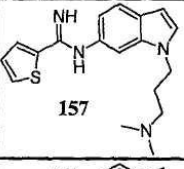
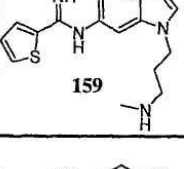
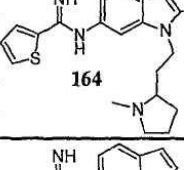
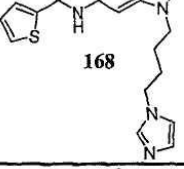
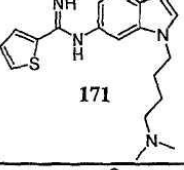
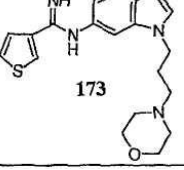
Сполука	nNOSh	eNOSh	iNOSh	e/n	5HT1D	5HT1B
106 	2.08	27.1		13.0		
107 	2.52	24.9		9.9		
110 	0.43	39		90	0.35	0.49
111 	1.24	33.8			0.56	1.1
114 	3	51.4		17.1		
116 	3.44	31.8		9.2		

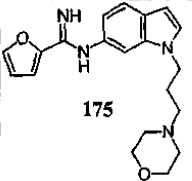
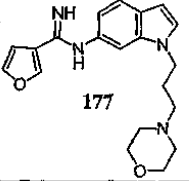
Сполука	nNOSh	eNOSh	iNOSh	e/n	5HT1D	5HT1B
<div>121</div> 	0.7	40.8		58.4		
<div>125</div> 	0.97	105		126		
<div>126</div> 	1.04	32.1		30.9		
<div>127</div> 	2.6	66		25.3		
<div>134</div> 	2.78	143		51.4		
<div>137</div> 	4.78	40.1				
Сполука	nNOSh	eNOSh	iNOSh	e/n	5HT1D	5HT1B
<div>142</div> 						
<div>147</div> 						
	-	-		-	0.059	0.11

Приклади 1,6-заміщених сполук індолу за винаходом наводяться у таблиці, що показана далі.

Сполуки за винаходом з константами інгібування людської NOS (величини IC_{50} наводяться у мкМ концентраціях). Всі випробовувані сполуки являють собою дигідрохлориди або моногідрохлориди. Сполуки з нижчими IC_{50} є більш сильними для ферменту NOS.

Сполука	nNOSh	eNOSh	e/n
 12	1.2	15.0	12.5
 27	12	>100	>8.3
Сполука	nNOSh	eNOSh	e/n
 37	0.49	3.8	7.8
 32	0.22	19	86.4
 32	0.32	16	50
 32	0.2	24	120
 33	0.87	37	42.5
 151	0.7	28.3	41.1

 <p>151</p>	0.7	28.3	41.1
 <p>153</p>	0.59	10.2	17.2
Сполука	nNOSH	eNOSH	e/n
 <p>155</p>	1.97	11.2	5.7
 <p>157</p>	2.73	5.77	2.11
 <p>159</p>	1.78	9.91	5.57
 <p>164</p>	2.3	33	14.3
 <p>168</p>	1.22	4.56	3.74
 <p>171</p>	0.26	2.53	9.6
 <p>173</p>	1.4	17	12.1

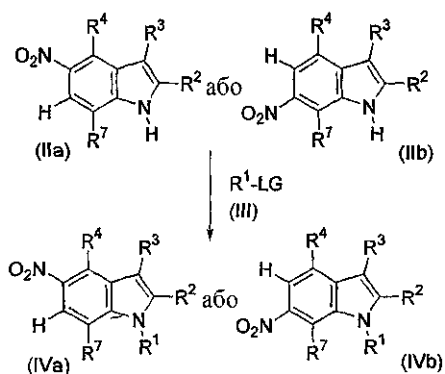
Сполука	nNOSh	eNOSh	e/n
 175	2.4	34	14.2
 177	1	19	19

Способи одержання сполук за винаходом

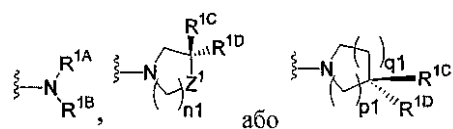
Сполуки за винаходом можна одержати способами, аналогічними способом, прийнятим у техніці, наприклад, реакційними послідовностями, показаними на схемах 1-12.

Сполуку формули IVa або IVb, де R^1 , R^2 , R^3 , R^4 і R^7 мають значення, вказані де-небудь у даному описі, можна одержати у стандартних умовах алкілювання обробкою сполуки формули IIa або IIb, відповідно, сполукою формули III або її придатним чином захищеного похідного, де R^1 має значення, вказані вище, за винятком того, що R^1 не є H, і "LG" являє собою відхідну групу, таку як, наприклад, хлор, бром, йод або сульфонатна група (наприклад, мезилатна, тозилатна або трифлатна). Умови здійснення алкілювання сполуки формули IIa або IIb сполукою формули III можуть включати, наприклад, нагрівання сполуки формули II і сполуки формули III з розчинником або без нього, не обов'язково, у присутності придатної основи (див. схему 1).

Схема 1

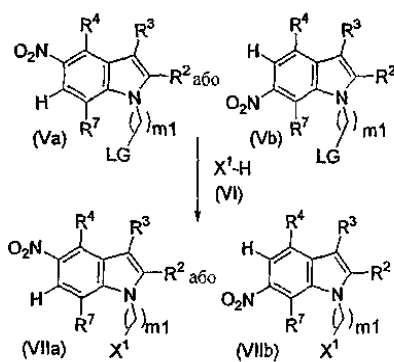


З іншого боку, одержання сполуки формули IVa або IVb, де R^2 , R^3 , R^4 і R^7 мають значення, вказані у даному описі для сполуки формули I, і R^1 являє собою $(CH_2)_mX^1$, де X^1 являє собою

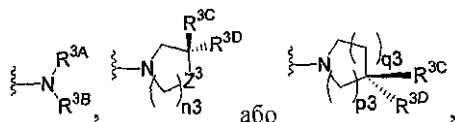


де R^{1A} , R^{1B} , R^{1C} , R^{1D} , Z^1 , n_1 , p_1 і q_1 мають значення, вказані для сполуки формули I, включає взаємодію сполуки формули Va або Vb, де m_1 має значення, вказані у даному описі для сполуки формули I, і LG являє собою придатну відхідну групу, таку як, наприклад, хлор, бром, йод або сульфонатна група (наприклад, мезилатна, тозилатна або трифлатна), зі сполукою формули VI, де X^1 має значення, вказані вище, у стандартних умовах алкілювання, як показано на схемі 2. З іншого боку, сполуку формули Va або Vb, де LG являє собою альдегідну, складноефірну або ацилхлоридну групу, можна ввести у взаємодію зі сполукою формули VI. Коли LG являє собою альдегідну групу, можна використовувати стандартні умови амінування із застосуванням придатного відновника, такого як $NaBH_4$, $NaBH(OAc)_3$, $NaCNBH_4$ і подібного, у спиртовому розчиннику, такому як етанол, з утворенням сполуки формули VIIIa або VIIIb, відповідно. Відновне амінування можна здійснити в одній реакції, або імін, одержаний при змішуванні сполуки формули Va або Vb зі сполукою формули VI, можна одержати in situ, а потім здійснити відновлення придатним відновником. Коли LG являє собою ацилхлоридну або складноефірну групу, переважно, активний складний ефір, такий як, наприклад, пентафторфеніловий ефір або ефір гідроксисукцинімідину, за взаємодією сполуки формули Va або Vb зі сполукою формули X^1-H або її придатним чином захищеного похідного йде відновлення одержаного аміду з використанням придатного відновника, такого як, наприклад, BH_3 . Сполуки формули Va або Vb можна одержати з використанням стандартних методологій, описаних у WO 00/38677.

Схема 2

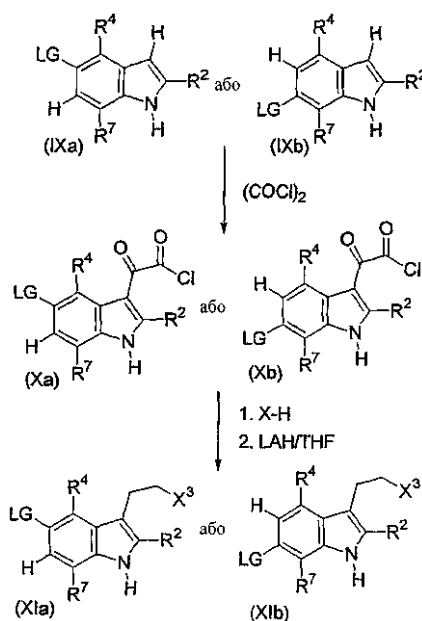


Сполуки формул IVa або IVb, або їх придатним чином захищені похідні, де R², R³, R⁴ і R⁷ мають значення, вказані у даному описі для сполуки формули I, LG являє собою придатну відхідну групу, таку як, наприклад, хлор, бром, йод або сульфонатна група (наприклад, мезилатна, тозилатна або трифлатна), і X³ являє собою

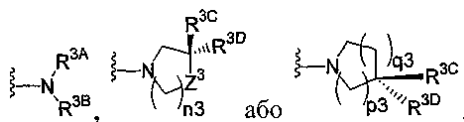


де R³ᵃ, R³ᵇ, R³ᶜ, R³ᵈ, Z³, n³, p³ і q³ мають значення, вказані для сполуки формули I, можна одержати відповідно до схеми 3, наприклад, обробляючи сполуку формули IXa або IXb оксалілхлоридом у придатному розчиннику, такому як, наприклад, простий ефір, з утворенням сполуки формули Xa або Xb, відповідно. Подальша взаємодія з аміном X³-H з подальшим відновленням відновником, таким як LiAlH₄, відповідно до стандартних процедур (Blair et al., J. Med. Chem., 43: 4701-4710, 2000; Speeter and Anthony, J. Am. Chem. Soc, 76: 6208-6210, 1954) дають сполуку формули XIa або XIb.

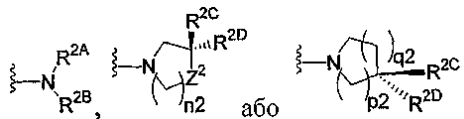
Схема 3



З використанням стандартних методологій, описаних у літературі (Russell et al., J. Med. Chem., 42: 4981-5001, 1999; Cooper et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 11: 1233-1236, 2001; Stenfeld et al., J. Med. Chem., 42: 677-690, 1999), сполуки формул XIVa, XIVb, XVa або XVb або їх придатним чином захищені похідні, де R⁴ і R⁷ мають значення, де-небудь вказані у даному описі; X³ являє собою



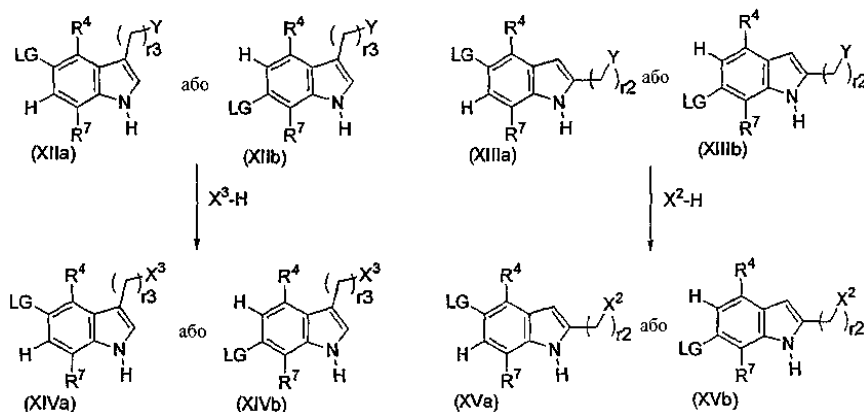
де R³ᵃ, R³ᵇ, R³ᶜ, R³ᵈ, Z³, n³, p³ і q³ мають значення, вказані де-небудь у даному описі; X являє собою



де R^{2A} , R^{2B} , R^{2C} , R^{2D} , Z^2 , $n2$, $p2$ і $q2$ мають значення, вказані де-небудь у даному описі; і LG являє собою придатну відхідну групу, таку як, наприклад, хлор, бром, йод або сульфатна група, можна одержати відповідно до схеми 4, обробляючи амін X^3 -H або X^2 -H сполукою формули XIIa

або XIIb, або XIIIa, або XIIIb, відповідно, де Y являє собою придатну відхідну групу, таку як, наприклад, хлор, бром, йод або сульфатна група (наприклад, мезилатна або тозилатна). Групу Y можна одержати з відповідного спирту (тобто, $Y=OH$) з використанням стандартних методів.

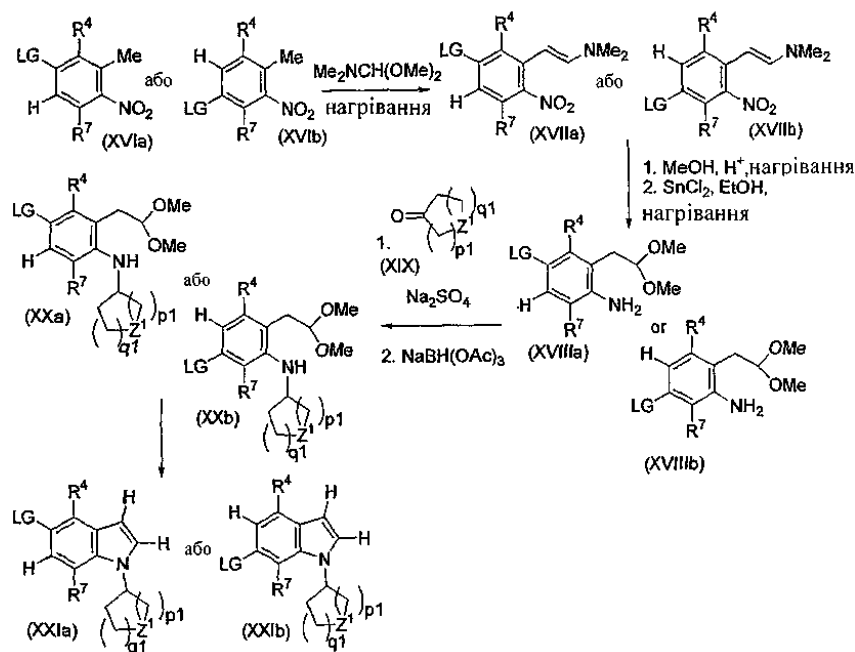
Схема 4



Сполуку формули XXIa або XXIb, де LG, R^4 , R^7 , Z^1 , $p1$ і $q1$ мають значення, вказані де-небудь у даному описі, можна одержати так, як показано

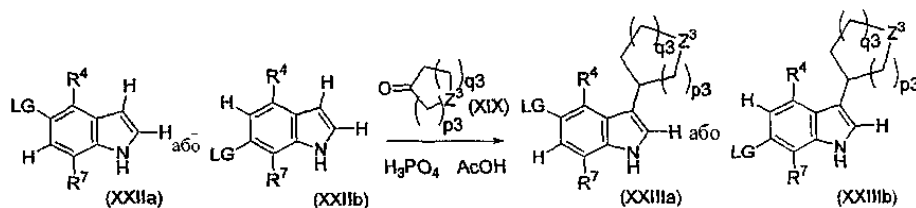
на схемі 5, процедурами, аналогічними процедурам, описаним раніше (див., наприклад, Coe et al., Tett. Lett., 37(34): 6045-6048, 1996).

Схема 5



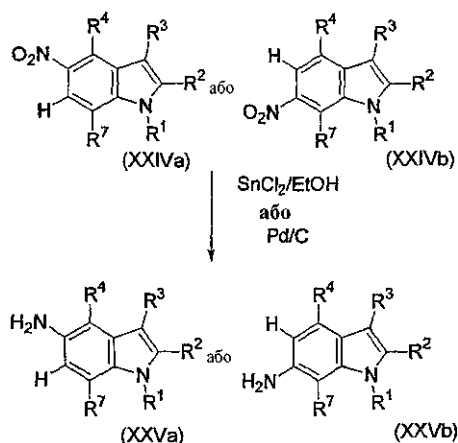
Відповідно, сполуку формули XXIIIa або XXIIIb, де LG, R^4 , R^7 , Z^3 , $p3$ і $q3$ мають значення, вказані де-небудь у даному описі, можна одержати зі сполуки формули XXIIa або XXIIb так, як показано на схемі 6, процедурами, аналогічними проце-

дурам, описаним раніше (див., наприклад, Perregaard et al., J. Med. Chem., 35: 4813-4822, 1992; Rowley et al., J. Med. Chem., 44: 1603-1614, 2001).



Сполуку формули XXVa або XXVb, де R^1 , R^2 , R^3 , R^4 і R^7 мають значення, вказані при визначенні формули I, можна одержати відновленням нітрогрупи сполуки формули XXIVa або XXIVb, відповідно, або захищеного придатним чином похідного, у стандартних умовах, як показано на схемі 7. В одному прикладі, стандартні умови відновлення включають використання $SnCl_2$ у полярному розчиннику, такому як, наприклад, етанол, при температурі утворення флегми. З іншого боку, сполуку формули XXVa або XXVb можна одержати гідруванням сполуки формули XXIVa або XXIVb, відповідно, з використанням придатного каталізатора, такого як паладій-на-вугіллі, в етанолі або іншому розчиннику або у поєднанні розчинників.

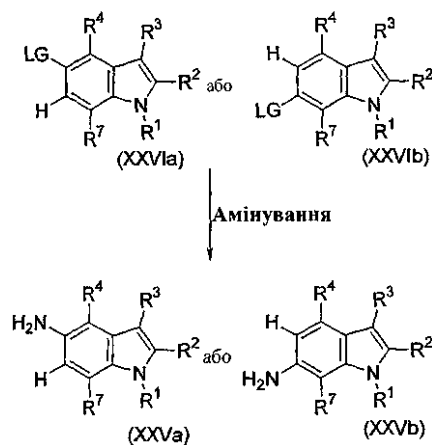
Схема 7



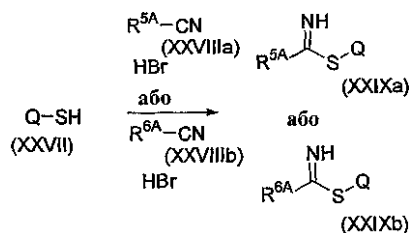
Як видно на схемі 8, сполуку формули XXVa або XXVb також можна одержати каталізованим металом амінуванням сполуки формули XXVIa або XXVIb, відповідно, де LG являє собою хлор, бром, йод або трифлатну групу (Wolfe et al., J. Org. Chem., 65: 1158-1174, 2000), у присутності придатного еквіваленту аміаку, такого як бензофенонімін, $LiN(SiMe_3)_2$, Ph_3SiNH_2 , $NaN(SiMe_3)_2$ або амід літію (Huang and Buchwald, Org. Lett., 3(21): 3417-3419 (2001)). Приклади придатних металевих каталізаторів включають, наприклад, каталізатор на основі паладію, координованого з відповідними лігандами. З іншого боку, придатною відхідною групою для каталізованого металом амінування може бути наонафлатна група (Anderson et al., J. Org. Chem., 68: 9563-9573, 2003) або боронова кислота (Antilla and Buchwald, Org. Lett., 3(13): 2077-2079, 2001), коли металом є сіль міді, така як ацетат $Cu(II)$, у присутності придатних домішок, таких як 2,6-лутидин. Переважною відхідною групою є бром, який видаляють у присутності каталізатора

на основі паладію(0) або паладію(II). Придатні паладієві каталізатори включають трисдибензильдіацетондипаладій (Pd_2dba_3) і ацетат паладію ($PdOAc_2$), переважно, Pd_2dba_3 . Придатні ліганди для паладію можуть змінюватися у широких межах і можуть включати, наприклад, XantPhos, BINAP, DPEphos, dppf, dppb, DPPP, (o-біфеніл)-P(трет-Bu) $_2$, (o-біфеніл)-P(Cy) $_2$, P(трет-Bu) $_3$, P(Cy) $_3$ та інші (Huang and Buchwald, Org. Lett., 3(21): 3417-3419 (2001)). Переважно ліганд являє собою P(трет-Bu) $_3$. Амінування, що каталізується Pd, здійснюють у придатному розчиннику, такому як ТГФ, діоксан, толуол, ксилол, DME і т.п., при температурах між кімнатною температурою і температурою кипіння.

Схема 8

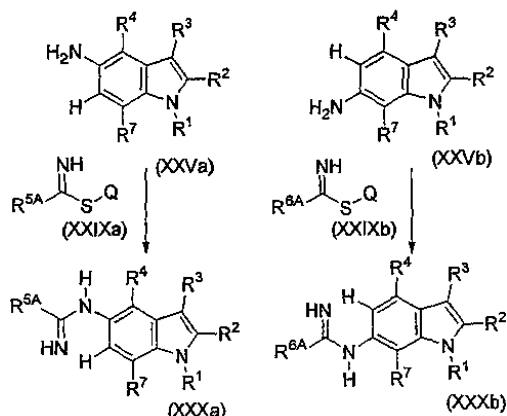


Сполуки формули XXIXa або XXIXb, де кожний з R^{5A} або R^{6A} має значення, вказані де-небудь у даному описі, і Q являє собою арильну групу (наприклад, фенільну групу), C_1 -алкарильну групу (наприклад, нафтилметильну групу) або алкільну групу (наприклад, метильну групу), або є комерційно доступними, або їх можна одержати взаємодією ціаносполуки формули XXVIIIa або XXVIIIb з тіолвісними сполуками формули XXVII. У техніці описані інші приклади такої трансформації (див., наприклад, Baati et al., Synlett, 6: 927-9, 1999; EP 262873, 1988; Collins et al., J. Med. Chem., 41:15, 1998).

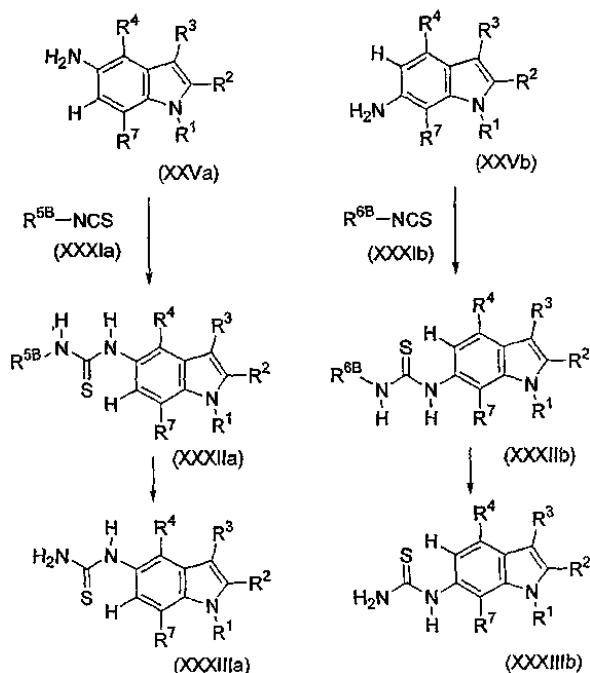


Як видно на схемі 10, сполуку формули XXXa або XXXb, де R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , $\text{R}^{5\text{A}}$, $\text{R}^{6\text{A}}$ або R^7 мають значення, вказані де-небудь у даному описі, можна одержати взаємодією сполуки формули XXVa або XXVb зі сполукою формули XXIXa або XXIXb, відповідно, де Q має значення, вказані вище.

Схема 10

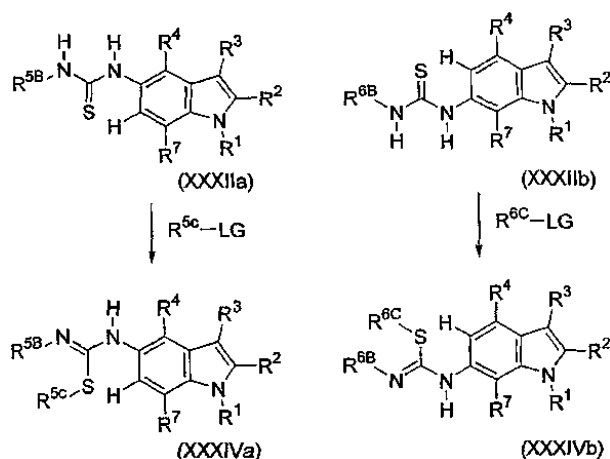


Як видно на схемі 11, сполуку формули XXXIIa або XXXIIb, де R^1 , R^2 , R^3 , R^4 або R^7 мають значення, вказані де-небудь у даному описі, можна одержати взаємодією сполуки формули XXVa або XXVb зі сполукою формули XXXIa або XXXIb, відповідно, де $\text{R}^{5\text{B}}$ або $\text{R}^{6\text{B}}$ являють собою C_{1-6} -алкіл, C_{6-10} -арил, C_{1-4} -алкаріл, C_{2-9} -гетероцикліл, C_{1-4} -алкгетероцикліл, $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ -алкіл, $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{6-10}$ -арил, $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-4}$ -алкаріл, $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{2-9}$ -гетероцикліл або $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-4}$ -алкгетероцикліл. Взаємодію можна здійснити в інертному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, при температурі навколишнього середовища або при нагріванні. Для того, щоб одержати сполуку XXXIIIa або XXXIIIb, сполуку формули XXXIIa або XXXIIb, де тиосечовина з'єднується з карбонільною групою, гідролізують у стандартних умовах, таких як, наприклад, водний гідроксид натрію у тетрагідрофурані.



Як видно на схемі 12, сполуку формули XXXIIa або XXXIIb далі можна ввести у взаємодію з алкілювальним агентом, таким як, наприклад, $\text{R}^{5\text{C}}\text{-LG}$ або $\text{R}^{6\text{C}}\text{-LG}$, де $\text{R}^{5\text{C}}$ або $\text{R}^{6\text{C}}$ може являти собою C_{1-6} -алкіл, C_{1-4} -алкаріл або C_{1-4} -алкгетероцикліл, і LG являє собою відхідну групу, таку як, наприклад, хлор, бром, йод або сульфонатна група (наприклад, мезилатна або тозилатна).

Схема 12



У деяких випадках для хімічних процесів, описаних вище, може бути потрібна модифікація, наприклад, шляхом використання захисних груп, для запобігання побічним реакціям через реакційноздатні групи, такі як реакційноздатні групи, приєднані як замісники. Цього можна досягти за допомогою звичайних захисних груп, описаних у "Protective Groups in Organic Chemistry", McOmie, Ed., Plenum Press, 1973, і в Greene and Wuts,

"Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, 3rd Edition, 1999.

Сполуки за винаходом і проміжні сполуки для одержання сполук за винаходом можна виділити з їх реакційних сумішей і очистити (за необхідності) з використанням звичайних методів, у тому числі, екстракції, хроматографії, перегонки і перекристалізації.

Утворення солі потрібної сполуки досягають з використанням стандартних методів. Наприклад, нейтральну сполуку обробляють кислотою у придатному розчиннику, і утворену сіль дістають фільтрацією, екстракцією або будь-яким іншим придатним способом.

Утворення сольватів сполук за винаходом буде змінюватися в залежності від сполуки і сольвату. Загалом, сольвати одержують, розчиняючи сполуку у відповідному розчиннику і дістаючи сольват охолодженням або додаванням нерозчинника. Сольват типово сушать або обробляють азеотропно в умовах навколишнього середовища.

Одержання оптичного ізомеру сполуки за винаходом можна здійснити взаємодією відповідних оптично активних вихідних речовин в умовах взаємодії, які не будуть викликати рацемізації. З іншого боку, окремі енантіомери можна виділити розділенням рацемічної суміші з використанням стандартних методів, таких як, наприклад, фракційна кристалізація або хіральна ВЕРХ.

Сполуку за винаходом, мічену радіоізотопом, можна одержати з використанням стандартних методів, відомих у техніці. Наприклад, третій можна включити у сполуку за винаходом з використанням стандартних методів, таких як, наприклад, гідрування придатного попередника до сполуки за винаходом з використанням газу тритію і каталізатора. З іншого боку, сполуку за винаходом, що містить радіоактивний йод, можна одержати з відповідного похідного триалкілолова (можливо триметилолова) з використанням стандартних умов йодування, таких як [¹²⁵I] у присутності хлораміну-Т у придатному розчиннику, такому як диметилформамід. Сполуку триалкілолова можна одержати з відповідної нерадіоактивної галогенвмісної, можливо, йодвмісної, сполуки з використанням стандартних умов каталізованого паладієм станілювання, таких як, наприклад, використання гексаметилдиолова у присутності тетракіс(трифеніл-фосфін)паладію(0) в інертному розчиннику, такому як діоксан, і при підвищених температурах, придатно, 50-100°C.

Фармацевтичні застосування

Даний винахід стосується всіх застосувань сполук формули I, включаючи їх застосування у способах лікування окремо або у поєднанні з іншим терапевтичним засобом, їх застосування у композиціях для інгібування активності NOS, їх застосування у діагностичних аналізах і їх застосування як дослідницьких інструментів.

Сполуки за винаходом мають корисну активність інгібування NOS і тому застосовні для лікування або зниження небезпеки захворювання або станів, які ослаблюються зниженням активності NOS. Такі захворювання або стани включають захворювання або стани, при яких синтез або над-

синтез оксиду азоту відіграє роль частини, що здійснює у них внесок.

Відповідно, даний винахід стосується способу лікування або зниження небезпеки захворювання або стану, викликаного активністю NOS, що включає введення ефективної кількості сполуки за винаходом у клітину або тварині, яка потребує цього. Такі захворювання або стани включають, наприклад, мігрень з передвісником нападу або без нього, невропатичний біль, головний біль типу хронічного напруження, хронічний біль, гостре ушкодження спинного мозку, діабетичну невропатію, запальне захворювання, удар, ушкодження, викликане реперфузією, травму голови, кардіогенний шок, неврологічне ушкодження, асоційоване з САВГ, НСА, деменцію, асоційовану зі СНІДом, нейротоксичність, хворобу Паркінсона, хворобу Альцгеймера, ALS, хворобу Гентінгтона, розсіяний склероз, нейротоксичність, викликану метамфетаміном, наркоманію, толерантність, залежність, гіпералгезію або синдром скасування, викликані морфіном/опіоїдами, толерантність, залежність або синдром скасування етанолу, епілепсію, тривогу, депресію, гіперактивність з дефіцитом уваги і психоз. Зокрема, 3,5-заміщені індоли за винаходом особливо застосовні для лікування мігрені з передвісником нападу або без нього і головного болю типу хронічного напруження (СТТН) і для профілактики мігрені.

Далі йде підсумовування і основа для зв'язку між інгібуванням NOS і деякими з зазначених станів.

Мігрень

Перше дослідження Асканіо Соберо у 1847 про те, що невеликі кількості нітрогліцерину - засобу, що вивільняє NO, викликають важкий головний біль, привело до гіпотези про роль оксиду азоту при мігрені (Olesen et al., Cephalgia, 15: 94-100, 1995). Відомо, що агоністи серотонергічних 5HT_{1D/1B}, такі як суматриптан, які клінічно застосовують при лікуванні мігрені, запобігають кортикальному поширенню депресії у головному мозку, що характеризується лісенцефалією і гіренцефалією, під час нападу мігрені, причому процес приводить до поширення вивільнення NO. Дійсно, показано, що суматриптан змінює штучно підвищені кортикальні рівні NO після інфузії гліцерилтринітрату щурам (Read et al., Brain Res., 847: 1-8, 1999; там же, 870(1-2): 44-53, 2000). У клінічних випробуваннях на людях подвійним сліпим методом у випадку мігрені спостерігали коефіцієнт реакції 67% після однократного внутрішньовенного введення гідрохлориду L-N^G-метиларгініну (L-NMMA, інгібітору NOS). Ефект не пов'язаний з простою вазоконстрикцією, тому що не спостерігали дії на швидкість, визначену транскраніальною доплерографією, у середній мозковій артерії (Lassen et al., Lancet, 349: 401-402, 1997). У відкритому попередньому дослідженні з використанням поглинача NO гідроксикобаламіну спостерігали зниження частоти нападів мігрені на 50% у 53% пацієнтів і також спостерігали зменшення загальної тривалості нападів мігрені (van der Kuy et al., Cephalgia, 22(7): 513-519, 2002).

Мігрень з алодинією

Клінічні дослідження показали, що у 75% пацієнтів розвивається шкірна алодинія (ненормально підвищена чутливість шкіри) під час нападів мігрені, і що її розвиток під час мігрені заважає дії проти мігрені триптанових агоністів 5HT_{1D/1B} (Burstein et al., *Ann. Neurol.*, 47: 614-624, 2000; Burstein et al., *Brain*, 123: 1703-1709, 2000). Хоча раннє (на початку нападу) введення триптанів, таких як суматриптан, може зняти біль при мігрені, більш пізнє введення суматриптану нездатне зняти біль при мігрені або припинити ненормально підвищену чутливість шкіри у хворих з мігренню, вже пов'язану з алодинією (Burstein et al., *Ann. Neurol.*, DOI: 10, 1002/ana. 10785, 2003; Burstein and Jakubowski, *Ann. Neurol.*, 55: 27-36, 2004). Розвиток периферичної і центральної сенсibiliзації корелює з клінічними проявами мігрені. У хворих з мігренню пульсація відбувається через 5-20 хвилин після появи головного болю, у той час як шкірна алодинія починається між 20-120 хвилинами (Burstein et al., *Brain*, 123: 1703-1709, 2000). У щура експериментально викликана периферична сенсibiliзація менінгіальних рецепторів відбувається у межах 5-20 хвилин після застосування запальної рідини (I.S.) до твердої мозкової оболонки (Levy and Strassman, *J. Physiol.*, 538: 483-493, 2002), у той час як центральна сенсibiliзація тригеміноваскулярних нейронів розвивається у проміжку 20-120 хвилин (Burstein et al., *J. Neurophysiol.*, 79: 964-982, 1998) після введення I.S. Паралельна дія раннього або пізнього введення триптанів проти мігрені, подібних до суматриптану, на розвиток центральної сенсibiliзації показана на щурах (Burstein and Jakubowski, *цит. вище*). Таким чином, введення суматриптану на початку, але не пізно, запобігає тривалому зростанню викликаной I.S. спонтанної активності, що спостерігається у центральних тригеміноваскулярних нейронах (клініка корелює з інтенсивністю болю при мігрені). Крім того, більш пізнє введення суматриптану щурам не запобігає викликаній I.S. нейронній чутливості до механічної стимуляції у періорбітальній шкірі, не знижує поріг для теплового впливу (клініка пацієнтів корелює з механічною і термічною алодинією у періорбітальній області). Навпаки, раннє введення суматриптану запобігає дії I.S., що викликає як термічну, так і механічну гіперчутливість. Після розвитку центральної сенсibiliзації більш пізнє введення суматриптану реверсує розширення дуральних рецептивних полів і підвищує чутливість у дуральній западині (клініка корелює з пульсацією болю, загостреного згинанням), у той час як раннє введення запобігає її розвитку.

У попередніх дослідженнях зі сполуками проти мігрені, такими як суматриптан (Kaube et al., *Br. J. Pharmacol.*, 109: 788-792, 1993), золмітриптан (Goadsby et al., *Pain*, 67: 355-359, 1996), наратриптан (Goadsby et al., *Br. J. Pharmacol.*, 328: 37-40, 1997), ризатриптан (Cumberbatch et al., *Eur. J. Pharmacol.*, 362: 43-46, 1998) або L-471-604 (Cumberbatch et al., *Br. J. Pharmacol.*, 126: 1478-1486, 1999), перевіряли їх дію на несенсибілізовані центральні тригеміноваскулярні нейрони (у нормальних станах), і, таким чином, не відображалася їх дія при патофізіологічних станах при мігрені. Хоча триптани ефективні для припинення пульса-

ції при мігрені, вводяться вони рано або пізно, периферична дія суматриптану нездатна зняти біль при мігрені з алодинією після пізнього введення через дію центральної сенсibiliзації тригеміноваскулярних нейронів. Обмеження можливостей триптанів наводить на думку, що поліпшення при лікуванні болю при мігрені можна досягти, використовуючи лікарські засоби, які можуть блокувати центральну сенсibiliзацію, що відбувається, такі як сполуки за даним винаходом.

Показано, що системний нітрогліцерин підвищує рівні nNOS і c-Fos-імуноореактивних нейронів (маркер нейронної активності) у тригемінальних хвостових ядрах через 4 години, що припускає, що NO, ймовірно, опосередковує центральну сенсibiliзацію тригемінальних нейронів (Pardutz et al., *Neuroreport*, 11(14): 3071-3075, 2000). Крім того, L-NAME може ослабити експресію Fos у тригемінальних хвостових ядрах після тривалої (2 години) електричної стимуляції верхнього сагітального синусу (Hoskin et al., *Neurosci. Lett.*, 266(3): 173-6, 1999). Разом зі здатністю інгібіторів NOS блокувати гострий напад мігрені (Lassen et al., *Cephalgia*, 18(1): 27-32, 1998), сполуки за винаходом, окремо або у поєднанні з іншими антиноцицептивними засобами, являють собою чудових кандидатів у лікарські засоби для купірування мігрені у пацієнтів після розвитку алодинії.

Хронічний головний біль (СТТН)

NO здійснює внесок у сенсорну передачу у периферичній (Aley et al., *J. Neurosci.*, 1: 7008-7014, 1998) і центральній нервовій системі (Meller and Gebhart, *Pain*, 52: 127-136, 1993). Важливі експериментальні докази показують, що центральна сенсibiliзація, викликана тривалим введенням ноцицептивних з периферії, підвищує чутливість нейронів у ЦНС і викликається, або асоціюється з, підвищенням активації NOS і синтезу NO (Bendtsen, *Cephalgia*, 20: 486-508, 2000; Woolf and Salter, *Science*, 288: 1765-1769, 2000). Показано, що експериментальна інфузія донора NO гліцирилтринітрату викликає головний біль у пацієнтів. У дослідженні подвійним сліпим методом у пацієнтів з головним болем типу хронічного напруження, які одержують L-NMMA (інгібітор NOS), істотно зменшувалася інтенсивність головного болю (Ashina and Bendtsen, *J. Headache Pain*, 2: 21-24, 2001; Ashina et al., *Lancet*, 243(9149): 287-9, 1999). Таким чином, інгібітори NOS за даним винаходом можна застосовувати для лікування головного болю типу хронічного напруження.

Гостре ушкодження спинного мозку, хронічний або невропатичний біль

У людей NO викликає біль при внутрішньошкірній ін'єкції (Holthusen and Arndt, *Neurosci. Lett.*, 165: 71-74, 1994), що показує, таким чином, пряму участь NO у появі болю. Крім того, інгібітори NOS здійснюють незначний вплив або не здійснюють його на ноцицептивну передачу при нормальних станах (Meller and Gebhart, *Pain*, 52: 127-136, 1993). NO залучається до передачі і модуляції ноцицептивної інформації на периферії, спинно-мозковому і супраспінальному рівні (Duarte et al., *Eur. J. Pharmacol.*, 217: 225-227, 1992; Haley et al., *Neuroscience*, 31: 251-258, 1992). Ушкодження або дисфункції у ЦНС можуть привести до розвитку

симптомів хронічного болю, відомих як центральний біль, і включають спонтанний біль, гіпералгезію і механічну і холодову алодінію (Pagni, Textbook of Pain, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1989, pp. 634-655; Tasker, в The Management of Pain, pp. 264-283, J.J. Bonica (Ed.). Lea and Febiger, Philadelphia, PA, 1990; Casey, Pain and Central Nervous System Disease: The Central Pain Syndromes, pp. 1-11. K.L. Casey (Ed.), Raven Press, New York, 1991). Показано, що системне введення (внутрішньочеревинно) інгібіторів NOS 7-NI і L-NAME полегшує симптоми, подібні до хронічної алодінії, у щурів з ушкодженням спинного мозку (Hao and Xu, Pain, 66: 313-319, 1996). Дія 7-NI не асоціювалася зі значним седативним ефектом і реверсувалася L-аргініном (попередником NO). Вважають, що збереження термічної гіпералгезії опосередковується оксидом азоту у поперековому відділі спинного мозку і може бути блоковане інтракратальним введенням інгібітору синтази оксиду азоту, подібного до L-NAME, або розчинного інгібітору гуанілатциклази метиленового синього (Neuroscience, 50(1): 7-10, 1992). Таким чином, інгібітори NOS за даним винаходом можуть застосовуватися для лікування хронічного або невропатичного болю.

Діабетична невропатія

Ендогенний метаболіт поліаміну агматин являє собою метаболіт аргініну, що є як інгібітором NOS, так і антагоністом каналу N-метил-D-аспартату (NMDA). Агматин ефективний як на моделі невропатичного болю лігування спинного нерва (SNL), так і на моделі діабетичної невропатії зі стрептозоточином (Karadag et al., Neurosci. Lett., 339(1): 88-90, 2003). Таким чином, сполуки, що володіють активністю інгібування NOS, такі як, наприклад, сполука формули I, поєднання інгібітору NOS і антагоніста NMDA повинні бути ефективні при лікуванні діабетичної невропатії та інших станів з невропатичним болем.

Запальні захворювання і нейрозапалення

ЛПС (LPS) - добре відомий фармакологічний інструмент, викликає запалення у багатьох тканинах і активує NFκB у всіх ділянках головного мозку при внутрішньовенному введенні. Він також активує прозапальні гени при локальній ін'єкції у смугасте тіло (Stern et al., J. Neuroimmunology, 109: 245-260, 2000). Нещодавно показано, що як антагоніст рецепторів NMDA MK801, так і селективний інгібітор nNOS головного мозку 7-NI - обидва - зменшують активацію NFκB у головному мозку і, таким чином, показують ясну роль шляху глутамату і NO при нейрозапаленні (Glezer et al., Neuropharmacology, 45(8): 1120-1129, 2003). Таким чином, введення сполуки за винаходом або окремо, або у поєднанні з антагоністом NMDA має бути ефективним при лікуванні захворювань, що виникають при нейрозапаленні.

Удар і ушкодження, викликане реперфузією

Роль NO у церебральній ішемії може бути захисною або деструктивною в залежності від стадії розвитку ішемічного процесу і клітинного компонента, що продукує NO (Dalkara et al., Brain Pathology, 4:49, 1994). У той час як NO, що продукується eNOS, ймовірно сприятливий за рахунок дії як вазодилатора, що поліпшує кровотік до

ушкоджених областей (Huang et al., J. Cereb. Blood Flow Metab., 16: 981, 1996), NO, що продукується nNOS, здійснює внесок у початкове метаболічне погіршення ішемічної півтини, що приводить до більш обширних інфарктів (Hara et al., J. Cereb. Blood Flow Metab., 16: 605, 1996). Метаболічні порушення, що відбуваються під час ішемії і подальшої реперфузії, приводять до експресії і вивільнення деяких цитокінів, які активують iNOS у деяких типах клітин, включаючи деякі клітини центральної нервової системи. NO може продукуватися iNOS на цитотоксичних рівнях, і підвищені рівні iNOS здійснюють внесок у прогресуюче ушкодження тканини у півтині, що веде до більш обширних інфарктів (Paramentier et al., Br. J. Pharmacol., 127: 546, 1999). Показано, що інгібування iNOS ослаблює симптоми церебрального ішемічного ушкодження у щурів (Am. J. Physiol., 268: R286, 1995).

Показано, що спостерігається синергічна нейрозахисна дія після комбінованого введення антагоніста NMDA (наприклад, MK-801 або LY293558) з селективними інгібіторами nNOS (7-NI або ARL17477) при глобальній церебральній ішемії (Hicks et al., Eur. J. Pharmacol., 381: 113-119, 1999). Таким чином, сполуки за винаходом, що вводять або окремо, або у поєднанні з антагоністами NMDA, або сполуки, що володіють змішаною активністю проти nNOS/NMDA, можуть бути ефективними при лікуванні станів удару та інших нейродегенеративних розладів.

Ускладнення, які є результатом операції шунтування коронарної артерії

Церебральне ушкодження і когнітивна дисфункція ще залишаються основними ускладненнями у хворих, які піддаються операції шунтування артерії (CABG) (Roch et al., N. Eng. J. Med., 335: 1857-1864, 1996; Shaw et al., Q. J. Med., 58: 59-68, 1986). Таке церебральне погіршення після операції є результатом ішемії від передопераційної церебральної мікроемболії. У випробуванні методом сліпого відбору антагоніста NMDA ремацеміду хворі показали значне загальне післяопераційне поліпшення у здатності до навчання на додаток до зменшених недоліків (Arrowsmith et al., Stroke, 29: 2357-2362, 1998). З урахуванням залучення ексцитотоксичності (excitotoxicity), що продукується надлишковим вивільненням глутамату і надходженням кальцію, очікується, що нейрозахисний засіб, такий як сполука за винаходом або антагоніст NMDA, або окремо, або у поєднанні, може надати сприятливий ефект, що поліпшує неврологічні наслідки CABG.

Деменція, асоційована зі СНІДом

Зараження ВІЛ-1 може привести до деменції. Білок оболонки ВІЛ-1 gp-120 вбиває нейрони у первинних кіркових культурах при низьких пікомольних рівнях і потребує зовнішніх глутамату і кальцію (Dawson et al., 90(8): 3256-3259, 1993). Така токсичність може бути ослаблена введенням сполуки за винаходом або окремо, або у поєднанні з іншим терапевтичним засобом, таким як, наприклад, антагоніст NMDA.

Приклади антагоніста NMDA, застосовні для будь-якого поєднання за винаходом, включають аптиганель; безонпродил; будипін; конантокін G;

делуцемін; дексанабітол; фелбамат; флуорофелбамат; гациклідін; гліцин; іпеносазон; кайтоцефалін; ланіцемін; лікостинел; мідафотел; мілнаципрам; нерамексан; орфенадрин; ремацемід; топірамат; (α R)- α -аміно-5-хлор-1-(фосфонометил)-1H-бензімідазол-2-пропанову кислоту; 1-аміноциклопентан-карбонову кислоту; [5-(амінометил)-2-[[[(5S)-9-хлор-2,3,6,7-тетрагідро-2,3-діоксо-1H-5H-піrido[1,2,3-de]хіноксалін-5-іл]ацетил]аміно]фенокси]оцтову кислоту; α -аміно-2-(2-фосфонометил)циклогексанпропанову кислоту; α -аміно-4-(фосфонометил)бензолюцтову кислоту; (3E)-2-аміно-4-(фосфонометил)-3-гептенову кислоту; 3-[(1E)-2-карбокси-2-фенілетеніл]-4,6-дихлор-1H-індол-2-карбонову кислоту; сіль 8-хлор-2,3-дигідропіридазино[4,5-b]хінолін-1,4-діон-5-оксиду з 2-гідрокси-N,N-триметилетанамінієм; N'-[2-хлор-5-(метилтіо)феніл]-N-метил-N-[3-(метилтіо)феніл]гуанідин; N'-[2-хлор-5-(метилтіо)феніл]-N-метил-N-[3-(R)-метилсульфеніл]фенілгуанідин; 6-хлор-2,3,4,9-тетрагідро-9-метил-2,3-діоксо-1H-індено[1,2-b]піразин-9-оцтову кислоту; 7-хлортіокінуренову кислоту; (3S,4a,6S,8a)-декагідро-6-(фосфонометил)-3-ізохінолінкарбонову кислоту; (-)-6,7-дихлор-1,4-дигідро-5-[3-(метоксиметил)-5-(3-піридиніл)-4-N-1,2,4-триазол-4-іл]-2,3-хіноксаліндіон; 4,6-дихлор-3-[(E)-(2-оксо-1-феніл-3-піролідиніліден)метил]-1H-індол-2-карбонову кислоту; (2R,4S)-ге1-5,7-дихлор-1,2,3,4-тетрагідро-4-[[[феніламіно]карбоніл]аміно]-2-хінолінкарбонову кислоту; (3R,4S)-ге1-3,4-дигідро-3-[4-гідрокси-4-(фетлметил)-1-піперидиніл]-2H-1-бензопіран-4,7-діол; 2-[[[2,3-дигідро-1H-інден-2-іл]аміно]ацетамід; 1,4-дигідро-6-метил-5-[(метиламіно)метил]-7-нітро-2,3-хіноксаліндіон; [2-(8,9-діоксо-2,6-діазабіцикло[5.2.0]нон-1(7)-ен-2-іл)етил]фосфонову кислоту; (2R,6S)-1,2,3,4,5,6-гексагідро-3-[(2S)-2-метоксипропіл]-6,11,11-триметил-2,6-метано-3-бензазоцин-9-ол; 2-гідрокси-5-[[[пентафторфеніл]метил]аміно]бензойну кислоту; 1-[2-(4-гідроксифенокс)етил]-4-[(4-метилфеніл)метил]-4-піперидинол; 1-[4-(1H-імідазол-4-іл)-3-бутиніл]-4-(фенілметил)піперидин; 2-метил-6-(фенілетиніл)піридин; 3-(фосфонометил)-L-фенілаланін і 3,6,7-тетрагідро-2,3-діоксо-N-феніл-1H,5H-піrido[1,2,3-de]хіноксалін-5-ацетамід, або сполуки, описані у патентах США №6071966, 6034134 і 5061703.

Кардіогенний шок

Кардіогенний шок (CS) є основною причиною смерті серед пацієнтів з гострим інфарктом міокарда, який поєднується з рівнями, що зросли, NO і цитокінів зони запалення. Високі рівні NO і пероксинітриту здійснюють ряд дій, включаючи пряме інгібування здатності до скорочення серцевого м'язу, придушення мітохондріального дихання у міокарді, зміну метаболізму глюкози, зменшення реактивності відносно катахоламіну та індукцію системної вазодилатації (Hochman, *Circulation*, 107: 2998, 2003). При клінічному дослідженні 11 хворих з хронічним шоком введення інгібітору NOS L-NMMA привело до підвищення діурезу і кров'яного тиску і коефіцієнту виживання 72% до 30 днів (Cotter et al., *Circulation*, 101: 1258-1361, 2000).

Повідомляється, що у випробуванні методом сліпого відбору 30 пацієнтів L-NAME знижує смертність серед пацієнтів з 67% до 27% (Cotter et al., *Eur. Heart J*, 24(14): 1287-95, 2003). Подібним чином, введення сполуки за винаходом, або окремо, або у поєднанні з іншим терапевтичним засобом, можна застосовувати для лікування кардіогенного шоку.

Тривога і депресія

Нещодавні дослідження на щурах і мишах у випробуванні при посиленому запамороченні (FST) показують, що інгібітори NOS мають антидепресантну активність для мишей (Harkin et al., *Eur. J. Pharm.*, 372: 207-213, 1999), і що їх дія опосередковується по серотонінзалежному механізму (Harkin et al., *Neuropharmacology*, 44(5): 616-623, 1993). 7-NI показує анкіолітичну активність у випробуванні на щурах з додаванням лабіринту (Yildiz et al., *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 65: 199-202, 2000), у той час як селективний інгібітор nNOS TRIM ефективний як на моделі FST, так і у випробуванні на депресію і тривогу у компартменті з чергуванням світло-темрява (Volke et al., *Behavioral Brain Research*, 140(1-2): 141-7, 2003). Введення сполуки за винаходом ураженому індивідууму, або окремо, або у поєднанні з іншим терапевтичним засобом, таким як, наприклад, антидепресант, можна застосовувати для лікування тривоги або депресії.

Гіперактивність з дефіцитом уваги

Невибірنا увага (NSA) до оточуючих подразників у щурів зі спонтанною гіпертензією (SHR) і низькою збудливістю Naples (NHE) використовують як тваринну модель гіперактивності з дефіцитом уваги (ADHD) (Aspide et al., *Behav. Brain Res.*, 95(1): 23-33, 1998). Такі генетично змінені тварини показують прискорені епізоди підйому на задні лапи, які мають коротшу тривалість, ніж та, що спостерігається у здорових тварин. Однократна ін'єкція L-NAME при 10 мг/кг продукує збільшення тривалості стояння на задніх лапах. Подібним чином з використанням нейронно більш селективного 7-NINA спостерігали збільшення тривалості стояння на задніх лапах після швидкого введення (внутрішньочеревинно), у той час як повільне вивільнення однократної дози або повільне вивільнення декількох доз (підшкірно, у ДМСО) приводить до протилежного ефекту. Таким чином, введення сполуки за винаходом можна застосовувати для лікування ADHD.

Психоз

Фенциклідін (PCP) є неконкуруючим блокаторм каналів NMDA, що викликає поведінкову побічну дію у людей і свавців, яка співпадає з тією, що спостерігається у хворих з психозом. На двох тваринних моделях психозу селективний інгібітор nNOS AR-R17477 протидіє викликаній PCP гіперлокомоції і викликаному PCP недоліку передімпульсного інгібування звукової реакції переляку (Johansson et al., *Pharmacol. Toxicol.*, 84(5): 226-33, 1999). Такі результати припускають залучення nNOS до психозу. Тому введення сполуки за винаходом ураженому індивідууму можна застосовувати для лікування такого захворювання або споріднених захворювань або розладів.

Травма голови

Механізм неврологічного ушкодження у пацієнтів з травмою голови порівняний з ударом і пов'язаний з екситотоксичним надходженням кальцію при надлишковому вивільненні глутамату, окиснювальним стресом і утворенням вільних радикалів при мітохондріальній дисфункції і запаленні (Drug & Market Development, 9(3): 60-63, 1998). Тварини, оброблені інгібіторами синтази оксиду азоту, такими як 7-NI і 3-бром-7-нітроіндазол, показують поліпшення у неврологічних недоліках після експериментального травматичного ушкодження головного мозку (TBI) (Mesenge et al., J. Neurotrauma, 13: 209-14, 1996). Введення сполуки за винаходом ураженому індивідууму також можна застосовувати для лікування неврологічного ушкодження при ушкодженнях при травмі голови.

Гіпотермічна зупинка серця

Гіпотермічна зупинка серця (HCA) є методом, використовуваним для захисту від ішемічного ушкодження під час операції на серці, коли головний мозок чутливий до ушкодження під час переривання кровотоку. Різні нейрозахисні засоби використовують як допоміжні засоби під час HCA, і прогнозується, що зниження продукування оксиду азоту під час HCA приведе до поліпшень у неврологічній функції. Це ґрунтується на попередніх дослідженнях, які показали, що глутаматна екситотоксичність відіграє роль у викликаному HCA неврологічному ушкодженні (Redmond et al., J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 107: 776-87, 1994; Redmond et al., Ann. Thorac. Surg., 59: 579-84, 1995), і що NO опосередковує глутаматну екситотоксичність (Dawson and Snyder, J. Neurosci., 14: 5147-59, 1994). При дослідженні 32 собак, які піддаються 2 годинній HCA при 18°C, показано, що нейронний інгібітор NOS зменшує продукування NO у корі, значно знижує некроз нейронів і приводить до чудової неврологічної функції відносно контролю (Tseng et al., Ann. Thorac. Surg., 67: 65-71, 1999). Введення сполуки за винаходом також можна застосовувати для захисту пацієнтів від ішемічного ушкодження під час операції на серці.

Нейротоксичність і нейродегенеративні захворювання

Виявляється, що мітохондріальна дисфункція, глутаматна екситотоксичність і окиснювальне ушкодження, викликане вільними радикалами, лежать в основі патогенезу багатьох нейродегенеративних захворювань, включаючи бічний аміотрофічний склероз (ALS), хворобу Паркінсона (PD), хворобу Альцгеймера (AD) і хворобу Гентінгтона (HD) (Schultz et al., Mol. Cell. Biochem., 174(1-2): 193-197, 1997; Beal, Ann. Neurol., 38: 357-366, 1995), і NO є основним медіатором у таких механізмах. Наприклад, показано Dawson et al., PNAS, 88(14): 6368-6371, 1991, що інгібітори NOS, подібні до 7-NI і L-NAME, запобігають нейротоксичності, що виявляється N-метил-D-аспаратом і спорідненими збуджувальними амінокислотами.

(a) Хвороба Паркінсона

Дослідження також показали, що NO відіграє важливу роль у нейротоксичності 1-метил-4-феніл-1,2,3,6-тетрагідропіридину (MPTP), звичайно використовуваної тваринної моделі хвороби Паркінсона (Matthews et al., Neurobiology of Disease, 4: 114-

121, 1997). MPTP перетворюється в MPP+ MAO-B і швидко передається переносником дофаміну у мітохондрії дофамінвмісних нейронів з подальшою активацією nNOS, що приводить до загибелі нейронів. Мутантні миші, які втратили ген nNOS, але не ген eNOS, мають менше ушкоджень у чорній речовині після ін'єкції MPP+ у смугасте тіло. У дослідженнях на приматах 7-NI проявляє глибоку нейрозахисну дію і дію проти паркінсонізму після стимулювання MPTP (Hantraye et al., Nature Med., 2: 1017-1021, 1996), як неспецифічний інгібітор L-NAME (T.S. Smith et al., Neuroreport., 1994, 5, 2598-2600).

(b) Хвороба Альцгеймера (AD)

Патологія AD асоціюється з β -амілоїдними бляшками, інфільтрованими активованими мікрогліями і астроцитами. Коли культивовані щурячі мікроглії піддають дії бета-амілоїду, є помітне вивільнення мікрогліями оксиду азоту, особливо, у присутності гамма-інтерферону (Goodwin et al., Brain Research, 692(1-2): 207-14, 1995). У кортикальних нейронних культурах обробка інгібіторами синтази оксиду азоту забезпечує нейрозахист проти токсичності, виявленої бета-амілоїдом людини (Resink et al., Neurosci. Abstr., 21: 1010, 1995). Відповідно до глутаматної гіпотези екситотоксичності, при нейродегенеративних розладах слабкий антагоніст NMDA амантадин зміцнює надію на життя у хворих PD (Uitti et al., Neurologie, 46(6): 1551-6, 1996). У попередньому дослідженні з контролем плацебо пацієнтів з васкулярною деменцією або деменцією за типом Альцгеймера, антагоніст NMDA мемантин асоціювався з поліпшеними клінічними глобальними спостереженнями зміни і шкали оцінки поведінки для показників у хворих літнього і старечого віку (Winblad and Poritis, Int. J. Geriatr. Psychiatry, 14: 135-46, 1999).

(c) Бічний аміотрофічний склероз

Бічний аміотрофічний склероз (ALS) є смертельним нейродегенеративним захворюванням, що характеризується селективною загибеллю рухових нейронів. Накопичені дані припускають, що патогенез ALS являє собою недостатній кліренс глутамату через переносник глутамату, і специфічний розподіл рецепторів AMPA, проникних для Ca^{2+} , у спинномозкових рухових нейронах вказує на викликану глутаматом нейротоксичність. Підвищена імунореактивність nNOS виявляється у клітинах спинного мозку (Sasaki et al., Acta Neuropathol. (Berl), 101(4): 351-7, 2001) і гліальних клітинах (Anneser et al., Exp. Neurol., 171(2): 418-21, 2001) хворих ALS, що залучає NO як важливий фактор у патогенез ALS.

(d) Хвороба Гентінгтона

Патогенез хвороби Гентінгтона (HD), що з'являється при мутації у білку Htt, пов'язують з екситотоксичністю, окиснювальним стресом і апоптозом, при яких завжди чітку роль відіграє надлишковий NO (Peterson et al., Exp. Neurol., 157: 1-18, 1999). Окиснювальне ушкодження є одним з основних наслідків дефектів в енергетичному метаболізмі і є присутнім у моделях HD після ін'єкції екситотоксинів і мітохондріальних інгібіторів (A. Petersen et al., Exp. Neurol., 157: 1-18, 1999). Така мітохондріальна дисфункція асоціюється з селективною і прогресуючою втратою нейронів при HD

(Brown et al., *Ann. Neurol.*, 41: 646-653, 1997). NO може безпосередньо погіршити комплекс IV ланцюга мітохондріального дихання (Calabrese et al., *Neurochem. Res.*, 25: 1215-41, 2000). Виявляється, що виступаючі нейрони стріарного середовища є основною мішенню для генерації рухової дисфункції при HD. Гіперфосфорилювання і активація рецепторів NMDA таких нейронів, ймовірно, бере участь у генерації рухової дисфункції. Клінічно показано, що антагоніст NMDA амантадин поліпшує хореоподібну дискінезію при HD (Verhagen Metman et al., *Neurology*, 59: 694-699, 2002). З урахуванням ролі nNOS в опосередкованій NMDA нейротоксичності, очікується, що інгібітори nNOS, особливо, змішані інгібітори nNOS/NMDA, або комбінації лікарських засобів з активністю проти nNOS і NMDA, також будуть застосовуватися при зменшенні інтенсивності дії і розвитку HD. Наприклад, попередня обробка щурів 7-нітроіндазолом зменшує стріарні ушкодження, що виявляються стереотаксичними ін'єкціями малонату, ушкодження, що приводить до стану, подібного до хвороби Гентінгтона (Hobbs et al., *Ann. Rev. Pharm. Tox.*, 39: 191-220, 1999). На трансгенній мишачій R6/1 моделі HD, що експресує людський мутований екзоні htt, повтор 116 CAG, миші у віці 11, 19 і 35 тижнів показують прогресуючий ріст перокиснення ліпідів з нормальними рівнями супероксиддисмутази (SOD) у мишей в 11 тижнів, подібними до рівнів у мишей дикого типу (WT); максимальний рівень у 19 тижнів вище рівня, що спостерігається у мишей дикого типу, і відповідає ранній фазі розвитку захворювання; і, нарешті, рівні, що знижуються, у 35 тижнів нижче рівнів, що спостерігаються у мишей дикого типу (Perez-Sevriano et al., *Brain Res.*, 951: 36-42, 2002). Зростання активності SOD відносять до компенсаторного нейрозахисного механізму зі зниженими рівнями у 35 тижнів, що відповідають недостатньому захисному механізму. Супутні з рівнями SOD рівні кальційзалежної NOS були однаковими для 11-тижневих мишей як WT, так і R6/1, але істотно підвищувалися у 19 тижнів і падали у 35 тижнів у порівнянні з контрольними мишами WT. Рівні експресії nNOS також істотно зростали у порівнянні з контролем у 19 тижнів, але істотно падали у порівнянні з контролем у 35 тижнів. Не спостерігали істотних розбіжностей у рівнях експресії eNOS, і неможливо було виявити білок iNOS під час розвитку хвороби. Прогресуюча експресія фенотипу захворювання, виміряна за втраченою масою, поведженням, підгортанням лап і горизонтальним і вертикальним переміщенням, узгоджується зі змінами активності NOS і експресією nNOS. Нарешті, дія введення L-NAME як трансгенним мишам R6/2 с HD, так і мишам WT, показала поліпшені рівні відносно поведження підгортання лап при дозі 10 мг/кг - подібно до контролю, що погіршується при найвищій дозі 500 мг/кг (Deckel et al., *Brain Res.*, 919(1): 70-81, 2001). Поліпшення у зростанні маси у мишей HD також істотне при дозі 10 мг/кг, але падає у порівнянні з контролем при високих рівнях доз L-NAME. Такі результати показують, що введення відповідної дози інгібітору NOS, такого як, наприклад, сполука за винаходом, може бути сприятливим при лікуванні HD.

(е) Розсіяний склероз (MS)

MS є демієлінізуючим захворюванням ЦНС за участю цитокінів та інших медіаторів запалення. Багато досліджень припускають, що NO і його реакційноздатне похідне пероксинітрит залучене до патогенезу MS (Acar et al., *J. NeuroL.*, 250(5): 588-92, 2003; Calabrese et al., *Neurochem. Res.*, 28(9): 1321-8, 2003). При експериментальних аутоімунних енцефаломієлітах (EAE) - моделі MS рівні nNOS дещо підвищені у спинному мозку щурів з EAE, і обробка 7-нітроіндазолом приводить до істотної затримки паралічу при EAE (Shin, *J. Vet. Sci.*, 2(3): 195-9, 2001).

(ф) Нейротоксичність, викликана метамфетаміном

Метамфетамін нейротоксичний за рахунок руйнування дофамінових нервових закінчень *in vivo*. Показано, що нейротоксичність, викликану метамфетаміном, можна ослабити обробкою інгібіторами NOS *in vitro* (Sheng et al., *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 801: 174-186, 1996) та *in vivo* на тваринних моделях (Itzhak et al., *Neuroreport.*, 11(13): 2943-6, 2000). Подібним чином, селективний інгібітор nNOS AR-17477AR, введений мишам у дозі 5 мг/кг, підшкірно, здатний запобігти втраті нейрофіламентного білка NF68, що викликається метамфетаміном, у головному мозку мишей і запобігти втраті стріарного дофаміну і гомованілінової кислоти (HVA) (Sanchez et al., *J. Neurochem.*, 85(2): 515-524, 2003).

Введення сполуки за винаходом, або окремо, або у поєднанні з іншим терапевтичним засобом, таким як, наприклад, антагоніст NMDA, можна застосовувати для захисту або лікування будь-якого з нейродегенеративних захворювань, описаних у даному описі. Крім того, сполуки за винаходом можна випробовувати у стандартних аналізах, використовуваних для оцінки нейрозахисту (див., наприклад, *Am. J. Physiol.*, 268: R286, 1995).

Залежність від хімічних речовин і лікарських адикції (тобто, залежність від лікарських засобів, алкоголю і нікотину)

Ключовою стадією у процесі викликаного лікарськими засобами користі і залежності є регуляція вивільнення дофаміну з мезолімбічних дофамінергічних нейронів. Постійне застосування кокаїну змінює експресію ключового білка, що регулює синаптичний рівень дофаміну - переносника дофаміну (DAT).

(а) Кокаїнова адикція

Дослідження показали, що тварини надійно вводять самостійно стимулятори внутрішньовенно, і що дофамін є критичним у посиленні їх дії. Нещодавно показано, що NO-вмісні нейрони співлокалізуються з дофаміном у ділянках смугастого тіла і у вентральній тегументальній області, і що NO може модулювати викликане стимулятором вивільнення дофаміну (DA). Введення антагоністів дофамінових рецепторів D1 знижує рівні верхнього забарвлювання NADPH-діафори - маркера активності NOS, у той час як антагоністи D2 викликають протилежний ефект. L-Аргінін - субстрат NOS також є сильним модулятором вивільнення DA. Також багато агентів, які генерують NO, підвищують відтік DA або інгібують повторне поглинання як *in vitro*, так і *in vivo*. Показано, що L-NAME істот-

но змінює поповнення кокаїну за рахунок зменшення кількості самостійного введення і підвищення міжреакційного часу між послідовними ін'єкціями кокаїну (Pudlak and Bozarth, Soc. Neurosci. Abs., 22: 703, 1996). Це показує, що інгібування NOS можна застосовувати при лікуванні кокаїнової адикції.

(b) Викликана морфіном/опіоїдами переносимість і симптоми синдрому скасування

Є багато свідчень, що підтверджують роль шляхів як NMDA, так і NO в опіоїдній залежності у дорослих тварин і дитинчат. У дорослих або новонароджених гризунів, які одержували ін'єкції сульфату морфіну, розвивається поведінковий синдром скасування після преципітації нальтрексоном. Симптоми синдрому скасування після ініціації нальтрексоном можна ослабити введенням інгібіторів NOS, таких як 7-NI або L-NAME (Zhu and Barr, Psychopharmacology, 150(3): 325-336, 2000). У спорідненому дослідженні показано, що більш селективний інгібітор nNOS 7-NI сильніше ослаблює викликані морфіном симптоми синдрому скасування, включаючи жування, слиновиділення або генітальні ефекти, ніж менш селективні сполуки (Vaupel et al., Psychopharmacology (Berl), 118(4): 361-8, 1995).

(c) Переносимість і залежність від етанолу

Серед факторів, які впливають на алкогольну залежність, переносимість дій етанолу є важливим компонентом, оскільки вона сприяє надмірному споживанню алкогольних напоїв (Lê and Kiianmaa, Psychopharmacology (Berl), 94: 479-483, 1988). У дослідженні на щурах переносимість дії етанолу на неузгодженість рухів і гіпотермію розвивається швидко і може бути блокована і.c.v введенням 7-NI без зміни церебральних концентрацій етанолу (Wazlawik and Morato, Brain Res. Bull., 57(2): 165-70, 2002). В інших дослідженнях інгібування NOS L-NAME (Rezvani et al., Pharmacol. Biochem. Behav., 50: 265-270, 1995) або і.c.v ін'єкцією антисмыслові nNOS (Naassila et al., Pharmacol. Biochem. Behav., 67: 629-36, 2000) зменшувало споживання етанолу такими тваринами.

Введення сполуки за винаходом, або окремо, або у поєднанні з іншим лікувальним засобом, таким як, наприклад, антагоніст NMDA, можна застосовувати для лікування залежності від хімічних речовин і лікарських адикцій.

Епілепсія

Спільне введення 7-NI з деякими протисудомними засобами, такими як карбамазепін, показує синергічну захисну дію проти збуджених мигдалинами (amygdala-kindled) нападів у щурів при концентраціях, які не змінюють діяльність круглих паличок (roto-rod) (Borowicz et al., Epilepsia, 41(9): 112-8, 2000). Таким чином, інгібітор NOS, такий як, наприклад, сполука за винаходом, або окремо, або у поєднанні з іншим лікувальним засобом, таким як, наприклад, антиепілептичний засіб, можна застосовувати для лікування епілепсії або подібного розладу. Приклади антиепілептичних засобів, які можна застосовувати у поєднанні за винаходом, включають карбамазепін, габапентин, ламотригін, окскарбазепін, фенілоїн, топірамат і вальпроат.

Діабетична нефропатія

Виділення з сечею побічних продуктів NO підвищується у щурів з діабетом після обробки стрептозотоцином, і посилений синтез NO наводить на думку про його залучення до гломерулярної гіперфільтрації при діабеті. Нейронна ізоформа nNOS експресується у петлі Henle і мускула дена нирки, і інгібування такої ізоформи з використанням 7-NI зменшує гломерулярну фільтрацію без впливу на нирковий артеріолярний тиск або нирковий кровотік (Sigmon et al., Gen. Pharmacol., 34(2): 95-100, 2000). Як неселективний інгібітор NOS L-NAME, так і селективний інгібітор nNOS 7-NI нормалізує ниркову гіперфільтрацію у тварин з діабетом (Ito et al., J. Lab. Clin. Med., 138(3): 177-185, 2001). Тому введення сполуки за винаходом можна застосовувати для лікування діабетичної нефропатії.

Комбіновані композиції і їх застосування

Крім композицій, описаних вище, одну або декілька сполук за винаходом можна використовувати у поєднаннях з іншими лікувальними засобами. Наприклад, одну або декілька сполук за винаходом можна поєднати з іншим інгібітором NOS. Приклади інгібіторів, застосованих для такої мети, включають, без обмеження, інгібітори, описані у патенті США № 6235747, заявках на патент США, реєстраційні номери 09/127158, 09/325480, 09/403177, 09/802086, 09/826132, 09/740385, 09/381887, 10/476958, 10/483140, 10/484960, 10/678369, 10/819853, 10/938891; у публікаціях заявок, поданих у Міжнародне патентне відомство, №№ WO 97/36871, WO 98/24766, WO 98/34919, WO 99/10339, WO 99/11620 і WO 99/62883.

В іншому прикладі одну або декілька сполук за винаходом можна поєднати з антиаритмічним засобом. Приклади антиаритмічних засобів включають, без обмеження, лідокаїн і міксилетин.

Агоністи GABA-B, агоністи альфа-2-адренергічних рецепторів, антагоністи холецистокініну, агоністи 5HT_{1B/1D} або антагоністи CGRP також можна використовувати у поєднанні з однією або декількома сполуками за винаходом. Необмежувальні приклади агоністів альфа-2-адренергічних рецепторів включають клонідин, дофексидин і пропаноліл. Необмежувальні приклади антагоністів холецистокініну включають L-365260, CI-988, LY262691, S0509 або засоби, описані у патенті США № 5618811. Необмежувальні приклади агоністів 5HT_{1B/1D}, які можна використовувати у поєднанні зі сполукою за винаходом, включають дигідроерготамін, елетриптан, фловатриптан, ризатриптан, суматриптан або золмітриптан. Необмежувальні приклади антагоністів CGRP, які можна використовувати у поєднанні зі сполукою за винаходом, включають аналоги хініну, описані у публікації WO9709046, непептидні антагоністи, описані у публікаціях №№ WO0132648, WO0132649, WO9811128, WO9809630, WO9856779, WO0018764, або інші антагоністи, такі як SB-(+)-273779 або BIBN-4096BS.

Антагоністи речовини P, також відомі як антагоністи рецепторів NK₁, також застосовні у поєднанні з однією або декількома сполуками за винаходом. Приклади інгібіторів, застосованих для такої мети, включають, без обмеження, сполуки, описані у патентах США №№ 3862114, 3912711, 4472305, 4481139, 4680283, 4839465, 5102667, 5162339,

5164372, 5166136, 5232929, 5242944, 5300648, 5310743, 5338845, 5340822, 5378803, 5410019, 5411971, 5420297, 5422354, 5446052, 5451586, 5525712, 5527811, 5536737, 5541195, 5594022, 5561113, 5576317, 5604247, 5624950 і 5635510; публікаціях №№ WO 90/05525, WO 91/09844, WO 91/12266, WO 92/06079, WO 92/12151, WO 92/15585, WO 92/20661, WO 92/20676, WO 92/21677, WO 92/22569, WO 93/00330, WO 93/00331, WO 93/01159, WO 93/01160, WO 93/01165, WO 93/01169, WO 93/01170, WO 93/06099, WO 93/10073, WO 93/14084, WO 93/19064, WO 93/21155, WO 94/04496, WO 94/08997, WO 94/29309, WO 95/11895, WO 95/14017, WO 97/19942, WO 97/24356, WO 97/38692, WO 98/02158 і WO 98/07694; європейських патентних публікаціях №№ 284942, 327009, 333174, 336230, 360390, 394989, 428434, 429366, 443132, 446706, 484719, 499313, 512901, 512902, 514273, 514275, 515240, 520555, 522808, 528495, 532456 і 591040.

Придатні класи антидепресантів, які можна використовувати у поєднанні з однією або декількома сполуками за винаходом, включають, без обмеження, інгібітори повторного поглинання норепінефрину, селективні інгібітори повторного поглинання серотоніну (SSRI), селективні інгібітори повторного поглинання норадреналіну/норепінефрину (NARI), інгібітори моноаміноксидази (MAO), оборотні інгібітори моноаміноксидази (RIMA), подвійні інгібітори повторного поглинання серотоніну/норадреналіну (SNRI), антагоністи адренорецепторів, норадренергічні і специфічні серотонінергічні антидепресанти (NaSSA) і атипові антидепресанти.

Необмежувальні приклади інгібіторів повторного поглинання норепінефрину включають третинні трициклічні аміни і вторинні трициклічні аміни, такі як, наприклад, адиназолам, амінептин, амітриптилін, амоксапін, бутриптилін, кломіпрамін, демексиптілін, дезметиламітриптилін, дезипрамін, дибензепін, диметакрин, докsepін, дотіспін, фемоксетин, флуацизин, іміпрамін, іміпраміну оксид, іпріндол, лофепрамін, мапротилін, мелітрацен, метапрамін, норклоліпрамін, нортриптилін, ноксиптілін, опіпрамол, перлапін, пізотифен, пізотилін, пропізепін, протриптилін, хінупармін, тіанептин, триміпрамін, триміпрамінаміл-триптиліноксид і їх фармацевтично прийнятні солі.

Необмежувальні приклади інгібіторів повторного поглинання серотоніну включають, наприклад, флуоксетин, флувоксамін, пароксетин і сертралін і їх фармацевтично прийнятні солі.

Необмежувальні приклади інгібіторів повторного поглинання норадреналіну/норепінефрину включають, наприклад, атомоксетин, бупропіон, ребоксетин і томоксетин.

Необмежувальні приклади селективних інгібіторів моноаміноксидази включають, наприклад, ізокарбоксамід, фенезин, транілципромін і селегілін і їх фармацевтично прийнятні солі. Інші інгібітори моноаміноксидази, застосовні у поєднанні за винаходом, включають клоргілін, цимоксатон, бифлоксатон, брофаромін, базинаприн, BW-616U (Burroughs Wellcome), BW-1370U87 (Burroughs Wellcome), CS-722 (RS-722) (Sankyo), E-2011

(Eisai), гармін, гармалін, моклобемід, PharmaProjects 3975 (Hoechst), RO 41-1049 (Roche), RS-8359 (Sankyo), T-794 (Tanabe Seiyaku), толуксатон, K-Y 1349 (Kalir and Youdim), LY-51641 (Lilly), LY-121768 (Lilly), M&B 9303 (May & Baker), MDL 72394 (Marion Merrell), MDL 72392 (Marion Merrell), серклоремін і MO 1671 і їх фармацевтично прийнятні солі. Придатні зворотні інгібітори моноаміноксидази, які можна використовувати у даному винаході, включають, наприклад, моклобемід і його фармацевтично прийнятні солі.

Необмежувальні приклади подвійних блокаторів повторного поглинання серотоніну/норепінефрину включають, наприклад, дулоксетин, мілнаципран, міртазапін, нефазодон і венлафаксин.

Необмежувальні приклади інших антидепресантів, які можна використовувати у способі за даним винаходом, включають адиназолам, алапроклат, амінептин, поєднання амітриптилін/хлордіазепоксид, атипамезол, азамінасерин, базинаприн, бефуралін, біфемелан, бінодалін, біпенамол, брофаромін, кароксазон, церикламін, ціанопрамін, цимоксатон, циталопрам, клемепрол, кловоксамін, дазепініл, деанол, демексиптілін, дибензепін, дотіспін, дроксилопу, енефексин, естазолам, етоперидон, фенгабін, фезоламін, флуотрацен, ідазоксан, індалпін, інделоксазин, левопротилін, літоксетин, медифоксамін, метраліндол, міансерин, пінаприн, монтирелін, небрацетам, нефопрам, ніаламід, номіфензин, норфлуоксетин, оротирелін, оксафлоран, піназепам, пірліндон, ритансерин, роліпрам, серклоремін, сепіптилін, сибутрамін, сульбутиамін, сульпірид, тенілоксазин, тозалінон, тимоліберин, тифлукарбін, тофенацин, тофізолам, толуксатон, вераліприд, вікалін, зимелідін і зометрапін і їх фармацевтично прийнятні солі, і траву маренка Сент-Джонса (St. John's wort) або *Hypericum perforatum* або їх екстракти.

В іншому прикладі можна використовувати опіоїди у поєднанні з однією або декількома сполуками за винаходом. Приклади опіоїдів, застосовних для такої мети, включають, без обмеження, алфентаніл, буторфанол, бупренорфін, декстроморамід, дезоцин, декстропропоксифен, кодеїн, дигідрокодеїн, дифеноксилат, еторфін, фентаніл, гідроксон, гідроморфон, кетобемідон, лоперамід, леворфанол, левометадон, меперидин, метазинол, метадон, морфін, морфін-6-глюкуронід, наббуфін, нлоксан, оксикодон, оксиморфон, пентазоцин, петидин, піритрамід, пропоксифен, реміфентаніл, сульфентаніл, тилідін і трамадол.

У ще одному прикладі у поєднанні з однією або декількома сполуками за винаходом можна використовувати протизапальні сполуки, такі як стероїдні засоби і нестероїдні протизапальні лікарські засоби (NSAID). Необмежувальні приклади стероїдних засобів включають преднізолон і кортизон. Необмежувальні приклади NSAID включають ацетамінофен, аспірин, целекоксиб, деракоксиб, диклофенак, дифлунізал, етензамід, етофенамат, еторикоксиб, фенпрофен, флуфенамову кислоту, флурбіпрофен, лоназолак, лорноксикам, ібупрофен, індометацин, ізоксикам, кебузон, кетопрофен, кеторолак, напроксен, набуметон, ніфлумову кислоту, суліндак, толметин, піроксикам, мефенофен

мову кислоти, мефенамову кислоту, мелоксикам, метамізол, мофебутазон, оксифенбутазон, парекоксиб, фенідин, фенілбутазон, пропациетамол, пропіфеназон, рофекоксиб, саліциламід, супрофен, тіапрофенову кислоту, теноксикам, вальдекоксиб, 4-(4-циклогексил-2-метилоксазол-5-іл)-2-фторбензолсульфонамід, M-[2-(циклогексилокси)-4-нітрофеніл]метансульфонамід, 2-(3,4-дифторфеніл)-4-(3-гідрокси-3-метилбутокси)-5-[4-(метилсульфоніл)феніл]-3(2H)-піридазинон і 2-(3,5-дифторфеніл)-3-[4-(метилсульфоніл)феніл]-2-циклопентен-1-он). Сполуки за винаходом також можна використовувати у поєднанні з ацетамінофеном.

Будь-яке з вказаних вище поєднань можна використовувати для лікування будь-якого відповідного захворювання, розладу або стану. Приклади застосувань поєднань сполуки за винаходом та іншого лікувального засобу описуються нижче.

Поєднання опіоїд-інгібітор NOS при хронічному невропатичному болю

Ушкодження нерва може привести до станів з аномальним болем, відомим як невропатичний біль. Деякі з клінічних симптомів включають тактильну алодинію (ноцицептивні реакції на звичайно нешкідливі механічні подразники), гіпералгезію (збільшена інтенсивність болю у відповідь на звичайні хворобливі подразники) і спонтанний біль. Лігування спинномозкових нервів (SNL) у щурів є тваринною моделлю невропатичного болю, що продукує спонтанний біль, алодинію і гіпералгезію, аналогічні клінічним симптомам, що спостерігаються у хворих людей (Kim and Chung, Pain, 50: 355-363, 1992; Seltzer, Neurosciences, 7: 211-219, 1995).

Невропатичний біль може бути, зокрема, нечутливим до лікування опіоїдами (Bendetti et al., Pain, 74: 205-211, 1998) і розглядається як відносно несприйнятливий до опіоїдних анальгетиків (MacFarlane et al., Pharmacol. Ther., 75: 1-19, 1997; Watson, Clin. J. Pain, 16: S49-S55, 2000). Хоча підвищенням дози можна подолати знижену ефективність опіоїдів, вона обмежується побічною дією, що посилюється, і толерантністю. Відомо, що введення морфіну активує систему NOS, що обмежує знеболюючу дію такого лікарського засобу (Machelska et al., NeuroReport, 8: 2743-2747, 1997; Wong et al., Br. J. Anaesth., 85: 587, 2000; Xiangqi and Clark, Mol. Brain. Res., 95: 96-102, 2001). Однак, показано, що комбіноване системне введення морфіну і L-NAME може ослабити механічну і холодову алодинію при субпорогових дозах, при яких жодний з лікарських засобів, які вводять окремо, не був ефективним (Ulugol et al., Neurosci. Res. Com., 30(3): 143-153, 2002). Виявляється, що дія L-NAME, що вводиться спільно, на знеболювання морфіном опосередковується nNOS, оскільки L-NAME втрачає свою здатність потенціювати знеболювання морфіном у мутантних мишей з відсутністю nNOS (Clark and Xiangqi, Mol. Brain. Res., 95: 96-102, 2001). Посилене знеболювання показане на моделях з посликуваннями хвостом і тиску на лапи з використанням спільного введення L-NAME або 7-NI з мю-, дельта- або каппа-селективним агоністом опіоїдів (Machelska et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 282: 977-984, 1997).

Хоча опіоїди є важливим терапевтичним засобом при лікуванні помірного-важкого болю, крім звичайної побічної дії, що обмежує їх застосовність, іноді виникає парадоксальна викликана опіоїдами гіпералгезія, що може фактично зробити пацієнтів більш чутливими до болю і потенційно підсилити у них біль (Angst and Clark, Anesthesiology, 2006, 104(3), 570-587; Chu et al., J. Pain, 2006, 7(1), 43-48). Розвиток толерантності і викликані опіоїдами гіпералгезії узгоджується з підвищеними рівнями продукування NO у головному мозку. Знижена анальгетична реакція на опіоїди виникає через апрегульовану анальгетичну реакцію, викликану NO (Heinzen and Pollack, Brain Res., 2004, 1023, 175-184).

Таким чином, поєднання інгібітору nNOS з опіоїдом (наприклад, поєднання, описані вище) може підсилити знеболювання опіоїдом при невропатичному болю і запобігти розвитку опіоїдної толерантності і викликані опіоїдами гіпералгезії.

Поєднання антидепресант-інгібітор NOS у випадку хронічного болю, головного болю і мігрені

Багато антидепресантів використовуються для лікування невропатичного болю (McQuay et al., Pain, 68: 217-227, 1996) і мігрені (Tomkins et al., Am. J. Med., 111: 54-63, 2001) і діють через серотонергічну або норадренергічну систему. NO служить у таких системах як нейромодулятор (Garthwaite and Boulton, Annu. Rev. Physiol., 57: 683, 1995). Показано, що 7-NI потенціює вивільнення норадреналіну (NA) агоністом нікотинацетилхолінових рецепторів DMPP через переносник NA (Kiss et al., Neuroscience Lett., 215: 115-118, 1996). Показано, що локальне введення антидепресантів, таких як пароксетин, тіанетин та іміпрамін, знижує рівні гіпокампного NO (Wegener et al., Brain Res., 959: 128-134, 2003). Можливо, що NO важливий у механізмі, через який антидепресанти ефективні для лікування болю і депресії, і що поєднання інгібітору NOS з антидепресантом, таке як, наприклад, поєднання, описані вище, буде давати кращі результати лікування.

Поєднання інгібітору NOS і агоніста 5HT_{1B/1D/1F} серотоніну або антагоніста CGRP при мігрені

Введення донора NO гліцерилтринітрату (GTN) викликає негайний головний біль у здорових індивідуумів і приводить до віддалених нападів мігрені у тих, хто страждає мігренню з прихованим періодом 4-6 годин (Iversen et al., Pain, 38: 17-24, 1989). У хворих з нападом мігрені рівні CGRP (пептид, споріднений з геном кальцитоніну) - сильного вазодилатора у сонній артерії корелюють з початком і абляцією нападу мігрені (Durham, Curr. Opin. Investig. Drugs, 5(7): 731-5, 2004). Лікарський засіб проти мігрені суматриптан з афінністю до рецепторів 5HT_{1B}, 5HT_{1D} і 5HT_{1F} ослаблює негайний головний біль, викликаний GTN, і паралельно стискає мозкову і позамозкову артерії (Iversen and Olesen, Cephalgia, 13(Suppl.13): 186, 1993). Лікарський засіб проти мігрені ризатриптан також знижує рівні CGRP у плазмі після ослаблення головного болю при мігрені (Stepien et al., Neurochir. Pol., 37(5): 1013-23, 2003). Тому як NO, так і CGRP зв'язують з причиною мігрені. Показано, що агоністи 5HT_{1B/1D} серотоніну блокують передачу сигналу NO, викликану рецепторами

NMDA, у зрізах кори головного мозку (Strosznajder et al., Cephalalgia, 19(10): 859, 1999). Такі результати припускають, що поєднання сполуки за винаходом і селективного або неселективного агоніста 5HT_{1B/1D/1F} або антагоніста CGRP, такі як поєднання, описані вище, могли б застосовуватися для лікування мігрені.

Фармацевтичні композиції

Сполуки за винаходом, переважно, вводять до складу фармацевтичних композицій для введення людям у біологічно сумісній формі, що підходить для введення *in vivo*. Відповідно, в іншому аспекті даний винахід стосується фармацевтичної композиції, що містить сполуку за винаходом у суміші з придатним розріджувачем або носієм.

Сполуки за винаходом можна використовувати у формі вільної основи, у формі солей, сольватів і у вигляді проліків. Всі форми входять в об'єм винаходу. Відповідно до способів винаходу описані сполуки, їх солі, сольвати або проліки можна вводити пацієнту у різних формах в залежності від вибраного способу введення, що буде зрозуміло фахівцям у даній галузі техніки. Сполуки за винаходом можна вводити, наприклад, пероральним, парентеральним, трансбукальним, сублінгвальним, назальним, ректальним способом введення, у формі петча, насоса або трансдермальним способом введення, і фармацевтичні композиції одержують відповідним чином. Парентеральне введення включає внутрішньовенний, внутрішньочеревинний, підшкірний, внутрішньом'язовий, трансепітеліальний, назальний, внутрішньолегевий, інтратекальний, ректальний і місцевий способи введення. Парентеральне введення може являти собою безперервну інфузію протягом вибраного періоду часу.

Сполуку за винаходом можна вводити перорально, наприклад, з інертним розріджувачем або з засвоюваним їстівним носієм, або її можна ввести у тверді або м'які оболонкові желатинові капсули або спресувати у таблетки, або її можна включити безпосередньо у продукт харчування. Для перорального введення для лікування сполуку за винаходом можна включити разом з наповнювачем і використовувати у формі таблеток, що приймаються всередину, таблеток для повільного розчинення у щільній кишені, пастилок, капсул, еліксирів, суспензій, сиропів, облаток і т.п.

Сполуку за винаходом також можна вводити парентерально. Розчини сполуки за винаходом можна одержати у воді, придатним чином змішаній з поверхнево-активною речовиною, такою як гідроксипропілцелюлоза. Дисперсії також можна одержати у гліцерині, рідких поліетиленгліколях, ДМСО і їх сумішах зі спиртом або без нього і у маслах. У звичайних умовах зберігання і застосування такі препарати можуть містити консервант для запобігання росту мікроорганізмів. Звичайні процедури та інгредієнти для вибору і одержання придатних композицій описані, наприклад, у Remington's Pharmaceutical Sciences (2003 - 20th edition), і у фармакопеї Сполучених Штатів: The National Formulary (USP 24 NF19), опубліковано у 1999 р.

Фармацевтичні форми, придатні для застосування як ін'єкції, включають стерильні водні розчини або дисперсії і стерильні порошки для одер-

жання ін'єктованих стерильних розчинів або дисперсій для негайного прийому. У всіх випадках форма повинна бути стерильною і повинна бути рідкою настільки, щоб її можна було легко ввести шприцом.

Композиції для назального введення звичайно можуть бути одержані у формі аерозолів, крапель, гелів і порошоків. Аерозольні композиції типово включають розчин або тонку суспензію активної речовини у фізіологічно прийнятному водному або неводному розчиннику і, як правило, представлені у кількостях для однократної або багаторазової доз у стерильній формі у герметично закритому контейнері, що може приймати форму картриджа або форму для повторного заповнення для застосування з розпилювальним пристроєм. З іншого боку, герметичний контейнер може являти собою розподільний пристрій для однократного застосування, такий як одноступінчастий назальний інгалятор, або аерозольний дозатор, обладнаний мірним клапаном, що призначений для видалення після застосування. Коли лікарська форма містить аерозольний дозатор, вона буде містити пропелент, що може являти собою стиснений газ, такий як стиснене повітря, або органічний пропелент, такий як фторхлорвмісний вуглеводень. Аерозольні лікарські форми також можуть приймати форму насоса-розпилювача.

Композиції, придатні для трансбукального або сублінгвального введення, включають таблетки, коржі і пастилки, де активний інгредієнт входить у композицію з носієм, таким як цукор, аравійська камедь, трагакант або желатин і гліцерин. Композиції для ректального введення, як правило, знаходяться у формі супозиторіїв, що містять звичайну основу для супозиторіїв, таку як олія какао.

Сполуки за винаходом можна вводити тварині окремо або у поєднанні з фармацевтично прийнятними носіями, зазначеними вище, частка яких визначається розчинністю і хімічною природою сполуки, вибраним способом введення і звичайною фармацевтичною практикою.

Дозування сполук за винаходом і/або композицій, що містять сполуку за винаходом, може змінюватися в залежності від багатьох факторів, таких як фармакодинамічні властивості сполуки, спосіб введення, вік, стан здоров'я і маса тіла реципієнта, характер і ступінь тяжкості симптомів, частота лікування і тип супутнього лікування, якщо воно застосовується, і швидкості кліренсу сполуки у тварини, яку лікують. Фахівець у даній галузі техніки може визначити відповідне дозування на підставі вказаних вище факторів. Сполуки за винаходом можна вводити спочатку у придатному дозуванні, яке можна регулювати за необхідності, в залежності від клінічної реакції. Як правило, задовільні результати можна одержати, коли сполуки за винаходом вводять людині у добовому дозуванні від 0,05 мг до 3000 мг (визначеному у твердій формі). Переважна доза знаходиться в інтервалі 0,05-500 мг/кг, більш переважно, 0,5-50 мг/кг.

Сполуку за винаходом можна використовувати окремо або у поєднанні з іншими засобами, що володіють активністю проти NOS, або у поєднанні з іншими типами лікування (які можуть або не можуть інгібувати NOS) для лікування, попередження

і/або ослаблення небезпеки удару, невропатичного болю або болю при мігрені або інших розладах, при яких сприятливе інгібування NOS. У комбінованих способах лікування дозування однієї або декількох лікувальних сполук можуть бути знижені у порівнянні зі стандартними дозуваннями, коли вони вводяться окремо. У такому випадку дозування об'єднаних сполук повинні забезпечувати лікувальну дію.

Крім вказаних вище лікувальних застосувань сполуку за винаходом також можна використовувати у діагностичних аналізах, скринінг-аналізах і як дослідницький інструмент.

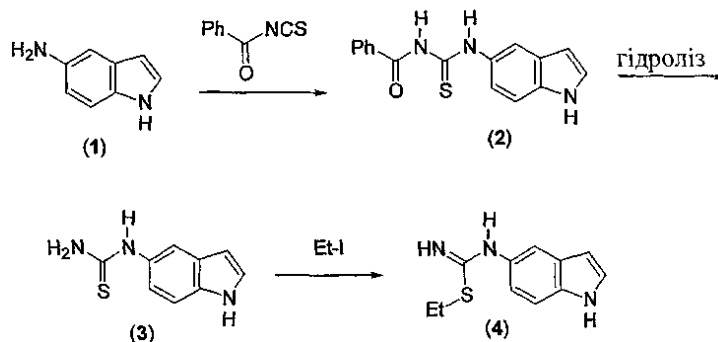
У діагностичних аналізах сполуку за винаходом можна застосовувати для ідентифікації або детекції активності NOS. Для такого застосування сполуку можна позначити радіоактивною міткою (як описано у даному описі) і ввести у контакт з

популяцією клітин організму. Присутність радіоактивної мітки у клітинах може вказувати на активність NOS.

У скринінг-аналізах сполуку за винаходом можна використовувати для ідентифікації інших сполук, які інгібують NOS, наприклад, вперше одержаних лікарських засобів. Як дослідницькі інструменти сполуки за винаходом можна використовувати у ферментних аналізах і аналізах для дослідження локалізації активності NOS. Таку інформацію можна використовувати, наприклад, для діагностики або моніторингу стану або розвитку захворювання. У таких аналізах сполуку за винаходом також можна помітити радіоактивною міткою.

Наведені далі приклади, що не є обмежувальними, пояснюють даний винахід.

Приклад 1. Одержання сполуки 4



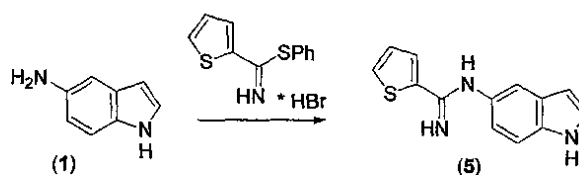
(а) Одержання сполуки 2. 1Н-Індоп-5-іламін (сполука 1, 100 мг, 0,757 ммоль) розчиняють у безводному тетрагідрофурани (4,5 мл) у невеликій колбі, яку продувають аргонном. Додають по краплях бензоїлізотіоціанат (123 мг, 0,757 ммоль), і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі в атмосфері аргону протягом 60 годин. Додають силікагель з функціональною 3-(діетилентриаміно)пропільною групою (0,5 г), суміш перемішують ще протягом 30 хвилин, і суміш фільтрують з використанням як елюенту суміші етилацетат/гексан, 3:7. Продукт реакції (сполука 2, 90 мг, вихід 40,3%) одержують очищенням колонковою хроматографією на силікагелі (30% етил ацетату/гексан). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 6,59 (с, 1Н), 7,25-7,26 (м, 2Н), 7,51 (с, 1Н), 7,54-7,66 (м, 3Н), 7,93 (м, 3Н), 8,32 (ушир. с, 1Н), 9,15 (с, 1Н), 12,50 (с, 1Н).

(б) Одержання сполуки 3. 1-Бензоїл-3-(1Н-індоп-5-іл)тіосечовину (сполука 2, 90 мг, 0,305 ммоль) розчиняють у безводному тетрагідрофурани (5 мл) у невеликій колбі, яку продувають ар-

гонном. Реакційну посудину обладнують зворотним холодильником і поміщують на масляну баню, попередньо нагріту до 60°C. Додають водний 2 М розчин гідроксиду натрію (0,6 мл), і реакційну суміш перемішують при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 4 годин. Обробка дає сполуку 3 (22 мг, вихід 38,0%).

(с) Одержання сполуки 3. (1Н-Індоп-5-іл)тіосечовину (сполука 3, 22 мг, 0,116 ммоль) розчиняють у ДМФА (2,5 мл). Розчин перемішують в атмосфері аргону, додаючи по краплях етиліодид (18,1 мг, 0,116 ммоль). Додають карбонат калію (48,01 г, 0,347 ммоль), і реакційну суміш перемішують протягом 20 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш обробляють водою (5 мл) і дихлорметаном (20 мл), і переносять у ділильну лійку. Органічний шар сушать (MgSO_4), фільтрують і концентрують, і одержують сполуку 4.

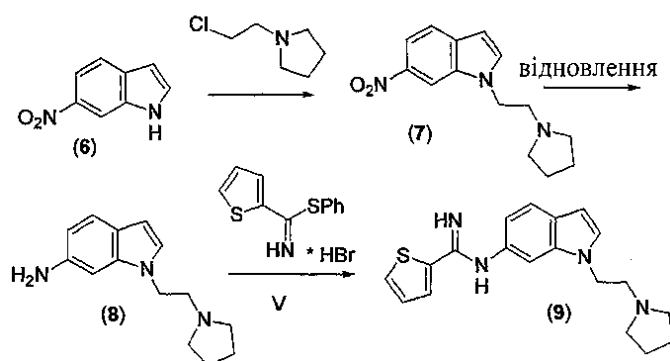
Приклад 2. Одержання сполуки 5



(а) Одержання сполуки 5. 1Н-Індол-5-іламін (сполука 1, 59 мг, 0,45 ммоль) і гідробромід фенілового ефіру тіофен-2-карбоксимідотіової кислоти (142,7 мг, 0,47 ммоль) розчиняють в абсолютному етанолі (2,0 мл) у сухій колбі, що продувають аргонном. Реакційну суміш перемішують в атмосфері аргону при температурі навколишнього середовища протягом 17 годин. Розчин розбавляють діетиловим ефіром (20 мл), що приводить до утворення жовтувато-коричневого осаду, який

збирають і промивають ефіром і сушать з відсмоктуванням, і одержують сполуку 5 у вигляді жовтувато-коричневої твердої речовини (121,4 мг, сіль НВr, вихід 84%). ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ : 10,9 (с, 1H, NH), 7,74 (д, 1H, $J=3,4$), 7,63 (д, 1H, $J=4,88$), 7,35 (д, 1H, $J=8,3$), 7,29 (с, 1H), 7,12 (т, 1H, $J=4,88$), 7,03 (с, 1H), 6,69 (д, 1H, $J=8,3$), 6,35 (ушир. с, 2H), 6,35 (с, 1H).

Приклад 3. Одержання сполуки 9



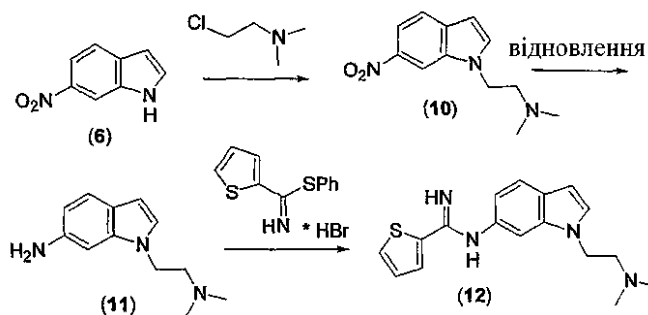
(а) Одержання сполуки 7. 6-Нітроіндол (сполука 6, 95 мг, 0,59 ммоль) і гідрохлорид 1-(2-хлоретил)піролідину (100 мг, 0,59 ммоль) розчиняють у ДМФА (3 мл) у колбі, яку продувають аргонном. Реакційну суміш поміщають на масляну баню, попередньо нагріту до 50°C , і перемішують в атмосфері аргону у присутності карбонату калію (244 мг, 1,77 ммоль) протягом 24 годин. Після охолодження реакційну посудину поміщають на льодяну баню, і реакційну суміш розбавляють сумішшю води з льодом (10 мл) і етилацетатом. Реакційну суміш переносять у ділильну ліжку, і органічний шар збирають. Органічний шар двічі промивають розсолон, і об'єднані промивні рідини повторно екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують, і одержують жовте масло. Продукт реакції розчиняють у метанолі (2 мл) і підкислюють 2 н HCl (15 мл) і потім фільтрують для видалення речовини, що не розчинилася. Реакційну суміш упарюють, і масло, що залишилося, поміщають у високий вакуум на ніч, і одержують жовту тверду речовину (сполука 7, 63 мг, вихід 41,2%). ^1H ЯМР (CDCl_3 ; вільна основа) δ : 8,37 (с, 1H), 8,02 (дд, 1H, $J=2,0, 8,5$), 7,64 (д, 1H, $J=8,5$), 7,46 (д, 1H, $J=3,2$), 6,59 (д, 1H, $J=3,2$), 4,34 (т, 2H, $J=6,9$), 2,92 (т, 2H, $J=6,9$), 2,56 (м, 4H), 1,82-1,74 (м, 4H); MS (APCI+) 260,0 ($M+1$).

(b) Одержання сполуки 8. 6-Нітро-1-(2-піролідин-1-ілетил)-1H-індол (сполука 7, 63 мг, 0,243 ммоль) поміщають у невелику колбу, яку продувають аргонном, обладнану зворотним холодильником і стрижнем для магнітної мішалки. Додають денатурований абсолютний етанол (5 мл), а потім гідрат хлориду олова(II) (202 мг, 1,07 ммоль). Розчин кип'ятять зі зворотним холодильником на масляній бані протягом 1 години. Після

охолодження суміш розбавляють етилацетатом (10 мл) і водним 3 М розчином гідроксиду натрію (3 мл). Реакційну суміш переносять у ділильну ліжку, і органічний шар ще двічі промивають водним 3 М розчином гідроксиду натрію і потім промивають розсолон. Об'єднані органічні екстракти сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують, і одержують коричневе масло. Продукт реакції очищують колонковою хроматографією на силікагелі (5% 2 М NH_3 у метанолі/95% дихлорметану), і одержують сполуку 8 у вигляді коричневого масла (51,6 мг, вихід 92,6%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 7,34 (д, 1H, $J=8,5$), 6,93 (д, 1H, $J=3,2$), 6,66 (с, 1H), 6,56 (дд, 1H, $J=8,5, 2,0$), 4,17 (т, 2H, $J=7,3$), 2,90 (т, 2H, $J=7,3$), 2,57 (м, 4H), 1,83-1,76 (м, 4H); MS (ESI+): 230 ($M+1$).

(b) Одержання сполуки 9. 1-(2-Піролідин-1-ілетил)-1H-індол-6-іл амін (сполука 8, 51,6 мг, 0,225 ммоль) і гідробромід фенілового ефіру тіофен-2-карбоксимідотіової кислоти (68 мг, 0,225 ммоль) розчиняють у метанолі (4 мл) у невеликій колбі, яку продувають аргонном. Реакційну суміш перемішують в атмосфері аргону протягом 21 години при температурі навколишнього середовища. Розчин упарюють, продукт реакції очищують колонковою хроматографією на силікагелі (5% 2 М NH_3 у метанолі/95% дихлорметану), і одержують сполуку 9 у вигляді коричневого масла (86 мг, вихід >100%, примітка - продукт гігроскопічний). ^1H ЯМР (CDCl_3 ; 200 МГц) δ : 7,57 (д, 1H, $J=8,5$), 7,43-7,40 (м, 2H), 7,09-7,05 (м, 2H), 6,99 (с, 1H), 6,78 (дд, 1H, $J=1,6, 8,1$), 6,44 (д, 1H, $J=3,2$), 4,88 (ушир. с, 2H, NH2), 4,22 (т, 2H, $J=7,7$), 2,87 (т, 2H, $J=7,7$), 2,55 (ушир. с, 4H), 1,78 (м, 4H).

Приклад 4. Одержання сполуки 12



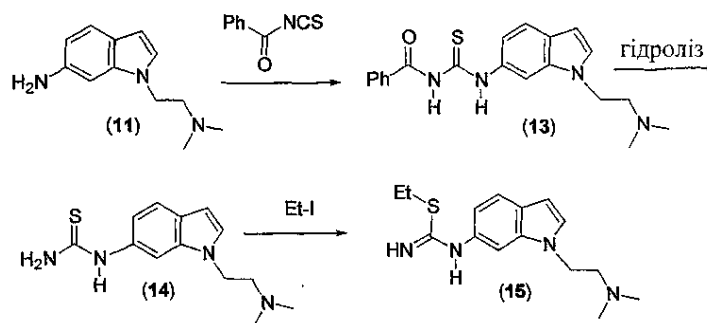
(а) Одержання сполуки 10. 6-Нітроіндол (сполука 6, 315,3 мг, 1,94 ммоль), карбонат калію (804 мг, 5,82 ммоль) і гідрохлорид 2-диметиламіноетилхлориду (363 мг, 2,52 ммоль) розчиняють у ДМФА (4 мл) у колбі, яку продувають аргонном. Реакційну суміш поміщають на масляну баню, попередньо нагріту до 50°C, і перемішують в атмосфері аргону протягом 21,5 годин. Суміш переносять у колбу, і додають ще аликвоту гідрохлориду 2-диметиламіноетилхлориду (363 мг, 2,52 ммоль). Колбу герметично закривають, і суміш гріють ще протягом 24 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш переносять у ділильну лійку і розбавляють етилацетатом (25 мл) і сумішшю води з льодом (30 мл). Шари розділяють, і органічний шар ще двічі промивають сумішшю води з льодом (2×20 мл). Органічні екстракти сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують, і одержують тверду речовину. Продукт реакції очищують колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат/гексан, 1:1, для елювання вихідної речовини, потім 5% 2 М NH_3 у метанолі/95% дихлорметану), і одержують сполуку 10 у вигляді жовтого масла (96,5 мг, вихід 23%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 8,35 (с, 1H), 7,99 (дд, 1H, $J=1,6, 8,9$), 7,64 (д, $J=8,9$), 7,46 (д, 1H, $J=2,8$), 6,59 (д, 1H, $J=2,8$); MS (APCI+) 234 (M+1).

(б) Одержання сполуки 11. Диметил-[2-(6-нітроіндол-1-іл)етил]амін (сполука 10, 74,3 мг, 0,339 ммоль) і гідрат хлориду олова(II) (267 мг, 1,41 ммоль) поміщають у невелику колбу, яку продувають аргонном, обладнану зворотним холодильником і стрижнем для магнітної мішалки. Додають денатурований етанол (5 мл). Розчин

кип'ячать зі зворотним холодильником на масляній бані протягом 3 годин. Суміш розбавляють етилацетатом (20 мл) і водним 3 М розчином гідроксиду натрію. Реакційну суміш переносять у ділильну лійку, і органічний шар збирають. Органічний шар ще двічі промивають водним 3 М розчином гідроксиду натрію (2×20 мл). Органічний шар сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують. Продукт реакції очищують колонковою хроматографією на силікагелі, і одержують сполуку 11 у вигляді чорного масла (33,5 мг, вихід 48,6%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 7,39 (д, 1H, $J=8,5$), 6,93 (д, 1H, $J=3,2$), 6,64 (с, 1H), 6,57 (д, 1H, $J=8,5$), 6,37 (д, 1H, $J=3,2$), 4,13 (т, 2H, $J=7,3$), 2,72 (т, 2H, $J=7,3$), 2,31 (с, 6H).

(с) Одержання сполуки 12. 1-(2-Диметиламіноетил)-1H-індол-6-іламін (сполука 11, 33 мг, 0,162 ммоль) і гідробромід фенілового ефіру тіофен-2-карбоксимідотіової кислоти (53 мг, 0,178 ммоль) розчиняють у метанолі у невеликій колбі, яку продувають аргонном. Реакційну суміш перемішують в атмосфері аргону протягом 27 годин при температурі навколишнього середовища. Розчинник випарюють, залишок очищують колонковою хроматографією на силікагелі (5% 2 М NH_3 у метанолі/95% дихлорметану), і одержують коричневу тверду речовину, яку перекристалізують з етилацетату і гексану, і одержують сполуку 12, 17,8 мг, вихід 35,2%. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7,74 (д, 1H, $J=3,1$), 7,60 (д, 1H, $J=5,0$), 7,45 (д, 1H, $J=8$), 7,24 (д, 1H, $J=2,7$), 7,11 (т, 1H, $J=3,9$), 6,91 (с, 1H), 6,59 (д, 1H, $J=8$), 6,34 (м, 3H), 4,19 (т, 2H, $J=6,7$), 2,59 (т, 2H, $J=6,7$), 2,20 (с, 6H).

Приклад 5. Одержання сполуки 15



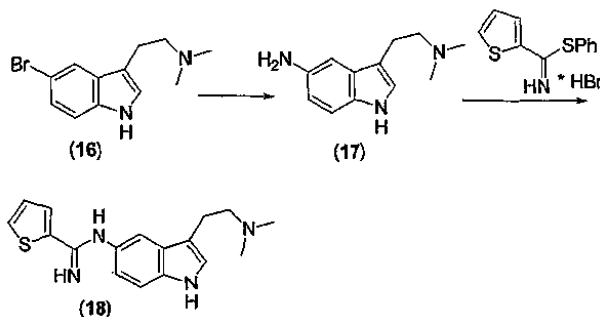
(а) Одержання сполуки 13. 1-(2-Диметиламіноетил)-1Н-індол-6-іламін (сполука 11, 311,4 мг, 1,532 ммоль) суспендують у безводному тетрагідрофурані (5 мл) у колбі, яку продувають аргонном. Додавання бензоїлізотіоціанату (0,25 мл, 1,84 ммоль) викликає повне розчинення аміну. Одержаний коричневий розчин перемішують в атмосфері аргону при кімнатній температурі протягом 24 годин. Реакцію гасять силікагелем з функціональною 3-(діетилентриаміно)пропильною групою (482 мг), суміш перемішують протягом 2 годин, фільтрують і концентрують. Продукт реакції очищають колонковою хроматографією на силікагелі (3,5% 2 М NH_3 у метанолі/95% дихлорметану), і одержують сполуку 13 (180,1 мг, вихід 32,1%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 2,31 (с, 6H), 2,70-2,77 (д, 2H), 4,20-4,27 (д, 2H), 6,49-6,50 (с, 1H), 7,19-7,26 (м, 1H), 7,54-7,63 (м, 5H), 7,89-7,93 (м, 2H), 8,14 (с, 1H).

(b) Одержання сполуки 14. 1-Бензоіл-3-[1-(2-диметиламіноетил)-1Н-індол-6-іл]тіосечовину (сполука 13, 133,6 мг, 0,365 ммоль) розчиняють у безводному тетрагідрофурані (3 мл). Додають водний 2 н розчин гідроксиду натрію (0,37 мл), колбу продувають аргонном, і суміш кип'ятять зі зворотним холодильником на масляній бані протягом ночі. Після охолодження суміш розбавляють дистильованою водою (20 мл) і етилацетатом (50 мл) і переносять у ділильну лійку. Водну

фазу видаляють, і збирають органічну фазу. Водну фазу повторно екстрагують етилацетатом три рази (3×20 мл). Об'єднані органічні фракції сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують, і одержують сполуку 14 (45,2 мг, вихід 47,2%).

(с) Одержання сполуки 15. [1-(2-Диметиламіноетил)-1Н-індол-6-іл]тіосечовину (сполука 14, 45,2 мг, 0,172 ммоль) розчиняють у сухому ДМФА (0,5 мл), і додають йодетан (20 мкл, 0,19 ммоль). Колбу обладнують пластиковою пробкою, яку заливають парафіном, і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 26 годин. Розчин розбавляють етилацетатом (20 мл), причому у результаті випадає осад. Додають 3 н водного розчину гідроксиду натрію (2 мл), і потім суміш переносять у ділильну лійку. Органічний шар збирають, а водний шар екстрагують етилацетатом (20 мл). Органічні фракції об'єднують, сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують. Продукт реакції очищають колонковою хроматографією на силікагелі (5% 2 М NH_3 у метанолі/95% дихлорметану). Очищений продукт розчиняють у метанолі (2 мл), і додають 1 М HCl (2 мл). Випарювання розчинника дає сполуку 15 у вигляді жовтого масла (6,1 мг, вихід солі дигідрохлориду 10,9%).

Приклад 6. Одержання сполуки 18



(а) Одержання сполуки 17. [2-(5-Бром-1Н-індол-3-іл)етил] диметиламін (сполука 16, 372,4 мг, 1,394 ммоль) (Slassi et al., патент США № 5998438) поміщають у суху колбу, яку продувають аргонном, обладнану зворотним холодильником і мішалкою. Додають безводний тетрагідрофуран (10 мл), а потім трис(добензиліденацетон)дипаладій(0) (63,8 мг, 0,05 екв.) і трибутилфосфін (0,42 мл, 0,139 ммоль). Суміш перемішують протягом 5 хвилин при кімнатній температурі. Додають біс(триметилсиліл)амід літію (4,2 мл, 4,2 ммоль), і одержаний розчин кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 6 годин і потім перемішують при кімнатній температурі ще протягом 15 годин. Коричневий розчин гасять, додаючи 1 М HCl (3 мл). Реакційну суміш перемішують протягом 15 хвилин, додають ще 1 М HCl (3 мл) для впевненості у тому, що розчин кислий. Суміш переносять у ділильну лійку і розбавляють дистильова-

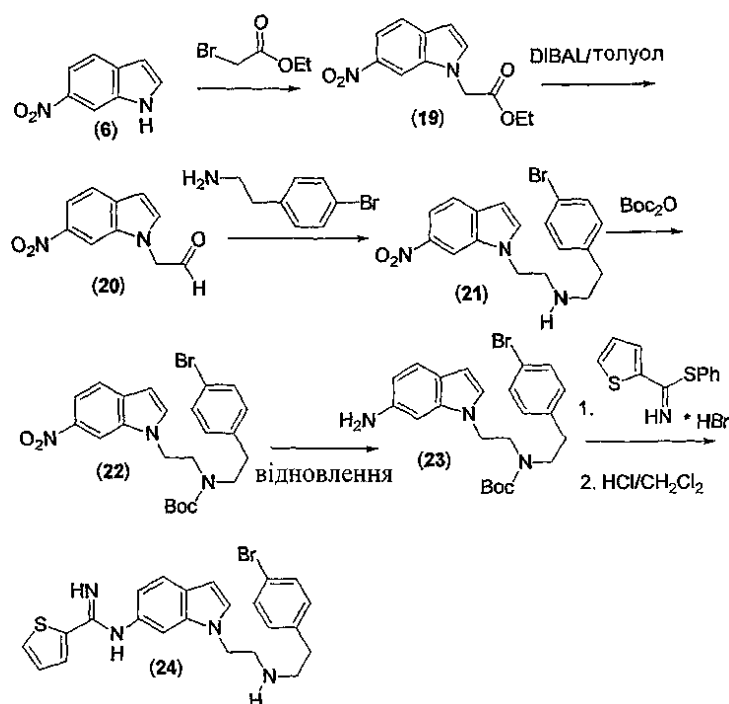
ною водою (20 мл). Водну фазу екстрагують етилацетатом (2×20 мл). Водну фазу підлюговують, додаючи водний 3 М розчин гідроксиду натрію (3 мл), і екстрагують етилацетатом (3×20 мл). Об'єднані органічні екстракти сушать над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують, і одержують сполуку 17 у вигляді коричневатого масла (209,6 мг, вихід 74,1%). ^1H ЯМР (CD_3OD) δ : 2,52-2,55 (с, 6H), 2,86-2,89 (д, 2H), 2,90-2,99 (д, 2H), 6,70-6,72 (д, 1H), 6,97 (с, 1H), 7,02 (с, 1H), 7,16-7,18 (д, 1H); MS: 204,0 ($\text{M}+1$).

(b) Одержання сполуки 18. 3-(2-Диметиламіноетил)-1Н-індол-5-іламін (сполука 17, 210 мг, 1,033 ммоль) і гідробромід фенолового ефіру тіофен-2-карбоксимідотіової кислоти (434 мг, 1,446 ммоль) розчиняють у чистому етанолі (19 мл) у невеликій колбі, яку продувають аргонном. Реакційну суміш перемішують в атмосфері аргону протягом 21 години при температурі навколишнього середовища і поміщають на льодя-

ну баню для охолодження. Повільно, при енергійному перемішуванні додають діетиловий ефір (50 мл), і утворюється світло-жовта речовина, що випадає в осад. Суміш перемішують при 0°C протягом 1 години і потім перемішують протягом 4 годин при кімнатній температурі. Жовту речовину, що випала в осад, збирають фільтрацією під вакуумом і промивають ефіром. Зразок сушать у вакуумі протягом ночі при 110°C, і одержують сполуку 18 у вигляді солі гідроброміду (327,5 мг, вихід 83%). Для того, щоб одержати сіль HCl, гідробромід розчиняють у воді (20 мл) і переносять у ділильну лійку, де розчин підлюговують, додаючи водний 2 н розчин гідроксиду натрію (3 мл). Суміш екстрагують дихлорметаном (3×20 мл).

Об'єднані органічні екстракти сушать над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують. Залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (5-10% 2 М NH₃ у метанолі/90-95% дихлорметану), і одержують вільну основу у вигляді коричневого масла. Масло розчиняють у метанолі (5 мл), і додають 1 М соляну кислоту (3 мл). Розчинник видаляють, масло сушать у високому вакуумі, і одержують сполуку 18 у вигляді солі гідрохлориду (87,5 мг, вихід 30,2%). ¹H ЯМР (вільна основа, CDCl₃) δ: 2,31 (с, 6H), 2,57-2,65 (т, 2H), 2,85-2,92 (т, 2H), 6,79-6,85 (дд, 1H), 6,94-6,95 (д, 1H), 7,03-7,08 (т, 1H), 7,18 (с, 1H), 7,19-7,22 (д, 1H), 7,39-7,41 (т, 2H), 8,61 (с, 1H); MS: 313,0 (M+1).

Приклад 7. Одержання сполуки 24



(а) Одержання сполуки 19. Гідрид натрію у маслі (60 мас. %, 1,088 г) поміщають у суху колбу, яку продувають аргоном, обладнану мембраною і стрижнем для перемішування. При охолодженні колби льодом повільно додають ДМФА (Aldrich, висушений, sure-seal™, 50 мл). Після додавання розчинника додають по частинах протягом 10 хвилин 6-нітроіндол (сполука 6, 4,01 г, 24,7 ммоль). Перемішування продовжують ще протягом 15 хвилин, потім додають через шприц етилбромацетат (3 мл, 27,2 ммоль). Розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 26 годин і, потім гасять реакцію дистильованою водою (200 мл). Утворену жовту речовину, що випала в осад, збирають фільтрацією. Осад промивають водою (4×100 мл), тверду речовину сушать при зниженому тиску, і одержують сполуку 19 (5,94 г, вихід 97%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 8,25 (д, 1H, J=1,5), 8,05 (дд, 1H, J=1,5, 9), 7,70 (д, 1H, J=9), 7,38 (д, 1H, J=3,3), 6,68 (д, 1H, J=3,3), 4,93 (с, 2H), 4,26 (кв., 2H, J=7,2), 1,30 (т, 1H, J=7,2).

(б) Одержання сполуки 20. Етиловий ефір (6-нітроіндол-1-іл)оцтової кислоти (сполука 19, 503 мг, 2,026 ммоль) розчиняють у сухому толуолі (30 мл). Суміш охолоджують до -78°C в атмосфері аргону на бані з ацетоном і сухим льодом, і вихідна речовина починає випадати в осад. Поступово по стінці колби додають розчин DIBAL у толуолі (1,5 мл, 1,1 екв.), і суміш стає однорідною. Перемішування продовжують протягом 2 годин при -78°C. Реакцію гасять метанолом (1 мл), і потім додають насичений розчин калійнатрійтартрата (20 мл). Суміш переносять у ділильну лійку і розбавляють етилацетатом (20 мл) і водою (10 мл). Органічну фазу промивають розчином калійнатрійтартрата (20 мл) і додатково 20 мл розсолу, і додають 20 мл етилацетату для того, щоб зруйнувати емульсію. Шари розділяють, і органічну фазу промивають розсолем (20 мл), сушать над сульфатом магнію і концентрують при зниженому тиску, і одержують жовту тверду речовину. Тверду речовину розчиняють у дихлорметані, попередньо абсорбують на силікагелі (5 г) і очи-

щають колонковою хроматографією на силікагелі з використанням колонки 10 см (висота) на 3 см (діаметр) з використанням елююючої системи етилацетат і гексан (30:70 - 2 об'єми колонки, 1:1 - 2 об'єми колонки), і одержують сполуку 20 (366,5 мг, вихід 88,6%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 5,04 (с, 2H), 6,71-6,73 (д, 1H), 7,36-7,37 (д, 1H), 7,68-7,73 (д, 1H), 8,02-8,07 (д, 1H), 8,18 (с, 1H), 9,79 (с, 1H); MS (APCI, негативний тип): 203,2.

(с) Одержання сполуки 21. (6-Нітроіндол-1-іл)ацетальдегід (сполука 20, 86,5 мг, 0,424 ммоль) поміщають у невелику колбу, яку продувають аргоном. Додають розчин 4-бромфенетиламіну (127 мг, 0,636 ммоль) у сухому метанолі (3 мл). Розчин перемішують протягом 4,5 годин, і потім додають триацетоксиборгидрид натрію (179 мг, 0,848 ммоль). Розчин перемішують при кімнатній температурі ще протягом 24 годин. Суміш концентрують, залишок розчиняють у дистильованій воді (5 мл) і етилацетаті (15 мл), і двофазну суміш переносять у ділильну лійку. Водний шар промивають етилацетатом (15 мл). Органічні шари об'єднують, промивають розсолон (5 мл), сушать над MgSO_4 , фільтрують і концентрують при зниженому тиску. Продукт реакції розчиняють у CH_2Cl_2 і абсорбують на діоксиді кремнію, який потім сушать і поміщають у верхню частину колонки з силікагелем. Елювання колонки сумішшю етилацетат/гексан, 4:6, і потім сумішшю 2,5 М NH_3 у метанолі/97,5% дихлорметану дає сполуку 21 у вигляді коричневої твердої речовини (129,9 мг, вихід 79%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 2,64-2,71 (т, 2H), 2,75-2,86 (т, 2H), 3,03-3,12 (т, 2H), 4,27-4,33 (т, 2H), 6,57-6,58 (д, 1H), 6,93-6,98 (д, 2H), 7,31-7,39 (т, 3H), 7,64-7,68 (д, 1H), 8,00-8,05 (дд, 1H), 8,34 (с, 1H); MS: 388,0, 390,0 (M+1).

(д) Одержання сполуки 22. [2-(4-Бромфеніл)етил][2-(6-нітроіндол-1-іл)етил]амін (сполука 21, 53,5 мг, 0,138 ммоль) розчиняють у безводному ТГФ (2 мл) і охолоджують на льодяній бані. Додають розчин Woc_2O (90 мг, 0,41 ммоль) у ТГФ (2 мл), а потім водний 2 н розчин NaOH (0,41 мл). Розчин перемішують при кімнатній температурі ще протягом 20,5 годин. Суміш розбавляють водою (20 мл) і етилацетатом (20 мл) і переносять у ділильну лійку. Водний шар повторно екстрагують етилацетатом (20 мл), і об'єднані органічні екстракти сушать над MgSO_4 , фільтрують і концентрують, і одержують сполуку 22 у вигляді жовтого масла (62,9 мг, вихід 99%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 8,28 (ушир. с, 1H), 8,00 (д, 1H, J=2,0, 8,9), 7,65 (д, 1H, J=8,9), 7,38-7,25 (м, 3H), 7,0-6,8 (м, 2H), 6,6 (д, 1H, J=3,2), 4,36-4,24 (м,

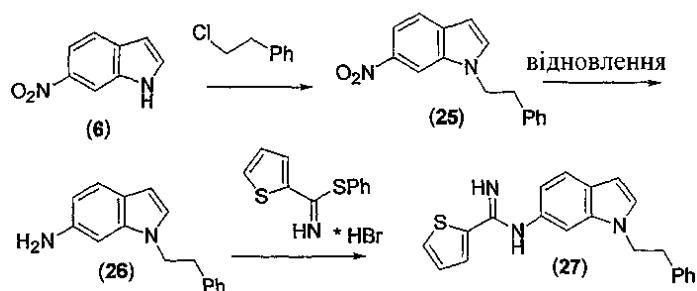
2H), 3,44 (м, 2H), 3,20 (м, 1H), 2,91 (м, 1H), 2,68 (м, 1H), 2,47 (м, 1H), 1,40 (с, 4,5H), 1,30 (4,5H).

[Примітка: спостерігають конформаційні ізомери Woc].

(е) Одержання сполуки 23. трет-Бутиловий ефір [2-(4-бромфеніл)етил][2-(6-нітроіндол-1-іл)етил]карбамінової кислоти (сполука 22, 58,7 мг, 0,128 ммоль) поміщають у невелику колбу, яку продувають аргоном, обладнану зворотним холодильником і магнітною мішалкою. Додають дигідрат хлориду олова(II) (143,8 мг, 0,637 ммоль), а потім абсолютний етанол (10 мл). Розчин кип'ятять зі зворотним холодильником на масляній бані протягом 24 годин і потім охолоджують до кімнатної температури. Реакційну суміш розбавляють етилацетатом (50 мл) і переносять у ділильну лійку. Додають водний 3 н розчин гідроксиду натрію, і органічну фазу збирають. Органічну фазу ще промивають водним 3 н розчином NaOH , а потім два рази промивають розсолон (2×20 мл). Органічну фазу сушать над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують, і одержують коричневе масло, яке очищають з використанням колонкової хроматографії на силікагелі, і одержують сполуку 23 у вигляді світло-жовтого масла (28,3 мг, вихід 48%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 7,40-7,37 (м, 3H), 6,95-6,7 (м, 3H), 6,6-6,5 (м, 2H), 6,35 (д, 1H, J=3,2), 4,18-3,95 (м, 2H), 3,61 (ушир. с, 2H), 3,44-3,32 (м, 2H), 3,13-3,07 (м, 1H), 2,93-2,78 (м, 1H), 2,62 (м, 1H), 2,42 (м, 1H), 1,44 (с, 9H).

(ф) Одержання сполуки 24. трет-Бутиловий ефір [2-(6-аміноіндол-1-іл)етил][2-(4-бромфеніл)етил]карбамінової кислоти (сполука 23, 24,5 мг, 0,053 ммоль) і гідробромід фенолового ефіру тіофен-2-карбоксимідотіоївої кислоти (24 мг, 0,080 ммоль) розчиняють в етанолі (2 мл) у невеликій колбі, яку продувають аргоном. Реакційну суміш перемішують в атмосфері аргону протягом 20 годин при кімнатній температурі. Додають додаткову кількість реагенту (8 мг, 0,027 ммоль) для гарантії повного перетворення вихідної речовини, і продовжують перемішування ще протягом 24 годин. Розчинник випарюють, і продукт реакції очищають колонковою хроматографією на силікагелі (2-5% 2 М NH_3 у метанолі/98-95% дихлорметану). Продукт розчиняють у CH_2Cl_2 (2 мл), і додають 1 М розчин HCl в ефірі (2 мл) з подальшим перемішуванням при кімнатній температурі. Розчинник випарюють, і одержують сполуку 24 (5,7 мг, вихід 21,4%).

Приклад 8. Одержання сполуки 27



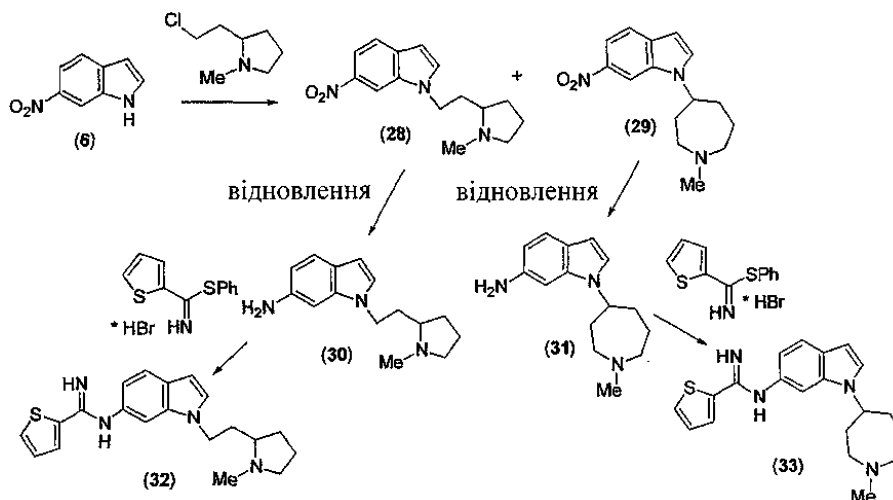
(а) Одержання сполуки 25. До охолодженого на льоді розчину 6-нітроіндолу (250 мг, 1,54 ммоль) у ДМФА (8 мл) в один прийом додають гідрид натрію (60% суспензія у маслі, 68 мг, 1,70 ммоль). Одержаний темно-червоний розчин перемішують при зазначеній температурі протягом 30 хвилин, і потім додають (2-хлоретил)бензол (0,60 мл, 2,31 ммоль). Потім реакційну суміш гріють при 110°C протягом 5 годин. У цей час додають карбонат калію (426 мг, 3,08 ммоль), а потім додають ще 2-хлоретилбензол (0,30 мл, 2,31 ммоль), і суміш гріють при 110°C протягом 17 годин. Потім суміш знімають з бані і розбавляють водою (20 мл) і екстрагують етилацетатом (100 мл). Органічний шар відділяють, промивають розсолем і сушать над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують, і одержують коричневий залишок. Залишок піддають колонковій хроматографії на силікагелі з використанням суміші етилацетат/гексан (10%:90%), і одержують сполуку 25 (310 мг, вихід 76%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 8,42 (с, 1H), 7,88 (дд, 1H, $J=1,5, 8,9$), 7,71-7,69 (м, 2H), 7,24-7,16 (м, 5H), 6,61 (д, 1H, $J=2,8$), 4,60 (т, 2H, $J=7,0$), 3,10 (т, 2H, $J=7,0$).

(б) Одержання сполуки 26. Розчин 6-нітро-1-фенетил-1H-індолу (сполука 25, 235 мг, 0,88 ммоль) і дигідрат хлориду олова(II) (995 мг, 4,41 ммоль) в абсолютному етанолі (10 мл) кип'ятять зі зворотним холодильником у невеликій колбі, яку продувають аргоном, обладнаній зворотним холодильником і стрижнем для магнітної мішалки. Розчин перемішують протягом 6 годин і потім охолоджують до кімнатної температури. Реакційну суміш розбавляють водним 1 н розчином гідроксиду натрію (50 мл) і переносять у ділільну ліжку. Додають етилацетат (100 мл), і органічну

фазу промивають розсолем, сушать над сульфатом магнію і фільтрують через шар силікагелю. Фільтрат концентрують, залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан, 1:1), і одержують сполуку 26 (180 мг, вихід 86,6%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 7,32-7,17 (м, 6H), 6,90 (д, 1H, $J=3$), 6,63 (с, 1H), 6,42 (дд, 1H, $J=1,1, 8,5$), 6,14 (д, 1H, $J=3$), 4,19 (т, 2H, $3=1,3$), 3,01 (т, 2H, $3=1,3$); MS (APCI+): 237,0 ($M+1$).

(с) Одержання сполуки 27. Суміш 1-фенетил-1H-індол-6-іламініу (сполука 26, 100 мг, 0,42 ммоль) і гідроброміду фенілового ефіру тіофен-2-карбоксимідотіової кислоти (254 мг, 0,85 ммоль) розчиняють у безводному етанолі (4 мл) і перемішують в атмосфері аргону протягом 66 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрують, розбавляють етилацетатом (50 мл) і обробляють насиченим розчином бікарбонату натрію (10 мл) і водою (20 мл). Органічний шар відділяють, промивають розсолем, сушать над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують, і одержують коричневий залишок, що очищають колонковою хроматографією на силікагелі (5% 2 М NH_3 у метанолі/95% дихлорметану). Продукт розчиняють у метанолі (10 мл), додають 1 М соляну кислоту (2 мл) і перемішують при кімнатній температурі. Розчинник випарюють, і одержують сполуку 27 у вигляді жовтої твердої речовини (65 мг, вихід 40,5%). ^1H ЯМР (вільна основа у CD_3OD) δ : 7,66 (д, 1H, $J=3,8$), 7,58 (д, 1H, $J=4,8$), 7,53 (д, 1H, $J=8,3$), 7,20-7,13 (м, 4H), 7,08-7,06 (м, 2H), 6,99 (д, 1H, $J=3,0$), 6,73 (дд, 1H), 6,36 (д, 1H, $3,0$), 4,36 (т, 2H, $J=7,0$), 3,09 (т, 2H, $J=7,0$); MS (APCI+): 346,4 ($M+1$).

Приклад 9. Одержання сполук 32 і 33



(а) Одержання сполук 28 і 29. 6-Нітроіндол (1,545 г, 9,52 ммоль), гідрохлорид 2-(2-хлоретил)-1-метилпіролідину (2,28 г, 12,4 ммоль) і подрібнений у порошок карбонат калію (2,55 г, 18,5 ммоль) поміщають у двогорлу колбу, яку продувають аргоном. Додають ДМФА (20 мл, Aldrich, sure-seal™), і суміш гріють при 65°C на масляній бані протягом 46 годин. Додають ще гідрохлорид 2-(2-хлоретил)-1-метилпіролідину (0,3 екв.), і продовжують нагрівання ще протягом години. Розчин охолоджують до кімнатної температури і розбавляють водою (50 мл) і етилацетатом (50 мл). Шари розділяють, і водний шар екстрагують етилацетатом (2×50 мл). Органічні екстракти об'єднують, промивають розсолем (2×50 мл) і екстрагують 1 М розчином HCl (20 мл, 15 мл, потім 10 мл). Кислотні фракції об'єднують, підлугуюють 1 н NaOH, екстрагують етилацетатом, і екстракт промивають розсолем і сушать над сульфатом магнію. Зразок фільтрують, концентрують, одержане жовте масло очищають хроматографією на силікагелі (5% 2 М аміаку у метанолі/95% дихлорметану), і одержують дві сполуки - сполуку 28 (1,087 г, 4,16 ммоль, вихід 43,7%); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,43-1,67 (м, 1H), 1,71-1,97 (м, 4H), 2,12-2,32 (м, 6H), 3,06-3,10 (м, 1H), 4,24-4,32 (м, 2H), 6,62-6,63 (д, 1H), 7,42-7,43 (д, 1H), 7,66-7,68 (д, 1H), 8,01-8,04 (дд, 1H), 8,36-8,37 (д, 1H); MS (позитивний): 274,0 ($M+1$); і продукт перегрупування (сполука 29, коричневе масло, 255 мг); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 8,39 (с, 1H), 8,02 (дд, 1H, $J=1,5$, 6,6), 7,66 (д, 1H, $J=6,6$), 7,55 (д, 1H, $J=2,3$), 6,62 (д, 1H, $J=2,3$), 4,72-4,65 (гептет, 1H), 2,83-2,66 (м, 4H), 2,46 (с, 3H), 2,32-2,15 (м, 5H), 2,03-1,95 (м, 1H), 1,90-1,80 (м, 1H); MS (позитивний): 274,5 ($M+1$).

Розщеплення енантіомерів. До розчину рацемічної сполуки 28 (3,76 г, 13,76 ммоль) у безводному етанолі (60 мл) при енергійному перемішуванні додають розчин дибензоїл-L-винної кислоти (2,46 г, 0,5 екв.) у безводному етанолі (60 мл). Одержаний каламутнуватий жовтий розчин охолоджують протягом 24 годин при 1°C. Жовту речовину, що випала в осад, збирають фільтра-

цією під вакуумом, промивають холодним етанолом і ефіром і сушать у високому вакуумі протягом ночі, і одержують 4,1 г жовтої твердої речовини у вигляді гранул. Фільтрат концентрують, і одержують затишок. Як речовина, що випала в осад, так і залишок від фільтрату, паралельно перетворюють у вільну основу наступним чином. Сирий енантіомер обробляють етилацетатом і водою, і доводять pH до 8 насиченим розчином гідрокарбонату натрію. Водну фазу двічі екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні фракції промивають розсолем, сушать над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують. Залишок сушать у високому вакуумі протягом 3 годин при 75°C, потім сушать ще протягом ночі при кімнатній температурі. Обидва енантіомери мають вигляд коричневого масла; L-енантіомер - сполука 28(-) (2,42 г з кристалічної фракції з використанням L-дибензоїлвинної кислоти), $[\alpha_D]_{20}$ (метанол)=-12,950°; і D-енантіомер - сполука 28(+) (залишок від фільтрату, 1,229 г), $[\alpha_D]_{20}$ (метанол)=+25,416°.

Збагачення L-енантіомером. Збагачений L-енантіомер (сполука 28(-), 2,42 г, 6,88 ммоль) розчиняють в етанолі (37 мл), і при енергійному перемішуванні додають розчин дибензоїл-L-винної кислоти (1,232 г, 3,44 ммоль) в етанолі (37 мл), і одержують каламутнуватий помаранчево-жовтий розчин. Розчин витримують при кімнатній температурі протягом 1 години і потім протягом ночі при 1°C. Тверду речовину збирають фільтрацією, потім промивають ефіром, тверду речовину сушать у високому вакуумі при кімнатній температурі протягом 3 годин, і одержують 2,75 г жовтої твердої речовини, т. пл. 99-110°C. Тверду речовину перекристалізують з гарячого етанолу (70 мл, загальний об'єм), охолоджують до кімнатної температури, а потім охолоджують при 1°C протягом 44 годин. Тверду речовину збирають фільтрацією, промивають холодним етанолом і потім холодним діетиловим ефіром, сушать у високому вакуумі, і одержують жовту тверду речовину (1,55 г, т. пл. 99-110°C). Тверду речовину обробляють етилацетатом (100 мл) і водою

(50 мл), і доводять рН до 8-9 з використанням насиченого розчину гідрокарбонату натрію. Шари розділяють, і водний шар екстрагують етилацетатом (двічі). Об'єднані органічні шари промивають розсоллом, сушать над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують, і одержують коричневе масло. Масло сушать у високому вакуумі при кімнатній температурі протягом ночі, і одержують енантіомер - сполуку 28(-) (0,969 г); $[\alpha]_{20}^D$ (метанол) = -38,64°. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,59-1,47 (м, 1H), 2,00-1,79 (м, 4H), 2,24-2,15 (м, 3H), 2,31 (с, 3H), 3,13-3,08 (м, 1H), 4,35-4,19 (м, 2H), 6,60 (д, 1H, J=3,0), 7,41 (д, 1H, J=3,2), 7,65 (д, 1H, J=8,8), 7,99 (дд, 1H, J=8,93, 1,91), 8,35 (с, 1H).

Збагачення D-енантіомеру. Способом, подібним до збагачення L-енантіомеру, одержують сполуку 28(+) з використанням D-(+)-дибензоїлвинної кислоти з виходом 0,898 г у вигляді коричневого масла; $[\alpha]_{20}^D$ (метанол) = +40,52°. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 8,34 (д, 1H, J=1,5), 8,1 (1H, дд, J=1,8, 8,4), 7,66 (д, 1H, J=8,7), 7,40 (д, 1H, J=3), 6,60 (д, 1H, J=3), 4,37-4,19 (м, 2H), 3,12-3,07 (м, 1H), 2,31 (с, 3H), 2,28-2,15 (м, 3H), 2,02-1,70 (м, 4H), 1,59-1,51 (м, 1H).

(b) Одержання сполуки 30. Рацемічний 1-[2-(1-метилпіролідін-2-іл)етил]-6-нітро-1H-індол (сполука 28, 727 мг, 2,66 ммоль) і дигідрат хлориду олова(II) (2,017 г, 10,67 ммоль) поміщають у невелику колбу, яку продувають аргоном, обладнану зворотним холодильником і стрижнем для магнітної мішалки. Додають абсолютний етанол (10 мл), і розчин кип'ятять зі зворотним холодильником на масляній бані протягом 24 годин і потім охолоджують до кімнатної температури. Суміш розбавляють етилацетатом (50 мл), і переносять у ділильну лійку. Додають водний 3 н розчин гідроксиду натрію (50 мл), і органічну фракцію збирають. Речовину, що випала в осад, яка є у ділильній лійці, видаляють разом з водним шаром. Органічну фазу ще двічі промивають 3 н NaOH (20 мл) і потім двічі розсоллом (2×20 мл). Органічну фазу сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують, і одержують чорне масло, яке очищають колонковою хроматографією на силікагелі (5% 2 М NH_3 у метанолі/95% дихлорметану), і одержують рацемічну сполуку 30 (472,3 мг, вихід 73%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,41-1,59 (м, 1H), 1,71-1,79 (м, 3H), 1,86-1,98 (м, 1H), 2,05-2,16 (м, 3H), 2,29 (с, 3H), 3,03-3,06 (т, 1H), 3,63 (ушир. с, 2H, - NH_2), 4,00-4,08 (м, 2H), 6,35-6,36 (д, 1H), 6,54-6,55 (д, 1H), 6,56-6,57 (д, 1H), 6,90-6,91 (д, 1H), 7,38-7,40 (д, 1H).

Одержання сполуки 30(-). У колбу, яку продувають аргоном, що містить енантіомерно розщеплений 1-[2-(1-метилпіролідін-2-іл)етил]-6-нітро-1H-індол (сполука 28(-), 969 г, 3,545 ммоль) і стрижень для магнітної мішалки, додають безводний етанол (75 мл). При перемішуванні швидко по частинах додають паладій-на-вугіллі (10%, 283 мг, 0,266 ммоль), атмосферу відкачують і заміняють воднем з використанням системи балон/відсмоктувальний пристрій. Систему відкачують у цілому 3 рази для того, щоб гарантувати відсутність залишкового кисню. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 3 годин. Водневу атмосферу заміняють аргоном, здійс-

нюючи продування/заповнення, суміш фільтрують через целіт, і тверду речовину промивають абсолютним етанолом (25 мл). Збирач герметично закривають і продувають аргоном, і речовину використовують неочищеною у наступній реакції синтезу сполуки 32(-).

Одержання сполуки 30(+). Способом, подібним до способу одержання сполуки 30(-) зі сполуки 28(-), сполуку 28(+) (870 мг, 3,183 ммоль) використовують для одержання сполуки 30(+). Після фільтрації через целіт неочищений розчин сполуки 30(+) в етанолі використовують для одержання оптично чистої сполуки 32(+).

Одержання сполуки 31. Способом, подібним до способу одержання сполуки 30 зі сполуки 28, сполуку 31 синтезують зі сполуки 29 (190 мг, 0,695 ммоль). Після фільтрації через целіт неочищений розчин сполуки 31 використовують безпосередньо для одержання сполуки 33.

(c) Одержання рацемічної сполуки 32. 1-[2-(1-Метилпіролідін-2-іл)етил]-1H-індол-6-іламін (сполука 30, 47,9 мг, 0,197 ммоль) розчиняють в етанолі (3 мл) у невеликій колбі, яку продувають аргоном. Додають гідробромід фенілового ефіру тіофен-2-карбоксимідотіової кислоти (76,9 мг, 0,256 ммоль), і розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 48 годин. Розчинник випарюють, і продукт реакції очищають колонковою хроматографією на силікагелі (5% 2 М NH_3 у метанолі/95% дихлорметану), і одержують вільну основу сполуки 32 у вигляді жовтого масла (52,5 мг, вихід 75%). Вільну основу розчиняють у метанолі (2 мл), обробляють 1 М HCl з подальшим випарюванням досуха, і одержують сіль HCl сполуки 32 у вигляді рожевої (кольору лосося) твердої речовини (54,8 мг, вихід 95,1%). ^1H ЯМР (вільна основа, CDCl_3) δ : 1,67-1,78 (м, 1H), 1,93-1,98 (м, 2H), 2,04-2,19 (м, 4H), 2,26 (с, 3H), 3,00-3,05 (т, 1H), 4,05-4,12 (м, 2H), 4,86 (с, 2H), 6,43-6,44 (д, 1H), 6,76-6,78 (д, 1H), 6,96 (с, 1H), 7,02-7,03 (д, 1H), 7,05-7,07 (т, 1H), 7,40-7,41 (д, 2H), 7,52-7,57 (д, 1H); MS (позитивний): 353,2 (M+1).

Одержання сполуки 32(-). У колбу, яку продувають аргоном, що містить неочищений енантіомерно розщеплений 1-[2-(1-метилпіролідін-2-іл)етил]-1H-індол-6-іламін (сполука 30(-), 3,545 ммоль) у безводному етанолі (100 мл), додають стрижень для магнітної мішалки, а потім додають гідроксид метилового ефіру тіофен-2-карбоксимідотіової кислоти (1,213 г, 1,2 екв.). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 24 годин додають ще тіофеновий реагент (0,202 г, 0,2 екв.). Через 18 годин реакційну суміш концентрують, і залишок обробляють етилацетатом (100 мл) і водою (50 мл) і насиченим розчином гідрокарбонату натрію (50 мл). Водний шар перевіряють і знаходять, що рН дорівнює 8. Водний шар екстрагують ще двічі етилацетатом, об'єднані органічні фракції послідовно промивають насиченим розчином гідрокарбонату натрію і розсоллом, фільтрують і концентрують, і одержують помаранчево-коричнєве масло (1,56 г). Сирий продукт реакції очищають сухою колонковою хроматографією (5% 2 М NH_3 у метанолі/95% дихлорметану) аліквотами 17×100 мл, і одержують сполуку 32(-) у вигляді жовтого масла (0,63

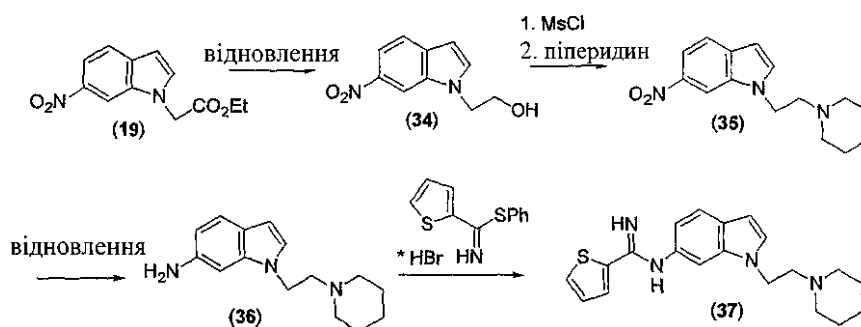
г). Сіль HCl одержують, розчиняючи продукт у безводному дихлорметані (10 мл) і 1 М HCl в ефірі (5,36 мл, 3 екв.) в атмосфері аргону. ^1H ЯМР (вільна основа, CDCl_3) δ : 1,50-1,52 (м, 1H), 1,67-1,82 (м, 4H), 1,92-1,95 (м, 1H), 2,07-2,15 (м, 3H), 2,28 (с, 3H), 3,06 (т, 1H), 4,02-4,12 (м, 2H), 4,87 (с, 2H), 6,45-6,46 (д, 1H), 6,78-6,81 (д, 1H), 6,98 (с, 1H), 7,04-7,05 (д, 2H), 7,43-7,45 (д, 2H), 7,57-7,59 (д, 1H); MS (позитивний): 353,5 (M+1).

Одержання сполуки 32(+). Способом, подібним до способу одержання сполуки 32(-) зі сполуки 30(-), сполуку 30(+) використовують для одержання сполуки 33(+) у вигляді жовтого масла (0,715 г), що потім перетворюють у сіль гідрохлорид обробкою надлишком 1 М HCl в ефірі. ^1H ЯМР (вільна основа, CDCl_3) δ : 1,49-1,57 (м, 1H), 1,71-1,82 (м, 4H), 1,89-1,95 (м, 1H), 2,07-2,15 (м, 3H), 2,29 (с, 3H), 3,04-3,06 (т, 1H), 4,07-4,15 (м, 1H), 4,87 (с, 2H), 6,45-6,46 (д, 1H), 6,78-6,81 (д, 1H), 6,98 (с, 1H), 7,04-7,09 (м, 2H), 7,43-7,45 (д,

2H), 7,57-7,59 (д, 1H); MS (позитивний): 353,5 (M+1).

Одержання сполуки 33. Способом, подібним до способу одержання сполуки 32 зі сполуки 30, сполуку 31 використовують для одержання вільної основи сполуки 33 у вигляді блідо-рожевої твердої речовини (107 мг, 0,304 ммоль). Сіль гідрохлорид одержують, розчиняючи неочищену тверду речовину (107 мг) у безводному дихлорметані (5 мл) з подальшим додаванням 1 М HCl в ефірі (3 екв., 0,91 мл). Блідо-зелену/бежеву тверду речовину, що відразу ж випадає в осад, збирають і промивають невеликою кількістю дихлорметану і сушать у високому вакуумі, і одержують сіль гідрохлорид у вигляді блідо-коричневої твердої речовини (92 мг у вигляді дигідрохлориду). ^1H ЯМР (HCl сіль, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 11,55 (ушир. с, 1H), 11,18 (ушир. с, 1H), 9,74 (ушир. с, 1H), 8,74 (ушир. с, 1H), 8,18 (м, 2H), 7,77-7,70 (м, 3H), 7,40 (3 смуга м, 1H), 7,06 (д, 1H, $J=7,8$ Гц), 6,62 (с, 1H), 4,94-4,77 (м, 1H), 3,48-3,17 (м, 4H), 2,78 (с, 3H), 2,26-1,95 (м, 6H); MS (поз.): 353,5.

Приклад 10. Одержання сполуки 37



(а) Одержання сполуки 34. Етиловий ефір (6-нітроіндол-1-іл)оцтової кислоти (сполука 19, 3,06 г, 12,3 ммоль) розчиняють у ТГФ (60 мл, Aldrich, Sure SealTM). Розчин охолоджують до -78°C в атмосфері аргону на бані з ацетоном і сухим льодом, і поступово по стінці колби додають розчин DIBAL у толуолі (18,9 мл, 2,3 екв.). Реакційну суміш перемішують протягом 44,5 годин при кімнатній температурі, після чого коричневий розчин гасять 3 н розчином гідроксиду натрію (20 мл). Суміш переносять у ділільну лійку і розбавляють етилацетатом (50 мл) і водою (20 мл). Шари струшують, розділяють, і водну фазу екстрагують етилацетатом (20 мл). Об'єднані органічні фракції промивають розсолем (20 мл), сушать над сульфатом магнію, обробляють вугіллям, фільтрують і концентрують, і одержують коричнювато-жовту тверду речовину (2,10 г). Сирий продукт реакції розчиняють в етилацетаті, попередньо абсорбують на силікагелі і очищають колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат і гексан, 3:7), і одержують сполуку 34 у вигляді жовтої твердої речовини (1,18 г, вихід 61%).

(b) Одержання сполуки 35. 2-(6-нітроіндол-1-іл)етанол (сполука 34, 1,1791 г, 5,72 ммоль) поміщають у невелику колбу, яку продувають аргонном, і розчиняють у сухому ТГФ (20 мл). Додають триетиламін (1,6 мл, 1,5 екв.), а потім додають метансульфонілхлорид (0,63 мл, 1,43 екв.). Не-

гайно починається утворення осаду. Суміш перемішують при кімнатній температурі в атмосфері аргону протягом 48 годин. Реакційну суміш концентрують, і одержують жовту тверду речовину. Додають ДМФА (15 мл) і піперидин (10 мл), і розчин гріють при 110°C і перемішують протягом 21 години. Темно-жовтий розчин охолоджують до кімнатної температури, переносять у ділільну лійку і розбавляють водою (75 мл) і етилацетатом (25 мл). Водний шар екстрагують етилацетатом (3×25 мл), і об'єднані органічні шари промивають розсолем (3×25 мл). Потім органічну фазу обробляють 1 М соляною кислотою (50 мл), у результаті чого випадає жовтий осад. Речовину, що випала в осад, видаляють фільтрацією, і фільтрат додатково обробляють соляною кислотою (25 мл). Шари після струшування розділяють, і водну фазу підлюговують 10% розчином гідроксиду натрію. Каламутну суміш екстрагують етилацетатом (3×20 мл). Об'єднані органічні шари промивають розсолем, сушать над MgSO_4 , фільтрують і концентрують. Продукт реакції очищають колонковою хроматографією на силікагелі (2,5% 2 М NH_3 у метанолі/97,5% дихлорметану), потім перекристалізацією з етанолу, і одержують сполуку 35 у вигляді жовтої твердої речовини (1,029 г, вихід 66%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 8,37 (с, 1H), 7,98 (дд, 1H, $J=1,67, 8,8$), 7,62 (д, 1H, $J=8,8$), 7,44 (д, 1H, $J=3,3$),

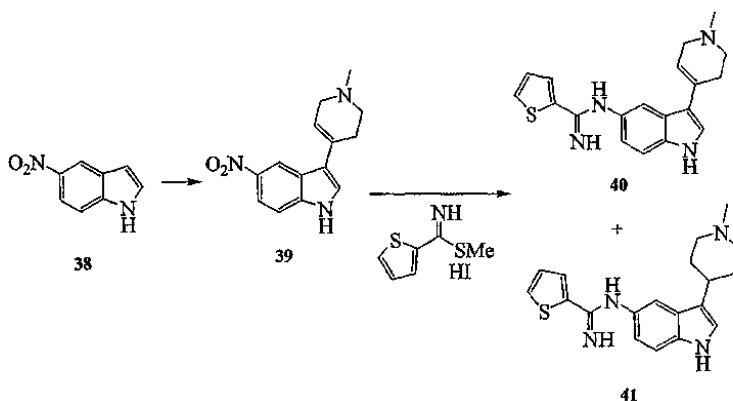
7,25 (с, 1H), 6,56 (д, 1H, J=3,0), 4,28 (т, 2H, J=6,7), 2,70 (т, 2H, J=6,7), 2,43 (т, 4H, J=4,9), 1,59-1,55 (м, 4H), 1,45-1,40 (м, 2H).

(с) Одержання сполуки 36. 6-Нітро-1-(2-піперидин-1-ілетил)-1H-індол (сполука 35, 1,029 г, 3,76 ммоль) і 10% паладій-на-вугіллі (111 мг) поміщають у велику колбу, яку продувають аргонном. Додають абсолютний етанол (20 мл), і атмосферу заміняють на водень з використанням системи балон/відсмоктувальний пристрій. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 18,5 годин. Розчин обробляють вугіллем і фільтрують через целіт (шар 2 см.) і промивають абсолютним етанолом (30 мл). Колбу герметично закривають і продувають аргонном, і вміст використовують неочищеним у наступній реакції.

(d) Одержання сполуки 37. До неочищеного розчину 1-(1-(2-піперидин-1-ілетил)-1H-індол-6-іламіну (сполука 36, 3,76 ммоль) в абсолютному етанолі (50 мл) додають гідробромід фенілового ефіру тіофен-2-карбоксимідоївої кислоти (1,185 г, 1,05 екв.). Реакційну суміш перемішують в атмосфері аргону протягом 24 годин при темпера-

турі навколишнього середовища. Додають додатково 0,1 екв. тіофенового реагенту, і реакційну суміш перемішують ще протягом 24 годин. Розчинник випарюють, масло розбавляють невеликою кількістю етанолу (<5 мл), потім діетиловим ефіром, і одержують жовту речовину, що випала в осад. Тверду речовину відділяють фільтрацією і промивають ефіром. Осад сушать з відсмоктуванням, а потім додатково сушать у високому вакуумі, і одержують сполуку 37 у вигляді солі HBr (вихід 983,2 мг). Вільну основу одержують, розчиняючи тверду речовину у воді (35 мл) і додаючи 1 н розчин гідроксиду натрію (10 мл). Продукт екстрагують етилацетатом (2×30 мл). Об'єднані органічні фракції сушать над MgSO₄, фільтрують і концентрують, і одержують сполуку 37 у вигляді світло-жовтої твердої речовини (708 мг). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 7,57 (д, 1H, J=8,3), 7,43 (м, 2H), 7,09 (м, 2H), 6,99 (с, 1H), 6,79 (д, 1H, J=7,6), 6,44 (д, 1H, J=3,0), 4,87 (ушир. с, 2H), 4,20, (т, 2H, J=7,5), 2,71 (т, 2H, J=7,6), 2,45 (ушир. с, 4H), 1,62-1,58 (м, 6H) 1,46-1,40 (м, 2H).

Приклад 11. Одержання N-(3-(1-метил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-1H-індол-5-іл)тіофен-2-карбоксимідаміду (42) і N-(3-(1-метилпіперидин-4-іл)-1H-індол-5-іл)тіофен-2-карбоксимідаміду (43)



3-(1-Метил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-5-нітро-1H-індол (39). Розчин 5-нітроіндолу (38) (0,5 г, 3,083 ммоль) у сухому етанолі (5 мл) обробляють піролідином (0,77 мл, 9,250 ммоль) і N-метил-4-піперидоном (0,75 мл, 6,167 ммоль) при кімнатній температурі. Одержаний розчин кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 2 діб. Реакційну суміш приводять до кімнатної температури, тверду речовину відфільтровують, промивають етанолом (2×5 мл) і сушать, і одержують сполуку (39) (0,591 г, 75%). Тверда речовина розкладається при 215°C. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 2,29 (с, 3H), 2,50-2,59 (м, 4H), 3,06-3,08 (м, 2H), 6,17 (ушир. с, 1H), 7,55 (д, 1H, J=9,0 Гц), 7,66 (с, 1H), 8,01 (дд, 1H, J=2,1, 9,0 Гц), 8,68 (д, 1H, J=2,1 Гц), 11,86 (ушир. с, 1H).

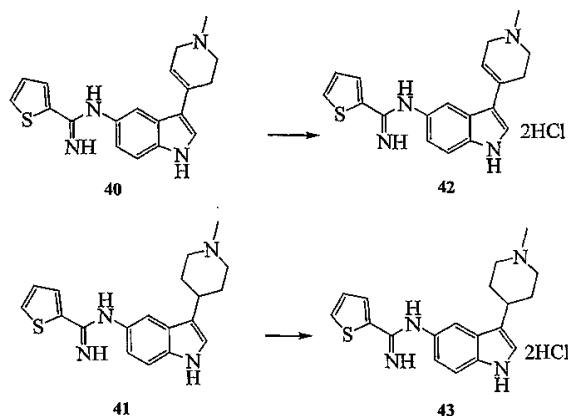
N-[3-(1-метил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-1H-індол-5-іл]тіофен-2-карбоксамідин (40) і N-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)-1H-індол-5-іл]тіофен-2-карбоксамідин (41). Розчин сполуки 39 (0,4 г, 1,554 ммоль) у сухому метанолі (5 мл) обробля-

ють Ra-Ni (0,1 г), а потім гідразингідратом (0,48 мл, 15,546 ммоль) при кімнатній температурі, і одержаний розчин перемішують при 65°C протягом 3 годин. Реакційну суміш приводять до кімнатної температури, тверду речовину відфільтровують через шар целіту і промивають сумішшю метанол:CH₂Cl₂ (1:1, 2×10 мл). Об'єднані органічні шари упарюють, і сирю речовину очищають колонковою хроматографією (2 M NH₃ у метанолі:CH₂Cl₂, 1:9), і одержують вільний амін (0,35 г, вихід кількісний) у вигляді піни. Розчин аміну (0,18 г, 0,791 ммоль) у сухому етанолі (10 мл) обробляють гідрохлоридом метилового ефіру тіофен-2-карбоксимідоївої кислоти (0,45 г, 1,583 ммоль) при кімнатній температурі, і суміш перемішують протягом 24 годин. Розчинник випарюють, і продукт реакції осаджують ефіром (100 мл). Тверду речовину розчиняють у суміші насиченим розчином NaHCO₃:CH₂Cl₂ (50 мл, 1:1). Органічний шар відділяють, і водний шар екстрагують CH₂Cl₂ (2×30 мл). Об'єднані CH₂Cl₂-шари промивають

розсоллом (15 мл) і сушать (Na_2SO_4). Розчинник випарюють, сиру речовину очищають колонковою хроматографією (2 М NH_3 у суміші метанол: CH_2Cl_2 , 5:95-1:9), і одержують сполуку 40 (0,165 г, 62%) і 41 (0,02 г, 8%).

Сполука 40. Тверда речовина, т. пл. 203-205°C. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ : 2,26 (с, 3H), 2,50-2,56 (м, 4H), 3,00-3,02 (м, 2H), 6,04 (с, 1H), 6,23 (ушир. с, 1H), 6,66 (дд, 1H, $J=1,2, 8,8$ Гц), 7,09 (дд, 1H, $J=3,9, 5,1$ Гц), 7,21 (с, 1H), 7,31 (дд, 2H, $J=2,4, 5,4$ Гц), 7,59 (д, 1H, $J=4,2$ Гц), 7,71 (д, 1H, $J=3,6$ Гц), 10,93 (с, 1H); ESI-MS m/z (%): 337 (M^+ , 100);

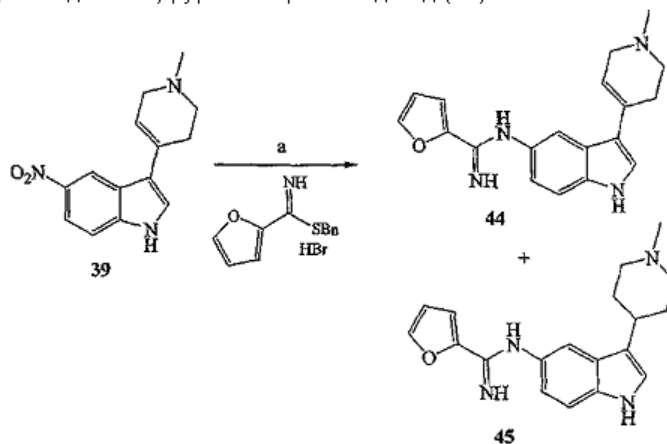
Сполука 41. Тверда речовина, т. пл. 148-150°C. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ : 1,62-1,79 (м, 2H), 1,90-1,94 (м, 2H), 2,04-2,12 (м, 2H), 2,23 (с, 3H), 2,63-2,72 (м, 1H), 2,86-2,89 (м, 2H), 6,28 (ушир. с, 1H), 6,63 (дд, 1H, $J=1,8, 8,7$ Гц), 6,98 (с, 1H), 7,02 (д, 1H, $J=2,1$ Гц), 7,09 (дд, 1H, $J=3,9, 5,1$ Гц), 7,27 (д, 1H, $J=8,4$ Гц), 7,59 (д, 1H, $J=5,1$ Гц), 7,71 (д, 1H, $J=3,6$ Гц), 10,60 (с, 1H); ESI-MS m/z (%): 339 (M^+ , 100).



Сіль дигідрохлорид N-[3-(1-метил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-1H-індол-5-іл]тіофен-2-карбоксамідину (42). Розчин сполуки 40 (0,155 г, 0,460 ммоль) в етанолі (5 мл) обробляють 1 н HCl в ефірі (1,5 мл) при кімнатній температурі і перемішують протягом 1 години. Продукт реакції перекристалізують з етанолу/ефіру, і одержують сполуку 42 (0,13 г, 69%) у вигляді твердої речовини, т.пл. 215-218°C.

Сіль дигідрохлорид N-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)-1H-індол-5-іл]тіофен-2-карбоксамідину (43). Розчин сполуки 41 (0,015 г, 0,044 ммоль) в етанолі (3 мл) обробляють 1 н HCl в ефірі (0,13 мл) при кімнатній температурі і перемішують протягом 1 години. Продукт реакції перекристалізують з етанолу/ефіру, і одержують сполуку 43 (0,012 г, 67%) у вигляді піни.

Приклад 12. N-(3-(1-метил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-1H-індол-5-іл)фуран-2-карбоксимідамід (46) і N-(3-(1-метилпіперидин-4-іл)-1H-індол-5-іл)фуран-2-карбоксимідамід (47)



3-(1-Метил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-5-нітро-1H-індол (39). Подробиці експерименту див. у прикладі 11.

N-(3-(1-Метил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-1H-індол-5-іл)фуран-2-карбоксамід (44) і N-(3-(1-метилпіперидин-4-іл)-1H-індол-5-іл)фуран-2-карбоксамід (45). Розчин сполуки 39 (0,4 г, 1,554 ммоль) у сухому метанолі (5 мл) обробляють Ra-Ni (0,1 г), а потім гідразингідратом (0,48 мл, 15,546 ммоль) при кімнатній температурі, і одержаний розчин перемішують при 65°C протягом 3 годин. Реакційну суміш приводять до кімнатної температури, тверду речовину відфільтровують через шар целюліти і промивають сумішшю метанол: CH_2Cl_2 (1:1, 2x10 мл). Об'єднані органічні шари упарюють, і сиру речовину очищають колонковою хроматографією (2 М NH_3 у метанолі: CH_2Cl_2 , 1:9), і одержують вільний амін (0,35 г, вихід кількісний) у вигляді твердої речовини. Розчин аміну (0,178 г, 0,747 ммоль) у сухому етанолі (10 мл) обробляють гідробромідом бензилфуран-2-карбамідотіоату (0,44 г, 1,495 ммоль) при кімнатній температурі і перемішують протягом 24 годин. Розчинник випарюють, і продукт реакції оса-

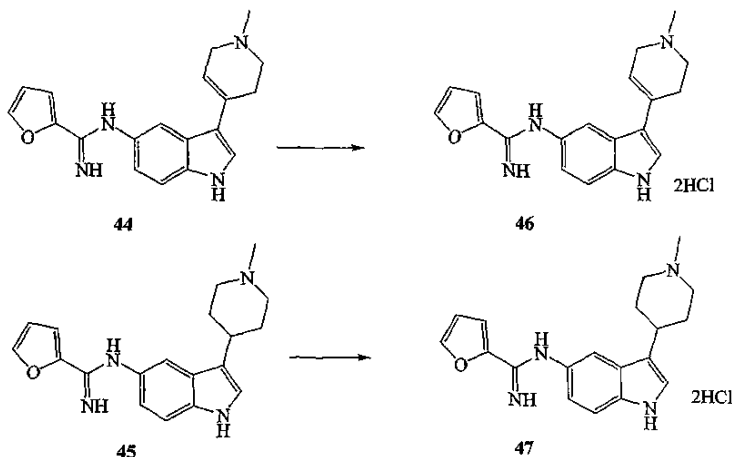
дної температури, тверду речовину відфільтровують через шар целюліти і промивають сумішшю метанол: CH_2Cl_2 (1:1, 2x10 мл). Об'єднані органічні шари упарюють, і сиру речовину очищають колонковою хроматографією (2 М NH_3 у метанолі: CH_2Cl_2 , 1:9), і одержують вільний амін (0,35 г, вихід кількісний) у вигляді твердої речовини. Розчин аміну (0,178 г, 0,747 ммоль) у сухому етанолі (10 мл) обробляють гідробромідом бензилфуран-2-карбамідотіоату (0,44 г, 1,495 ммоль) при кімнатній температурі і перемішують протягом 24 годин. Розчинник випарюють, і продукт реакції оса-

джують ефіром (100 мл). Тверду речовину розчиняють у суміші насиченим розчином $\text{NaHCO}_3:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (50 мл, 1:1). Органічний шар відділяють, і водний шар екстрагують CH_2Cl_2 (2×30 мл). Об'єднані CH_2Cl_2 -шари промивають розсолон (15 мл) і сушать (Na_2SO_4). Розчинник випарюють, сиру речовину очищують колонковою хроматографією (2 М NH_3 у суміші метанол: CH_2Cl_2 , 5:95-1:9), і одержують сполуку 44 (0,16 г, 67%) і 45 (0,02 г, 8%).

Сполука 44. Тверда речовина, т. пл. 161-163°C. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 2,28 (с, 3H), 2,50-

2,57 (м, 4H), 3,03-3,05 (м, 2H), 6,04 (с, 1H), 6,63 (с, 1H), 6,73 (д, 1H, $J=8,1$ Гц), 7,15 (с, 1H), 7,31-7,34 (м, 3H), 7,82 (с, 1H), 10,99 (с, 1H); ESI-MS m/z (%): 321 (M^+ , 100).

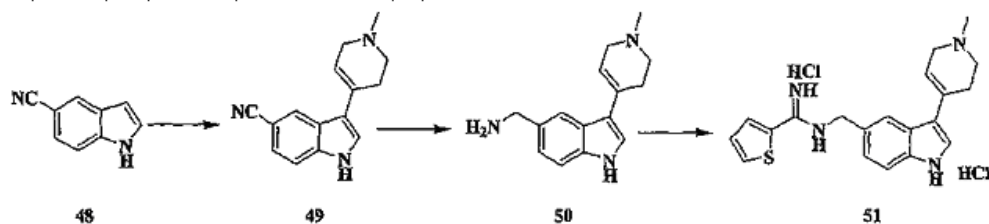
Сполука 45. Тверда речовина, т. пл. 85-87°C. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 1,81-1,90 (м, 2H), 1,99-2,03 (м, 2H), 2,40-2,60 (м, 5H), 2,81-2,88 (м, 1H), 3,12-3,15 (м, 2H), 6,81 (с, 1H), 6,93 (д, 1H, $J=8,4$ Гц), 7,20 (с, 1H), 7,41-7,47 (м, 3H), 7,58 (ушир. с, 1H), 8,09 (с, 1H), 11,01 (с, 1H); ESI-MS m/z (%): 323 (M^+ , 100).



Сіль дигідрохлорид N-[3-(1-метил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-1H-індол-5-іл]фуран-2-карбоксамідину (46). Розчин сполуки 44 (0,145 г, 0,452 ммоль) в етанолі (5 мл) обробляють 1 н HCl в ефірі (1,35 мл) при кімнатній температурі і перемішують протягом 1 години. Продукт реакції перекристалізують з етанолу/ефіру, і одержують сполуку 46 (0,135 г, 76%) у вигляді твердої речовини, т.пл. 212-215°C.

Сіль дигідрохлорид N-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)-1H-індол-5-іл]фуран-2-карбоксамідину (47). Розчин сполуки 45 (0,015 г, 0,046 ммоль) в етанолі (2 мл) обробляють 1 н HCl в ефірі (0,14 мл) при кімнатній температурі і перемішують протягом 1 години. Продукт реакції перекристалізують з етанолу/ефіру, і одержують сполуку 47 (0,01 г, 56%) у вигляді піни.

Приклад 13. N-((3-(1-Метил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-1H-індол-5-іл)метил)тіофен-2-карбоксимід (51)



3-(1-Метил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-1H-індол-5-карбонітрил (49)

У круглодонну колбу, яку продувають аргон, обладнану стрижнем для магнітної мішалки, що містить помаранчевий розчин 5-ціаноіндолу (48) (250 мг, 1,76 ммоль) в абсолютному етанолі (10 мл), додають 1-метил-4-піперидон (0,43 мл, 3,50 ммоль) і піролідін (0,44 мл, 5,27 ммоль). Реакційну посудину обладнують зворотним холодильником і переносять на масляну баню, попередньо нагріту до 80°C. Реакційну суміш перемішують при зазначеній температурі протягом 44 годин. Коли вихідної речовини більше не залишається (ТШХ, 5% NH_3 у метанолі/95% CH_2Cl_2),

реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, а потім додатково охолоджують у холодильнику. Оскільки осад не утворюється, реакційну суміш концентрують при зниженому тиску, і одержують помаранчеве масло. Масло знову розчиняють в етанолі (20 мл), і видаляють розчинник при зниженому тиску. Таку процедуру повторюють ще раз, і потім кінцевий залишок обробляють етанолом і залишають у холодильнику на 2 години. Утворену речовину, що випала в осад, збирають фільтрацією під вакуумом і промивають гексаном (205 мг блідо-жовтої твердої речовини, сполука 49, 48,7%). ^1H ЯМР (ДМСО) δ : 11,90 (ушир. с, NH), 8,51 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,77-7,74

(д, J=8,7 Гц, 1H), 7,68-7,65 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,41 (с, 1H), 3,53 (с, 2H), 3,27-3,26 (д, J=2,4 Гц, 2H), 2,79-2,77 (д, J=4,5 Гц, 2H), 2,72-2,71 (д, J=1,5 Гц, 3H).

(3-(1-Метил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-1H-індол-5-іл)метанамін (50)

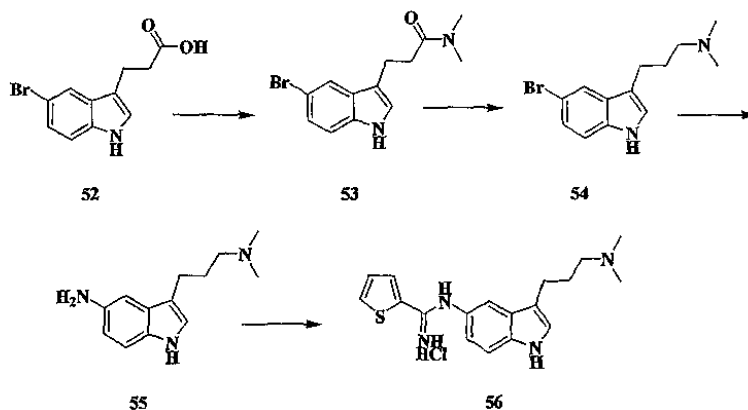
У круглодонну колбу, яку продувають аргон, обладнану зворотним холодильником і стрижнем для магнітної мішалки, що містить 49 (105 мг, 0,442 ммоль), додають алюмогідрид літію (34 мг, 0,896 ммоль), а потім абсолютний ТГФ (5 мл). Утворюється невелика кількість газу. Як тільки утворення бульбашок припиняється, реакційну суміш переносять на масляну баню, нагріту до 75°C. Реакційну суміш перемішують при зазначеній температурі протягом 18 годин. Реакцію послідовно гасять водою (0,1 мл), 3 н розчином NaOH (0,1 мл) і водою (0,3 мл), і потім суміш фільтрують через шар целюти. Шар промивають ТГФ, і фільтрат концентрують, і одержують жовте масло - сполука 50 (106 мг, 99%). ¹H ЯМР (ДМСО) δ: 10,95 (ушир. с, NH), 7,74 (с, 1H), 7,32-7,31 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,30-7,27 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,08-7,05 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,14 (с, 1H), 3,77 (с, 2H), 3,29 (с, 2H), 3,06-3,05 (д, J=2,7 Гц, 2H), 2,57-2,56 (д, J=4,5 Гц, 2H), 2,51-2,50 (д, J=1,2 Гц, 2H), 2,29 (с, 3H), 1,75 (ушир. с, 2NH).

Дигідрохлорид N-(3-(1-метил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-1H-індол-5-іл)метилтіофен-2-карбоксимідаміду (51)

Реакційну суміш у реакційній посудині, яку продувають Ar, обладнаній стрижнем для магнітної мішалки, що містить розчин сполуки 50 (58 мг, 2,55 ммоль) і гідрохлорид метилового ефіру тіофен-2-карбоксимідотіової кислоти (145 мг, 5,08

ммоль) в абсолютному етанолі (5 мл), перемішують при кімнатній температурі протягом 41 години. Коли вся вихідна речовина прореагує (20% 2 M NH₃ у метанолі/80% CH₂Cl₂), реакційну суміш концентрують досуха при зниженому тиску. Залишок обробляють етилацетатом (10 мл) і 3 н розчином NaOH (10 мл), і потім суміш переносять у ділільну лійку. Водну фазу ще двічі екстрагують етилацетатом (2×10 мл). Об'єднані органічні фракції промивають розсолон, сушать над MgSO₄, фільтрують і концентрують, і одержують біло-жовту тверду речовину (35 мг). Продукт реакції абсорбують на силікагелі і очищають колонковою хроматографією (25-30% 2 M NH₃ у метанолі/CH₂Cl₂), і одержують біло-жовту тверду речовину (23 мг). Продукт розчиняють у метанолі і обробляють 1 M HCl в ефірі. Реакційну суміш перемішують протягом 25 хвилин і потім концентрують досуха при зниженому тиску. Залишок розчиняють в етанолі (3 мл) і розбавляють ефіром (35 мл), і одержують речовину, що випала в осад, яку збирають фільтрацією. Осад промивають ефіром (2×10 мл) і сушать у високому вакуумі. Вихід - 17 мг біло-жовтої твердої речовини, сполука 51 (21%). ¹H ЯМР (вільна основа у ДМСО-d₆) δ: 11,04 (ушир. с, NH), 7,86 (с, 1H), 7,68-7,67 (д, J=3,9 Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,36-7,35 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,15-7,14 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,13-7,11 (т, J=4,2, 1H), 6,13 (с, 1H), 4,47 (с, 2H), 3,31 (с, 2H), 3,05-3,04 (д, J=2,7 Гц, 2H), 2,58-2,56 (д, J=4,5 Гц, 2H), 2,29 (с, 3H); ESI-MS m/z(%): 351 (M⁺, 100).

Приклад 14. N-(3-(3-(Диметиламіно)пропіл)-1H-індол-5-іл)тіофен-2-карбоксимідамід (56)



3-(5-бром-1H-індол-5-іл)-N,N-диметилпропанамід (53)

У 250-мл круглодонну колбу, яку продувають аргон, обладнану стрижнем для магнітної мішалки, що містить жовтий розчин 5-броміндол-3-пропіонової кислоти (52) (3,00 г, 11,19 ммоль), гідрохлорид 1-[3-(диметиламіно)пропіл]-3-етилкарбодіміду (2,36 г, 12,31 ммоль), 1-гідроксибензотриазол (1,51 г, 11,17 ммоль) і гідрохлорид диметиламіну (912 мг, 11,19 ммоль) у

ДМФА (20 мл), додають триетиламін (4,7 мл, 25,83 ммоль), що приводить до утворення осаду. Реакцію контролюють ТШХ (етилацетат:гексан, 1:1). Через 2 години голку для продування аргон видаляють, і додають ще гідрохлорид диметиламіну (0,3 екв.). Через 20 годин у цілому ТШХ показує повну витрату вихідної речовини. Реакційну суміш розбавляють водою (40 мл) і етилацетатом (40 мл). Реакційну суміш переносять у ділільну лійку, і продукт реакції екстрагують в

органічний шар. Органічний шар знову екстрагують водою (20 мл) для видалення ДМФА, а потім 2 н розчином NaOH (20 мл) і розсолем (15 мл). Жовтий органічний шар сушать над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують, і одержують біло-рожеву тверду речовину. Продукт очищають колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат/гексан, 9:1). Вихід - 1,407 г чистої сполуки 53. ^1H ЯМР (ДМСО) δ : 11,00 (ушир. с, NH), 7,68-7,67 (д, 1H, J=1,5), 7,31-7,28 (д, 1H, J=8,4 Гц), 7,72-7,14 (тд, 2H, J=1,8, 8,4 Гц), 2,93-2,81 (м, 8H), 2,64-2,59 (т, J=7,5 Гц, 2H).

3-(5-Бром-1H-індол-3-іл)-N,N-диметилпропан-1-амін (54)

У 250-мл круглодонну колбу, яку продувають аргонном, обладнану зворотним холодильником і стрижнем для магнітної мішалки, що містить 53 (1,283 г, 4,35 ммоль), додають алюмогідрид літію (412 мг, 10,86 ммоль). Додають безводний тетрагідрофуран (15 мл), що приводить до утворення газу. Колбу поміщають на масляну баню, нагріту до 65°C, і перемішують вміст протягом 16 годин в атмосфері аргону. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і гасять послідовно водою (1,1 мл), 3 н розчином NaOH (1,7 мл) і водою (3,3 мл). Суміш фільтрують для видалення твердої речовини, біло-жовтий фільтрат концентрують, і одержують жовте масло. Сушіння у високому вакуумі дає біло-жовту тверду речовину сполуки 54. Вихід - 1,193 г біло-жовтої твердої речовини (97,5%). ^1H ЯМР (ДМСО) δ : 7,65-7,64 (д, 1H, J=1,5), 7,30-7,27 (д, 1H, J=8,7 Гц), 7,167 (с, 1H), 7,14-7,09 (кв., 1H, J= 6,9, 8,4 Гц), 2,67-2,62 (т, J=7,5, 2H), 2,25-2,20 (т, J=7,5 Гц, 2H), 2,12 (с, 8H).

3-(3-(Диметиламіно)пропіл)-1H-індол-5-амін (55)

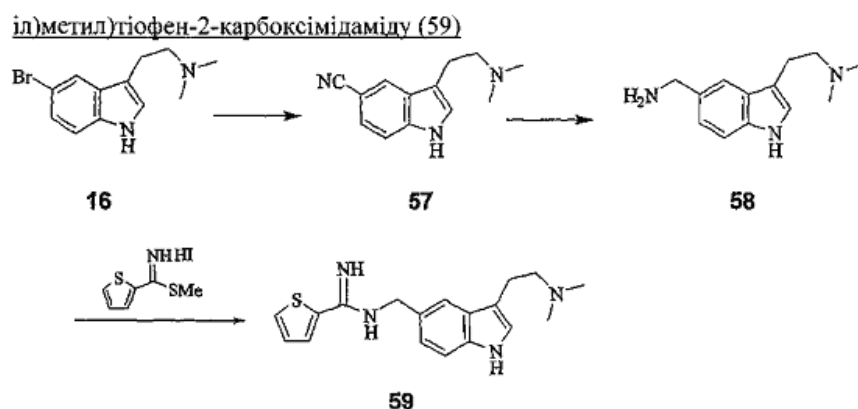
У посудину, яку продувають аргонном, обладнану стрижнем для магнітної мішалки, що містить 54 (324 мг, 1,15 ммоль), подають через канюлю розчин $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (53 мг, 0,058 ммоль) і розчин три-трет-бутилфосфіну (0,34 мл, 10%, 0,11 ммоль) у сухому ТГФ (8 мл). Колбу обладнують зворотним холодильником, і додають 1 М розчин літійгесаметилдисилану у ТГФ (3,45 мл, 3,45 ммоль). Реакційну суміш поміщають у металевий нагрівальний блок і нагрівають до температури утворення флегми. Реакційну суміш перемішують при такій температурі протягом 16 годин. ТШХ (10% 2 М розчину аміаку у метанолі, 90% дихлорметану) показує, що вся вихідна речовина прореагувала. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, і гасять реакцію 1 М соляною кислотою (15 мл). Кислу реакційну суміш підлюговують 3 н розчином гідроксиду натрію (8

мл) і обробляють етилацетатом (3×10 мл). Органічні фракції промивають розсолем, сушать над сульфатом магнію і обробляють вугіллям. Фільтрація через целіт з подальшим концентруванням і додатковим сушінням у високому вакуумі дає темно-жовте масло. Очищення продукту здійснюють з використанням колонкової хроматографії на силікагелі (5-10% 2 М розчину аміаку у метанолі, 95-90% дихлорметану). Вихід - 162 мг коричневого масла, сполука 55 (65%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 7,76 (ушир. с, NH), 7,17-7,14 (д, 1H, J=8,4 Гц), 6,92-6,90 (дд, 2H, J=2,1, 4,5 Гц), 6,67-6,64 (дд, 1H, J=2,1, 8,4 Гц), 2,73-2,68 (т, J=7,5, 2H), 2,41-2,36 (т, J=7,5 Гц, 2H), 2,26 (с, 8H).

N-3-(3-(Диметиламіно)пропіл)-1H-індол-5-іл)тіофен-2-карбоксимід (56)

У круглодонну колбу, яку продувають аргонном, що містить 55 (340 мг, 1,56 ммоль), додають гідройодид метилового ефіру тіофен-2-карбоксимідоївої кислоти (669 мг, 2,35 ммоль). Дві речовини суспендують в абсолютному етанолі (10 мл) і перемішують при кімнатній температурі протягом 16 годин. ТШХ (10% 2 М розчину аміаку у метанолі, 90% дихлорметану) показує, що весь вихідний амін прореагував. Реакційну суміш розбавляють ефіром (80 мл), і легку жовту речовину, що випала в осад, збирають фільтрацією під вакуумом. Осад промивають ефіром (50 мл), і він стає маслом на пористому скляному фільтрі. Використовують етанол для пропускання продукту крізь фільтр у круглодонну колбу (50 мл). Колбу обладнують стрижнем для перемішування, і додають DOWEX-66 (5,5 г). Реакційну суміш перемішують протягом 2 годин. Реакційну суміш фільтрують, фільтрат концентрують, і одержують жовту піну. Продукт реакції очищають колонковою хроматографією на силікагелі (5-10% 2 М розчину аміаку у метанолі, 95-90% дихлорметану), і одержують жовте масло. Масло розчиняють у метанолі (5 мл) і перемішують під час додавання 1 М розчину хлороводню в ефірі (3 мл). Після перемішування протягом 2 годин реакційну суміш концентрують на роторному випарнику. Одержану жовту піну додатково сушать на лінії з високим вакуумом. Вихід - 347 мг жовтої піни, сполука 56. ^1H ЯМР (ДМСО) δ : 11,44 (ушир. с, 1H), 11,26 (с, 1H), 10,62 (ушир. с, 1H), 9,66 (ушир. с, 1H), 8,61 (ушир. с, 1H), 8,18-8,17 (д, 2H, J=4,2 Гц), 7,65 (с, 1H), 7,54-7,51 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,41-7,36 (кв., 2H, J=4,5 Гц), 7,13-7,09 (дд, J=1,2, 8,7 Гц, 1H), 3,10-3,04 (т, J=7,5, 2H), 2,79-2,74 (т, J=7,5 Гц, 2H), 2,72 (с, 6H), 2,05 (м, 2H), ESI-MS m/z (%): 327 (M^+ , 100).

Приклад 15. Одержання N-((3-(2-(диметиламіно)етил)-1H-індол-5-іл)метил)тіофен-2-карбоксимідаміду (59)



3-(2-(Диметиламіно)етил)-1H-індол-5-карбонітрил (57)

[2-(5-Бром-1H-індол-3-іл)етил]диметиламін (16) (500,0 мг, 1,872 ммоль) (патент США № 5998438) поміщають у висушену у сушильний шафі колбу, яку продувають аргонном, обладнану стрижнем для перемішування. Додають послідовно ціанід цинку (395,0 мг, 3,368 ммоль, 1,8 еквівалентів), цинковий порошок (14,7 мг, 0,225 ммоль, 0,12 еквіваленту) і трис(добензиліденацетон)дипаладій(0) (42,9 мг, 0,0468 ммоль, 0,025 еквіваленту), а потім додають безводний N,N-диметилформамід (15 мл). Додають розчин три-трет-бутилфосфіну у гексані (10 мас. %, 189,0 мг, 280 мкл, 0,05 еквіваленту), і суміш перемішують протягом 15 хвилин при кімнатній температурі і потім гріють на масляній бані при 60°C протягом 30 хвилин. Після охолодження до кімнатної температури суміш переносять у ділильну лійку і розбавляють дистильованою водою (15 мл). Водну фазу екстрагують етилацетатом (3×30 мл). Об'єднані органічні екстракти сушать над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують. Залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (10% 2 M NH₃ у метанолі/90% дихлорметану), і одержують 3-(2-(диметиламіно)етил)-1H-індол-5-карбонітрил (57) у вигляді жовтого залишку (150 мг, вихід 37,6%). ¹H ЯМР (ДМСО) δ: 2,21 (с, 6H), 2,54 (м, 2H), 2,84 (т, 2H), 7,36-7,41 (м, 2H), 7,49 (д, 1H), 8,07 (с, 1H), 11,38 (ушир. с, 1H).

2-(5-(Амінометил)-1H-індол-3-іл)-N,N-диметилетанамін (58)

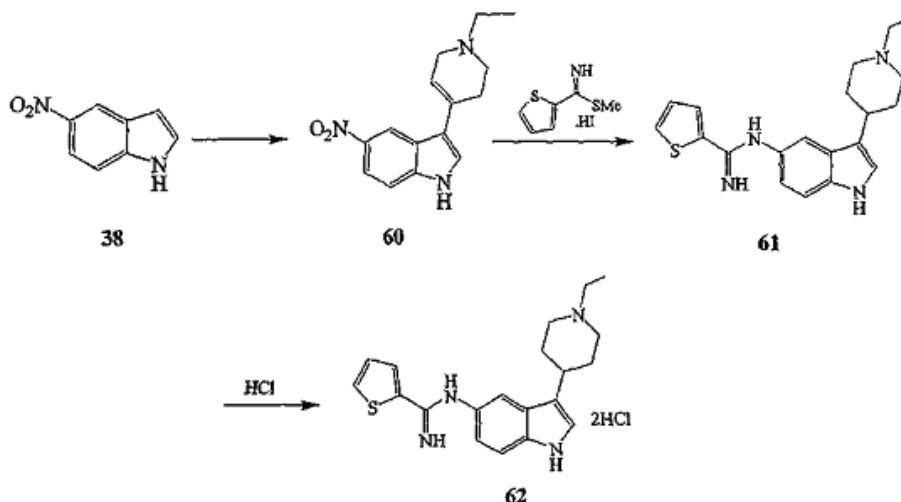
Алюмогідрид літію (40,0 мг, 1,055 ммоль, 1,5 еквіваленту) поміщають у висушену у сушильний шафі колбу, яку продувають аргонном, обладнану стрижнем для перемішування і зворотним холодильником. Додають безводний діетиловий ефір (5 мл) і знову перемішують. 3-(2-(Диметиламіно)етил)-1H-індол-5-карбонітрил (57) (150,0 мг, 0,703 ммоль, 1,0 еквівалент) розчиняють в окремій сухій колбі у суміші безводного діетилового ефіру (5 мл) і безводного тетрагідрофурану (5 мл), і одержаний розчин додають по краплях до розчину алюмогідриду літію, і одержану суміш кип'ятять зі зворотним холодильником. Через 30 хвилин реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і гасять послідовно

дистильованою водою (50 мкл), водним 3 н розчином гідроксиду натрію (75 мкл) і дистильованою водою (150 мкл). Розчин фільтрують і концентрують. Залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (10-15-20% 2 M NH₃ у метанолі/90-85-80% дихлорметану), і одержують 2-(5-(амінометил)-1H-індол-3-іл)-N,N-диметилетанамін (58) у вигляді блідо-жовтого залишку (73 мг, вихід 47,8%). ¹H ЯМР (ДМСО) δ: 2,21 (с, 6H), 2,53 (м, 2H), 2,78 (т, 2H), 3,79 (с, 2H), 7,02-7,05 (д, 1H), 7,09 (с, 1H), 7,24 (д, 1H), 7,44 (с, 1H), 10,66 (ушир. с, 1H), MS: 218 (M+1), 201 (M+1-NH₃).

N-((3-(2-(Диметиламіно)етил)-1H-індол-5-іл)метил)тіофен-2-карбоксимідамід (59)

[2-(5-Амінометил)-1H-індол-3-іл)етил]диметиламін (58) (70 мг, 0,322 ммоль) і гідродид метилового ефіру тіофен-2-карбоксимідоївої кислоти (160,7 мг, 0,564 ммоль, 1,75 еквіваленту) розчиняють у безводному етанолі (5 мл) у невеликій колбі, яку продувають аргонном. Реакційну суміш перемішують в атмосфері аргону протягом 20 годин при кімнатній температурі, після чого видаляють розчинник. Сирий залишок розчиняють у воді (10 мл) і переносять у ділильну лійку, де розчин підлогувають (pH 9-10), додаючи водний 1 н розчин гідроксиду натрію. Суміш екстрагують етилацетатом (3×20 мл). Об'єднані органічні екстракти промивають дистильованою водою і розсоллом, сушать над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують, і одержують сирий залишок. Залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (10-25% 2 M NH₃ у метанолі/90-75% дихлорметану), і одержують вільну основу у вигляді безбарвного/білого залишку (36 мг, вихід 34,3%). Вільну основу розчиняють у метанолі (5 мл), і додають 1 M HCl у діетиловому ефірі (3 еквіваленти). Розчинник видаляють, масло сушать у високому вакуумі, і одержують N-((3-(2-(диметиламіно)етил)-1H-індол-5-іл)метил)тіофен-2-карбоксимідамід (59) у вигляді солі дигідрохлориду. ¹H ЯМР (вільна основа, ДМСО-d₆) δ: 2,21 (с, 6H), 2,53 (м, 2H), 2,79 (т, 2H), 4,39 (с, 2H), 7,06-7,10 (м, 3H), 7,26 (д, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,52 (м, 1H), 7,60 (д, 1H), 10,65 (ушир. с, 1H), MS: 327 (M+1).

Приклад 16. N-(3-(1-етилпіперидин-4-іл)-1H-індол-5-іл)тіофен-2-карбоксимідамід (62)



3-(1-Етил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-5-нітро-1H-індол (60)

Розчин 5-нітроіндолу (38) (0,5 г, 3,083 ммоль) у сухому етанолі (15 мл) обробляють піролідіном (0,65 мл, 9,250 ммоль) і N-етил-4-піперидином (0,8 мл, 6,167 ммоль) при кімнатній температурі, і одержаний розчин кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 3 діб. Реакційну суміш приводять до кімнатної температури, і випарюють розчинник. Сиру речовину очищують колонковою хроматографією (2 М NH_3 у метанолі: CH_2Cl_2 , 5:95) і промивають ефіром (3×10 мл), і одержують сполуку 60 (0,35 г, 42%) у вигляді твердої речовини, т. пл. 188-190°C. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 1,07 (т, 3H, J=7,2 Гц), 2,41-2,50 (м, 4H), 2,63 (т, 2H, J=5,1 Гц), 3,10-3,15 (м, 2H), 6,18 (с, 1H), 7,55 (д, 1H, J=9,0 Гц), 7,65 (с, 1H), 8,01 (дд, 1H, J=2,1, 9,0 Гц), 8,69 (д, 1H, J=2,1 Гц), 11,86 (с, 1H); ESI-MS m/z (%): 272 (M^+ , 100).

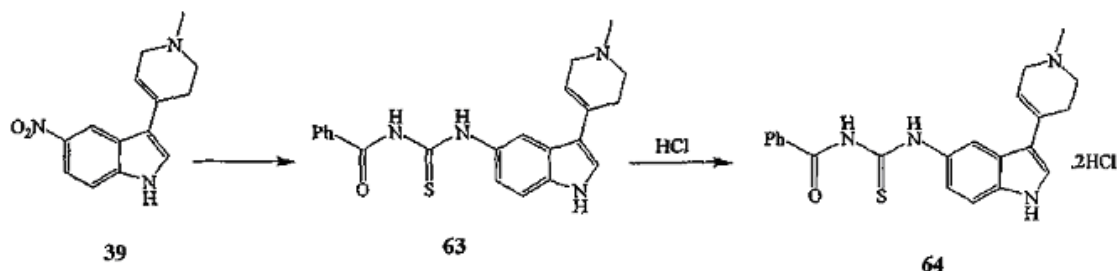
N-(3-(1-Етилпіперидин-4-іл)-1H-індол-5-іл)тіофен-2-карбоксимідамід (61)

Розчин 3-(1-етил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-5-нітро-1H-індолу (60) (0,1 г, 0,368 ммоль) у сухому етанолі (5 мл) обробляють 10% Pd-C (0,02 г), продувають газом воднем і перемішують протягом 3 годин в атм. водню (тиск у балоні). Тверду речовину відфільтровують з використанням шару целіту, який промивають сухим етанолом (2×5 мл). Об'єднаний етанольний шар обробляють гідрохлоридом метилового ефіру тіофен-2-карбоксимідотіової кислоти (0,21 г, 0,737 ммоль) і перемішують протягом 24 годин при кімнатній

температурі. Розчинник випарюють, і продукт реакції осаджують ефіром (100 мл). Тверду речовину відфільтровують і розчиняють у суміші насиченим розчином NaHCO_3 : CH_2Cl_2 (50 мл, 1:1). Органічний шар відділяють, і водний шар екстрагують CH_2Cl_2 (2×20 мл). Об'єднаний CH_2Cl_2 шар промивають розсолон (15 мл) і сушать (Na_2SO_4). Розчинник випарюють, і сиру речовину очищують колонковою хроматографією (2 М NH_3 у метанолі: CH_2Cl_2 , 5:95), і одержують N-(3-(1-етилпіперидин-4-іл)-1H-індол-5-іл)тіофен-2-карбоксимідамід (61) (0,085 г, 66%) у вигляді твердої речовини, т. пл. 150-152°C. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 1,01 (т, 3H, J=6,9 Гц), 1,59-1,75 (м, 2H), 1,90-2,05 (м, 4H), 2,35 (кв., 2H), 2,65-2,73 (м, 1H), 2,94-2,97 (м, 2H), 6,23 (ушир. с, 1H), 6,62 (дд, 1H, J=1,2, 8,4 Гц), 6,97 (с, 1H), 7,02 (д, 1H, J=2,1 Гц), 7,09 (т, 1H, J=4,2 Гц), 7,26 (д, 1H, J=8,4 Гц), 7,58 (д, 1H, J=5,4 Гц), 7,70 (д, 1H, J=3,6 Гц), 10,59 (с, 1H); ESI-MS m/z (%): 353 (M^+ , 100).

Сіль дигідрохлорид N-(3-(1-етилпіперидин-4-іл)-1H-індол-5-іл)тіофен-2-карбоксимідаміду (62). Розчин N-(3-(1-етилпіперидин-4-іл)-1H-індол-5-іл)тіофен-2-карбоксимідаміду (61) (0,07 г, 0,198 ммоль) в етанолі (2 мл) обробляють 1 н HCl в ефірі (0,59 мл, 0,595 ммоль) при кімнатній температурі. Розчинник випарюють після перемішування протягом 15 хв., і сиру речовину перекристалізують з етанолу/ефіру, і одержують сполуку 62 (0,067 г, 80%) у вигляді твердої речовини, т.пл. 254-256°C.

Приклад 17. N-(3-(1-Метил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-1Н-індол-5-ілкарбамотіол)бензамід (64)



3-(1-Метил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-5-нітро-1Н-індол (39)

Подробиці експерименту обговорюються у прикладі 11.

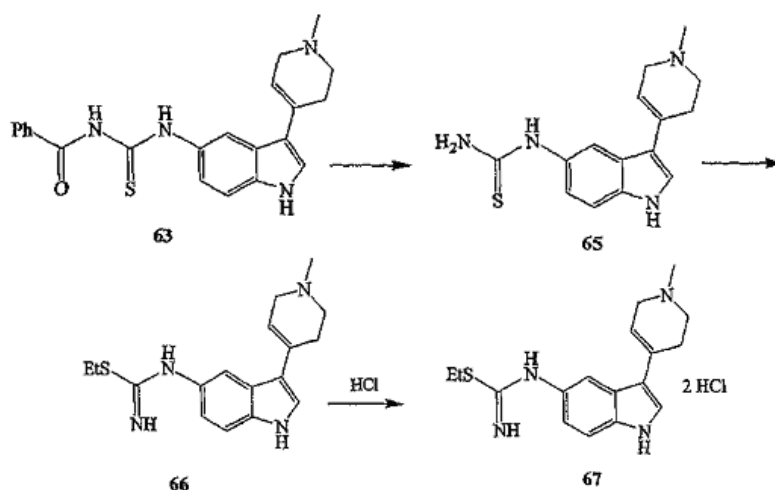
N-(3-(1-Метил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-1Н-індол-5-ілкарбамотіол)бензамід (63). Розчин сполуки 3-(1-метил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-5-нітро-1Н-індолу (39) (1,0 г, 3,866 ммоль) у сухому метанолі (20 мл) обробляють Ні Ренея (0,3 г) і потім гідазингідратом (1,21 мл, 38,866 ммоль) при кімнатній температурі, і одержаний розчин перемішують при 65°C протягом 2 годин. Реакційну суміш приводять до кімнатної температури, і суміш фільтрують через шар целіту для видалення твердої речовини. Шар целіту промивають метанолом (2×10 мл). Об'єднану органічну фракцію випарюють, і сиру речовину очищають колонковою хроматографією (2 М NH₃ у метанолі: CH₂Cl₂, 5:95), і одержують вільний амін 3-(1-метил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-1Н-індол-5-амін (0,78 г, 88%) у вигляді твердої речовини. Розчин аміну (0,78 г, 3,431 ммоль) в ацетоні (20 мл) обробляють бензоїлізотіоціанатом (0,53 мл,

3,946 ммоль) при кімнатній температурі, і одержану суміш перемішують протягом ночі. Розчинник випарюють, сирий продукт реакції очищають колонковою хроматографією (2 М розчин аміаку у метанолі: CH₂Cl₂, 5:95), і одержують сполуку 63 (1,23 г, 92%) у вигляді твердої речовини, т. пл. 182-184°C. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 2,28 (с, 3H), 2,50-2,58 (м, 4H), 3,00-3,10 (м, 2H), 6,09 (с, 1H), 7,26 (д, 1H, J=7,8 Гц), 7,40 (д, 1H, J=8,7 Гц), 7,44 (д, 1H, J=2,1 Гц), 7,54 (т, 2H, J=7,5 Гц), 7,66 (т, 1H, J=7,2 Гц), 7,99 (д, 2H, J=7,5 Гц), 8,15 (с, 1H), 11,24 (с, 1H), 11,48 (с, 1H), 12,58 (с, 1H); ESI-MS m/z (%): 391 (M⁺, 76), 289 (74), 348 (100).

Сіль гідрохлорид N-(3-(1-метил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-1Н-індол-5-ілкарбамотіол)бензаміду (64). Розчин сполуки 63 (0,08 г, 0,204 ммоль) у метанолі (5 мл) обробляють 1 н HCl в ефірі (0,6 мл, 0,614 ммоль) при кімнатній температурі. Розчинник випарюють у вакуумі після перемішування протягом 15 хв., і сиру речовину перекристалізують з етанолу/ефіру, і одержують сполуку 64 (0,075 г, 80%) у вигляді твердої речовини, т.пл. 197-199°C.

Приклад 18. Одержання етил-3-(1-метил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-1Н-

індол-5-ілкарбамімідотіоату (67)



N-(3-(1-метил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-1Н-індол-5-ілкарбамотіол)бензамід (63). Синтез описаний у прикладі 17.

N-(3-(1-Метил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-1Н-індол-5-іл)тіосечовина (65). Розчин сполуки 63

(1,12 г, 2,868 ммоль) у ТГФ (20 мл) обробляють 2 н розчином NaOH (3,1 мл, 6,309 ммоль) при кімнатній температурі, і одержаний розчин кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 5 годин. Реакційну суміш приводять до кімнатної темпера-

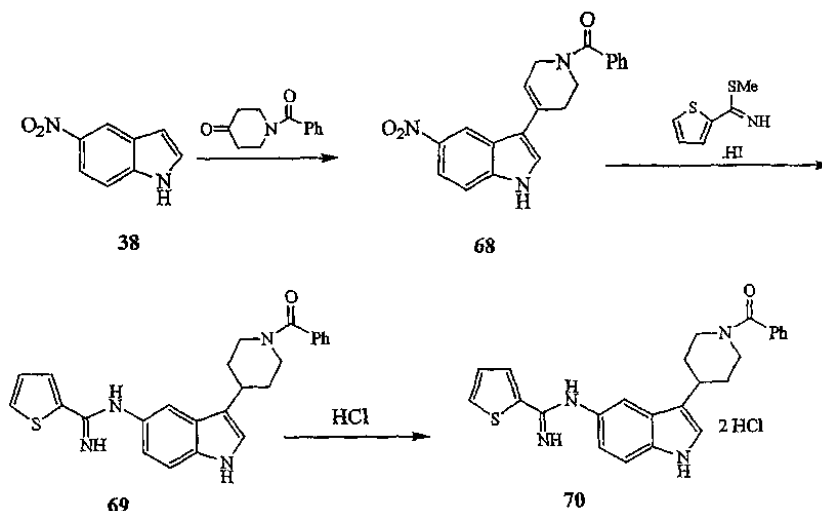
тури, і розчинник випарюють. Сирий залишок розбавляють водою (20 мл) і етилацетатом (20 мл). Тверду речовину, що випала в осад, відфільтровують, промивають водою (10 мл), EtOAc (10 мл) і ефіром (2×10 мл) і сушать у вакуумі, і одержують сполуку 65 (0,65 г, 79%), т. пл. 209-211°C. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 2,27 (с, 3H), 2,50-2,56 (м, 4H), 3,00-3,08 (м, 2H), 6,05 (с, 1H), 6,98 (д, 1H, J=8,4 Гц), 7,32-7,40 (м, 3H), 7,67 (с, 1H), 9,51 (с, 1H), 11,15 (с, 1H); ESI-MS m/z (%): 287 (M⁺, 71), 249 (46), 244 (100).

Етил-3-(1-метил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-1H-індол-5-ілкарбамімідатіоат (66). Розчин сполуки 65 (0,2 г, 0,698 ммоль) в ацетоні (10 мл) обробляють йодметаном (0,33 мл, 4,189 ммоль) при кімнатній температурі, і одержаний розчин кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 4 годин. Реакційну суміш приводять до кімнатної температури, і розчинник випарюють. Сирий залишок розбавляють насиченим розчином NaHCO₃ (20 мл), і сполуку екстрагують в CH₂Cl₂

(3×20 мл). Об'єднаний CH₂Cl₂ шар промивають розсолем (15 мл) і сушать (Na₂SO₄). Випарювання розчинника і очищення сирової речовини колонковою хроматографією (2 M NH₃ у метанолі: CH₂Cl₂, 5:95) дають сполуку 66 (0,055 г, 25%) у вигляді твердої речовини, т. пл. 77-79°C. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 1,20-1,30 (м, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,50-2,57 (м, 4H), 2,90-2,96 (м, 2H), 3,02-3,06 (м, 2H), 5,98-6,04 (м, 2H), 6,60-6,63 (м, 1H), 7,17-7,35 (м, 4H), 10,90 (с, 1H); ESI-MS m/z (%): 315 (M⁺, 66), 311 (78), 249 (100).

Сіль дихлорид етил-3-(1-метил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-1H-індол-5-ілкарбамімідатіоату (67). Розчин сполуки 66 (0,05 г, 0,159 ммоль) у метанолі (5 мл) обробляють 1 н HCl в ефірі (0,47 мл, 0,447 ммоль) при кімнатній температурі. Розчинник випарюють у вакуумі після перемішування протягом 15 хв., і сирову речовину перекристалізують з етанолу/ефіру, і одержують сполуку 67 (0,04 г, 66%) у вигляді твердої речовини, т.пл. 190-192°C.

Приклад 19. N-3-(1-бензоїлпіперидин-4-іл)-1H-індол-5-ілтіофен-2-карбоксимідамід (70)



(4-(5-нітро-1H-індол-3-іл)-5,6-дигідропіридин-1(2H)-іл)(феніл)метанон (68)

Розчин 5-нітроіндолу (38) (0,5 г, 3,083 ммоль) у сухому етанолі (15 мл) обробляють піролідином (0,77 мл, 9,250 ммоль) і 1-бензоїл-4-піперидином (1,0 г, 4,933 ммоль) при кімнатній температурі, і одержаний розчин кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 3 діб. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, і тверду речовину відфільтровують. Продукт реакції промивають холодним етанолом (2×10 мл) і сушать у вакуумі, і одержують сполуку 68 (1,05 г, 98%) у вигляді твердої речовини, т. пл. 280-282°C. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 2,55-2,61 (м, 2H), 3,54-3,58 (м, 1H), 3,86-3,90 (м, 1H), 4,15-4,34 (м, 2H), 6,14-6,30 (м, 1H), 7,39-7,55 (м, 5H), 7,67 (д, 1H, J=9,6 Гц), 7,72 (с, 1H), 8,03 (д, 1H, J=8,1 Гц), 8,70-8,78 (м, 1H), 11,94 (с, 1H); ESI-MS m/z (%): 348 (M⁺, 100), 276 (83), 244 (40).

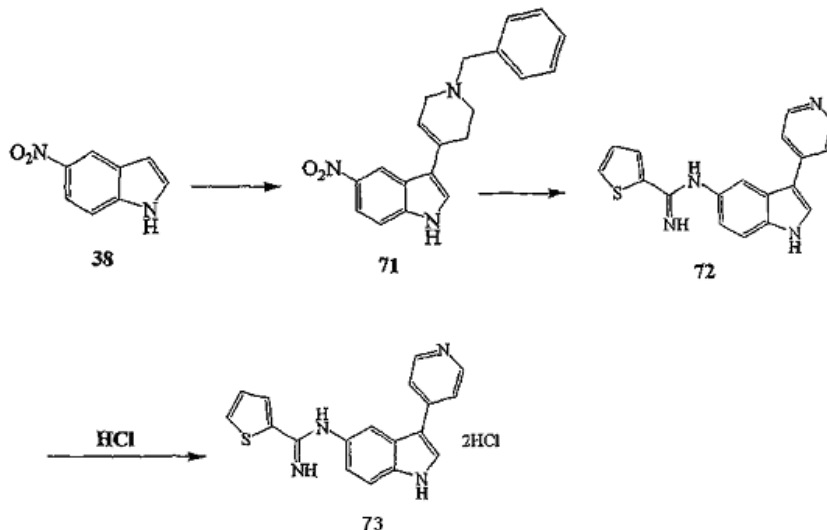
Сіль дихлорид N-3-(1-бензоїлпіперидин-4-іл)-1H-індол-5-ілтіофен-2-карбоксимідаміду

(70). Розчин сполуки 1 (0,2 г, 0,575 ммоль) у сухому етанолі (5 мл) обробляють Pd-C (0,02 г), продувають газом воднем і перемішують протягом ночі (14 годин) в атмосфері водню (тиск у балоні). Реакційну суміш фільтрують через шар целіту, що промивають сухим етанолом (2×5 мл). Об'єднаний етанольний шар обробляють гідрохлоридом метилового ефіру тіофен-2-карбоксимідотіової кислоти (0,32 г, 1,157 ммоль), і одержану суміш перемішують протягом 24 годин при кімнатній температурі. Розчинник випарюють, і продукт реакції осаджують ефіром (50 мл). Тверду речовину обробляють насичений розчин NaHCO₃:CH₂Cl₂ (40 мл, 1:1). Органічний шар відділяють, і водний шар екстрагують CH₂Cl₂ (2×20 мл). Об'єднаний CH₂Cl₂ шар промивають розсолем (10 мл) і сушать (Na₂SO₄). Розчинник випарюють, і сирову речовину очищують колонковою хроматографією (2 M NH₃ у метанолі: CH₂Cl₂, 5:95), і одержують сполуку 69 (0,07 г, 28%) у вигляді вільної основи. Тверда речовина, т. пл. 135-

137°C. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ : 1,57-1,65 (м, 2H), 1,89-2,06 (м, 2H), 2,92-3,08 (м, 2H), 3,18-3,25 (м, 1H), 3,64-3,69 (м, 1H), 4,58-4,64 (м, 1H), 6,22 (с, 1H), 6,63 (д, 1H, $J=8,7$ Гц), 7,01-7,10 (м, 3H), 7,27 (д, 1H, $J=8,4$ Гц), 7,40-7,45 (м, 6H), 7,58 (д, 1H, $J=4,8$ Гц), 7,70 (д, 1H, $J=3,6$ Гц), 10,65 (с, 1H); ESI-MS m/z (%): 429 (M^+ , 100), 412 (46).

Розчин сполуки 69 (0,06 г, 0,140 ммоль) у метанолі (3 мл) обробляють 1 н HCl в ефірі (0,42 мл, 0,420 ммоль) і перемішують протягом 30 хв. при кімнатній температурі. Розчинник випарюють, і сиру речовину перекристалізують з етанолу/ефіру, і одержують сполуку 70 (0,053 г, 76%) у вигляді твердої речовини, т.пл. 180-183°C.

Приклад 20. N-(3-(Піридин-4-іл)-1H-індол-5-іл)тіофен-2-карбоксимідамід (73)



3-(1-бензил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-5-нітро-1H-індол (71)

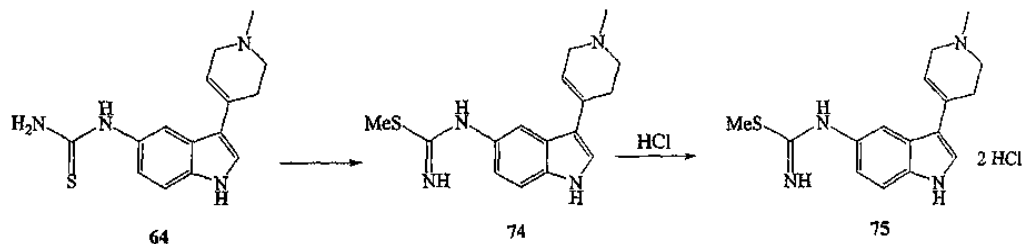
Розчин 5-нітроіндолу (38) (1,0 г, 6,167 ммоль) у сухому етанолі (20 мл) обробляють піроліденом (1,54 мл, 18,501 ммоль) і 1N-бензил-4-піперидоном (2,2 мл, 12,3 ммоль) при кімнатній температурі, і одержаний розчин кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 4 діб. Реакційну суміш приводять до кімнатної температури, і випарюють розчинник. Сирий продукт реакції очищають колонковою хроматографією (2 М NH_3 у метанолі: CH_2Cl_2 , 5:95), і одержують сполуку 71 (0,925 г, 45%) у вигляді твердої речовини, т. пл. 168-170°C. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ : 2,51-2,55 (м, 2H), 2,66 (т, 2H, $J=5,4$ Гц), 3,12-3,18 (м, 2H), 3,60 (с, 2H), 6,17 (с, 1H), 7,23-7,38 (м, 5H), 7,55 (д, 1H, $J=9,0$ Гц), 7,65 (с, 1H), 8,01 (дд, 1H, $J=2,1$, 8,7 Гц), 8,68 (д, 1H, $J=2,1$ Гц), 11,87 (с, 1H); ESI-MS m/z (%): 334 (M^+ , 100).

Сіль дигідрохлорид N-3-(піридин-4-іл)-1H-індол-5-іл)тіофен-2-карбоксимідаміду (73). Розчин сполуки 71 (0,3 г, 0,899 ммоль) у сухому метанолі (5 мл) обробляють Pd-C (0,03 г) і HCO_2NH_4 (0,28 г, 4,499 ммоль) при кімнатній температурі, і одержаний розчин кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 24 годин. Реакційну суміш приводять до кімнатної температури і фільтрують через шар целіту, який промивають метанолом (2×15 мл). Об'єднаний метанольний шар упарюють, і сиру речовину очищають колонковою хро-

матографією (2 М NH_3 у метанолі: CH_2Cl_2 , 5:95), і одержують проміжний амін.

Розчин аміну у сухому етанолі (10 мл) обробляють гідройодидом метилового ефіру тіофен-2-карбоксимідотіової кислоти (0,51 г, 1,799 ммоль), і одержану суміш перемішують протягом 24 годин при кімнатній температурі. Розчинник випарюють, і продукт реакції осаджують ефіром (50 мл). Тверду речовину розчиняють у суміші насичений розчин $\text{NaHCO}_3:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (40 мл, 1:1). Органічний шар відділяють, і водний шар екстрагують CH_2Cl_2 (2×20 мл). Об'єднаний CH_2Cl_2 шар промивають розсоллом (15 мл) і сушать (Na_2SO_4). Розчинник випарюють, і сиру речовину очищають колонковою хроматографією (2 М NH_3 у метанолі: CH_2Cl_2 , 5:95), і одержують сполуку 72 (0,04 г, 14%) у вигляді твердої речовини, т. пл. 112-115°C. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ : 6,39 (ушир. с, 1H), 6,76 (д, 1H, $J=8,4$ Гц), 7,10 (дд, 1H, $J=3,6$, 4,9 Гц), 7,41-7,44 (м, 2H), 7,61 (д, 1H, $J=4,8$ Гц), 7,68 (д, 2H, $J=6,3$ Гц), 7,74 (д, 1H, $J=2,7$ Гц), 7,96 (д, 1H, $J=2,7$ Гц), 8,49 (д, 2H, $J=6,0$ Гц), 11,53 (с, 1H); ESI-MS m/z (%): 319 (M^+ , 100). Розчин вільної основи сполуки 72 (0,035 г, 0,109 ммоль) у метанолі (3 мл) обробляють 1 н HCl в ефірі (0,32 мл, 0,329 ммоль) і перемішують протягом 30 хв. при кімнатній температурі. Розчинник випарюють, і сиру речовину перекристалізують з етанолу/ефіру, і одержують сполуку 73 (0,031 г, 72%) у вигляді солі дигідрохлориду. Тверда речовина, т.пл. 183-185°C.

Приклад 21. Метил-3-(1-метил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-1Н-індол-5-ілкарбамімідотіоат (75)



1-(3-(1-Метил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-1Н-індол-5-іл)тіосечовина (64)

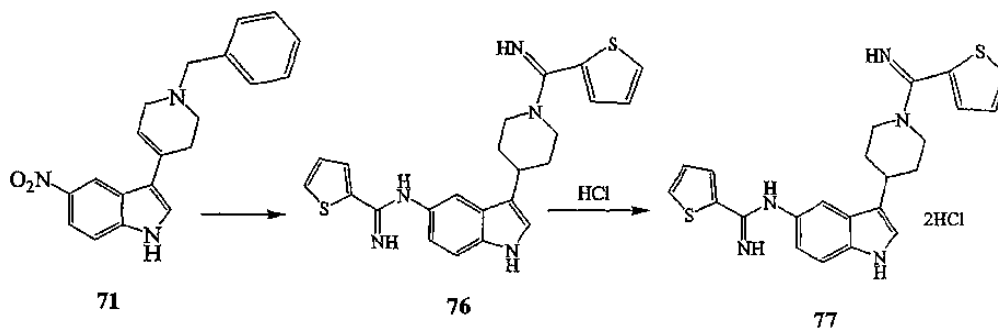
Див. подробиці експерименту у прикладі 17.

Метил-3-(1-метил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-1Н-індол-5-ілкарбамімідотіоат (74). Розчин сполуки 64 (0,2 г, 0,698 ммоль) в ацетоні (10 мл) обробляють йодметаном (0,26 мл, 4,189 ммоль) при кімнатній температурі, і одержаний розчин кип'ятять зі зворотним холодильником протягом ночі (14 годин). Реакційну суміш приводять до кімнатної температури, і розчинник випарюють. Сиру речовину розбавляють насиченим розчином NaHCO_3 (10 мл), і сполуку екстрагують в CH_2Cl_2 (2×20 мл). Об'єднаний CH_2Cl_2 шар промивають розсолом (10 мл) і сушать (Na_2SO_4). Розчинник випарюють, і сиру речовину очищують колонковою хроматографією (2 М NH_3 у метанолі:

CH_2Cl_2 , 5:95), і одержують сполуку 74 (0,04 г, 19%) у вигляді твердої речовини, т. пл. 260-262°C. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 2,29 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 2,50-2,59 (м, 4H), 3,06 (ушир. с, 2H), 6,01 (с, 1H), 6,64 (ушир. с, 1H), 7,22-7,30 (м, 3H), 10,91 (с, 1H); ESI-MS m/z (%): 301 (M^+ , 36), 285 (55), 258 (66), 242 (100).

Сіль дигідрохлорид метил-3-(1-метил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-1Н-індол-5-ілкарбамімідотіоату (75). Розчин сполуки 74 (0,035 г, 0,116 ммоль) у метанолі (3 мл) обробляють 1 н HCl в ефірі (0,34 мл, 0,349 ммоль) при кімнатній температурі. Розчинник випарюють у вакуумі після перемішування протягом 15 хв., і залишок сушать, і одержують сполуку 75 (0,03 г, 70%) у вигляді напівтвердої речовини.

Приклад 22. N-3-(1-(Іміно(тіофен-2-іл)метил)піперидин-4-іл)-1Н-індол-5-іл)тіофен-2-карбоксимідамід (77)



3-(1-Бензил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-5-нітро-1Н-індол (71). Див. подробиці експерименту у прикладі 20.

N-3-(1-(Іміно(тіофен-2-іл)метил)піперидин-4-іл)-1Н-індол-5-іл)тіофен-2-карбоксимідамід (76). Розчин сполуки 71 (0,17 г, 0,509 ммоль) у сухому етанолі (5 мл) обробляють Pd-C (0,02 г), продувають газом воднем і перемішують протягом ночі (14 годин) в атмосфері водню (тиск у балоні). Реакційну суміш фільтрують через шар целюли, що промивають сухим етанолом (2×5 мл). Об'єднаний етанольний шар обробляють гідройодидом метилового ефіру тіофен-2-карбоксимідотіоївої кислоти (0,32 г, 1,019 ммоль), і одержану суміш перемішують протягом 24 годин при кімнатній температурі. Розчинник випарюють, і продукт реакції осаджують ефіром (50 мл). Тверду речовину розчиняють у суміші насиченим розчином

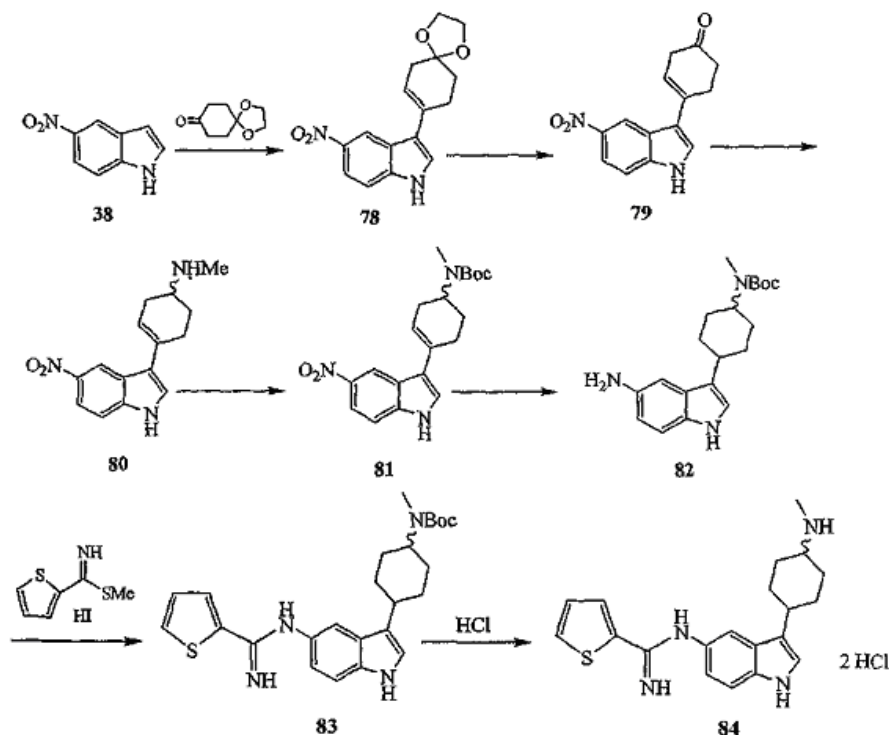
NaHCO_3 : CH_2Cl_2 (40 мл, 1:1). Органічний шар відділяють, і водний шар екстрагують CH_2Cl_2 (2×20 мл). Об'єднаний CH_2Cl_2 шар промивають розсолом (10 мл) і сушать (Na_2SO_4). Розчинник випарюють, і сирий продукт очищують колонковою хроматографією (2 М NH_3 у метанолі: CH_2Cl_2 , 5:95), і одержують сполуку 77 (0,06 г, 27%) у вигляді твердої речовини, т. пл. 115-117°C. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 1,66-1,77 (м, 2H), 1,99-2,03 (м, 2H), 3,04-3,16 (м, 3H), 3,97-4,01 (м, 2H), 6,23 (ушир. с, 1H), 6,64 (дд, 1H, $J=1,2$, 8,4 Гц), 7,03 (с, 1H), 7,07-7,10 (м, 2H), 7,17 (т, 1H, $J=3,9$ Гц), 7,28 (д, 1H, $J=8,4$ Гц), 7,43 (д, 1H, $J=3,9$ Гц), 7,58 (д, 1H, $J=4,5$ Гц), 7,71 (д, 1H, $J=3,6$ Гц), 7,78 (д, 1H, $J=4,5$ Гц), 10,65 (с, 1H); ESI-MS m/z (%): 434 (M^+ , 47), 325 (100), 242 (34).

Сіль дигідрохлорид N-3-(1-(іміно(тіофен-2-іл)метил)піперидин-4-іл)-1Н-індол-5-іл)тіофен-2-

карбоксимідаміду (77). Розчин сполуки 76 (0,055 г, 0,115 ммоль) у метанолі (3 мл) обробляють 1 н HCl в ефірі (0,34 мл, 0,345 ммоль) і перемішують протягом 30 хв. при кімнатній температурі. Роз-

чинник випарюють, і сиру речовину перекристалізують з етанолу/ефіру, і одержують сполуку 77 (0,051 г, 80%) у вигляді твердої речовини, т.пл. 123-125°C.

Приклад 23. N-(3-(4-(1-метиламіно)циклогексил)-1H-індол-5-іл)тіофен-2-карбоксимідамід (84)



5-нітро-3-(1,4-діоксаспіро[4,5]дец-7-ен-8-іл)-1H-індол (78). Розчин 5-нітроіндолу (38) (0,2 г, 1,233 ммоль) у сухому метанолі (5 мл) обробляють KOH (0,56 г) при кімнатній температурі. Після перемішування протягом 10 хв. додають моноетиленкеталь 1,4-циклогександіону (0,48 г, 3,083 ммоль), і одержаний розчин кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 36 годин. Реакційну суміш приводять до кімнатної температури, і розчинник випарюють. Сирий продукт реакції розбавляють водою (25 мл), і продукт екстрагують в етилацетат (2×25 мл). Об'єднаний етилацетатний шар промивають розсолем (20 мл) і сушать (Na₂SO₄). Розчинник випарюють, сиру речовину очищають колонковою флеш-хроматографією (етилацетат), і одержують сполуку 78 (0,25 г, 68%) у вигляді твердої речовини, т. пл. 175-177°C. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,91 (т, 2H, J=6,6 Гц), 2,49 (ушир. с, 2H), 2,49-2,66 (м, 2H), 3,96-4,00 (м, 4H), 6,12 (т, 1H, J=3,9 Гц), 7,22 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,32 (д, 1H, J=8,7 Гц), 8,05 (дд, 1H, J=2,1, 9,0 Гц), 8,36 (ушир. с, 1H), 8,78 (д, 1H, J=2,1 Гц); ESI-MS m/z (%): 301 (M⁺, 100).

4-(5-Нітро-1H-індол-3-іл)циклогекс-3-енон (79). Розчин сполуки 78 (0,1 г, 0,332 ммоль) в ацетоні (5 мл) обробляють 10% соляною кислотою (5 мл) при кімнатній температурі і перемішують протягом 6 годин. Ацетон випарюють і сиру речовину підлугують з використанням розчину NH₄OH (20 мл). Продукт реакції екстрагують в

CH₂Cl₂ (2×20 мл), промивають розсолем (10 мл) і сушать (Na₂SO₄). Шар CH₂Cl₂ упарюють, і одержують сполуку 79 (0,075 г, 88%) у вигляді твердої речовини, т. пл. 210-212°C. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 2,59 (т, 2H, J=6,9 Гц), 2,90 (т, 2H, J=6,6 Гц), 3,11-3,12 (м, 2H), 6,24 (т, 1H, J=3,6 Гц), 7,57 (д, 1H, J=9,0 Гц), 7,76 (д, 1H, J=2,1 Гц), 8,03 (дд, 1H, J=2,1, 9,0 Гц), 8,71 (д, 1H, J=2,1 Гц), 11,95 (с, 1H); ESI-MS m/z (%): 257 (M⁺, 100).

N-метил-4-(5-нітро-1H-індол-3-іл)циклогекс-3-енамін (80). Розчин сполуки 79 (0,07 г, 0,273 ммоль) в 1,2-дихлоретані (3 мл) обробляють AcOH (0,015 мл, 0,273 ммоль), гідрохлоридом метиламіну (0,018 г, 0,273 ммоль) і NaBH(OAc)₃ (0,086 г, 0,409 ммоль) при кімнатній температурі і перемішують протягом ночі (14 годин). Реакційну суміш підлугують 2 н розчином NaOH (25 мл), і продукт реакції екстрагують в етилацетат (2×20 мл). Об'єднаний етилацетатний шар промивають розсолем (15 мл) і сушать (Na₂SO₄). Розчинник випарюють, сиру речовину очищають колонковою хроматографією (2 М NH₃ у метанолі: CH₂Cl₂, 1:9), і одержують сполуку 80 (0,074 г, вихід кількісний) у вигляді твердої речовини, т. пл. 208-210°C. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 1,44-1,53 (м, 1H), 1,97-2,01 (м, 2H), 2,35 (с, 3H), 2,40-2,57 (м, 3H), 2,60-2,70 (м, 1H), 6,13 (ушир. с, 1H), 7,54 (д, 1H, J=9,0 Гц), 7,63 (с, 1H), 8,00 (д, 1H, J=7,5 Гц), 8,67 (с, 1H), 11,85 (ушир. с, 1H); ESI-MS m/z (%): 272 (M⁺, 100).

трет-Бутилметил(4-(5-нітро-1H-індол-3-іл)циклогекс-3-еніл)карбамат (81). Розчин сполуки 80 (0,1 г, 0,368 ммоль) у сухому 1,4-діоксані (3 мл) обробляють Et_3N (0,1 мл, 0,737 ммоль), а потім $(\text{Boc})_2\text{O}$ (0,084 г, 0,387 ммоль) при кімнатній температурі, і одержаний розчин перемішують протягом ночі (16 годин). Розчинник випарюють, сиру речовину очищають колонковою хроматографією (EtOAc :гексан, 1:1), і одержують сполуку 81 (0,135 г, вихід кількісний) у вигляді твердої речовини, т. пл. 224-226°C. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,42 (с, 9H), 1,81-1,87 (м, 2H), 2,29-2,45 (м, 2H), 2,60-2,70 (м, 2H), 2,74 (с, 3H), 4,10-4,16 (м, 1H), 6,17 (ушир. с, 1H), 7,55 (д, 1H, $J=9,0$ Гц), 7,66 (с, 1H), 8,01 (дд, 1H, $J=2,4, 9,0$ Гц), 8,68 (д, 1H, $J=2,1$ Гц), 11,87 (с, 1H); ESI-MS m/z (%): 394 (M, Na^+ , 100), 316 (44), 272 (82).

трет-Бутил-4-(5-аміно-1H-індол-3-іл)циклогекс-3-еніл(метил)карбамат (82). Розчин сполуки 81 (0,5 г, 1,364 ммоль) в 2 М розчині NH_3 у метанолі (20 мл) обробляють Pd-C (0,05 г) і продувають газом воднем. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі (16 годин) в атмосфері водню (тиск у балоні). Розчин фільтрують через шар целіту, що промивають сумішшю метанол: CH_2Cl_2 (1:1, 2×20 мл). Розчинник випарюють, і сирий продукт очищають колонковою хроматографією (EtOAc :гексан, 1:1), і одержують сполуку 82 (0,46 г, вихід кількісний) у вигляді твердої речовини при співвідношенні діастереомерів 1:2. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,38, 1,41 (2с, 9H), 1,46-1,84 (м, 6H), 2,02-2,17 (м, 2H), 2,53-2,57 (м, 1H), 2,60-2,72 (2с, 3H), 3,82-3,85 (м, 1H), 4,41 (ушир. с, 2H), 6,42-6,50 (м, 1H), 6,66-6,68 (м, 1H), 6,85-6,87, 6,99-7,06 (2м, 2H), 10,23, 10,28 (2с, 1H); ESI-MS m/z (%): 366 (M, Na^+ , 8), 344 (MH^+ , 10), 288 (100).

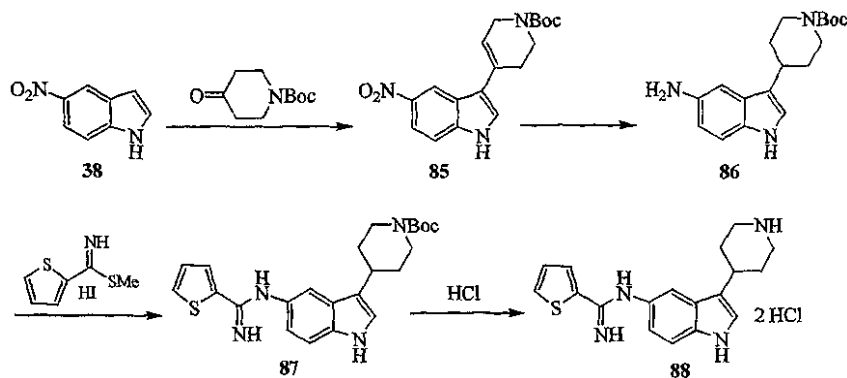
трет-Бутилметил(4-(5-тіофен-2-карбоксимідоамідо)-1H-індол-3-іл)циклогексил)карбамат (83). Розчин сполуки 82 (0,44 г, 1,281 ммоль) у сухому етанолі (20 мл) обробляють гідродидом метилового ефіру тіофен-2-карбоксимідоївної кислоти (0,73 г, 2,562

ммоль) при кімнатній температурі і перемішують протягом 24 годин. Розчинник випарюють, і продукт реакції осаджують ефіром (100 мл). Тверду речовину розчиняють у суміші насиченим розчином NaHCO_3 : CH_2Cl_2 (50 мл, 1:1). Органічний шар відділяють, і водний шар екстрагують CH_2Cl_2 (2×25 мл). Об'єднаний CH_2Cl_2 шар промивають розсолем (20 мл) і сушать (Na_2SO_4). Розчинник випарюють, і сиру речовину очищають колонковою хроматографією (2 М NH_3 у метанолі: CH_2Cl_2 , 5:95), і одержують сполуку 83 (0,425 г, 73%) у вигляді піни при співвідношенні діастереомерів 1:2. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,38-1,56 (м, 11H), 1,64-1,82 (м, 4H), 2,06-2,18 (м, 2H), 2,62-2,70 (м, 4H), 3,80-3,90 (м, 1H), 6,27 (ушир. с, 1H), 6,62-6,66 (м, 1H), 6,95-7,11 (м, 3H), 7,22-7,29 (м, 1H), 7,59 (д, 1H, $J=5,1$ Гц), 7,71 (д, 1H, $J=3,6$ Гц), 10,59, 10,63 (2с, 1H); ESI-MS m/z (%): 453 (MH^+ , 100).

Сіль дигідрохлорид N-(3-(4-(1-метиламіно)циклогексил)-1H-індол-5-іл)тіофен-2-карбоксимідаміду (84). Сполуку 83 (0,2 г, 0,441 ммоль) обробляють 1 н розчином HCl при кімнатній температурі, і одержаний розчин кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Реакційну суміш приводять до кімнатної температури, фільтрують і промивають водою (5 мл). Розчинник випарюють, і сиру речовину перекристалізують з етанолу/ефіру, і одержують сполуку 84 (0,175 г, 94%) у вигляді твердої речовини при співвідношенні діастереомерів 1:2. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,52-1,56 (м, 2H), 1,81-2,16 (м, 6H), 2,50 (с, 3H), 2,75-2,80 (м, 1H), 3,00-3,05 (м, 1H), 7,08 (д, 1H, $J=8,1$ Гц), 7,24-7,40 (м, 2H), 7,50 (д, 1H, $J=8,7$ Гц), 7,70-7,72 (м, 1H), 8,15-8,19 (м, 2H), 8,58 (ушир. с, 1H), 9,19 (ушир. с, 2H), 9,65 (ушир. с, 1H), 11,21, 11,26 (2с, 1H), 11,43 (с, 1H); ESI-MS m/z (%): 353 (MH^+ для вільної основи, 100), 322 (85); ESI-MCVP, обчислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{S}$ (MH^+ для вільної основи). Обчислено 353,1808; спостерігають 353,1794.

Приклад 24. N-(3-(Піперидин-4-іл)-1H-індол-5-іл)тіофен-2-карбоксимідамід

(88)



трет-Бутил-4-(5-нітро-1H-індол-3-іл)-5,6-дигідропіридин-1(2H)-карбоксилат (85). Розчин 5-нітроіндолу (38) (2,0 г, 12,334 ммоль) у сухому етанолі (20 мл) обробляють піроліденом (3,08 мл,

37,002 ммоль) і потім N-Boc-4-піперидоном (4,91 г, 24,668 ммоль) при кімнатній температурі, і одержаний розчин кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 3 діб. Реакційну суміш приводять

до кімнатної температури, випарюють розчинник, і сирий продукт реакції очищають колонковою хроматографією (етилацетат:гексан, 1:3), і одержують сполуку 85 (4,2 г, вихід кількісний) у вигляді твердої речовини, т. пл. 210-212°C. ^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ : 1,36-1,43 (м, 1H), 3,57 (т, 2H, $J=5,7$ Гц), 4,08 (с, 2H), 6,20 (с, 1H), 7,56 (д, 1H, $J=9,0$ Гц), 7,71 (с, 1H), 8,02 (дд, 1H, $J=2,1, 9,0$ Гц), 8,71 (д, 1H, $J=2,1$, Гц), 11,93 (с, 1H); ESI-MS m/z (%): 366 (M,Na^+ , 100), 288 (52).

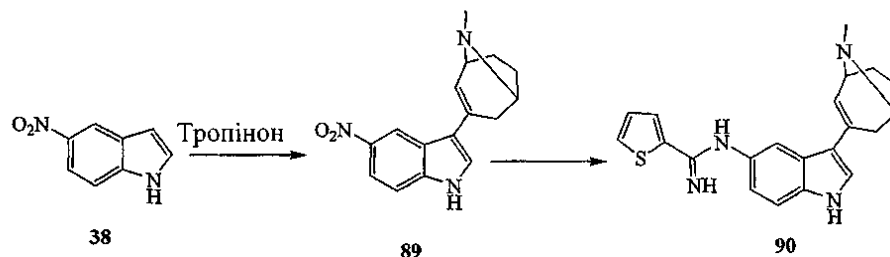
трет-Бутил-4-(5-аміно-1H-індол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат (86). Розчин сполуки 85 (0,5 г, 1,456 ммоль) в 2 М розчині NH_3 у метанолі (15 мл) обробляють Pd-C (0,05 г) і продувають газом воднем. Реакційну суміш перемішують в атмосфері водню протягом ночі. Розчин фільтрують через шар целюти, що промивають сумішшю метанол: CH_2Cl_2 (1:1, 2×20 мл). Об'єднаний органічний шар випарюють, і одержують сполуку 86 (0,46 г, вихід кількісний) у вигляді твердої речовини, т. пл. 205-207°C. ^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ : 1,41-1,53 (м, 1H), 1,87-1,91 (м, 2H), 2,73-2,85 (м, 3H), 4,03-4,07 (м, 2H), 4,43 (с, 2H), 6,45 (дд, 1H, $J=1,8, 8,4$ Гц), 6,69 (д, 1H, $J=1,5$ Гц), 6,90 (д, 1H, $J=2,4$ Гц), 7,01 (д, 1H, $J=8,4$ Гц), 10,28 (с, 1H); ESI-MS m/z (%): 338 (M, Na^+ , 23), 316 (MH^+ , 11), 216 (100).

трет-Бутил-4-(5-(тіофен-2-карбоксимідамідо)-1H-індол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат (87). Розчин сполуки 86 (0,454 г, 1,426 ммоль) у сухому етанолі (25 мл) обробляють гідродіодом метилового ефіру тіофен-2-карбоксимідотіової кислоти (0,81 г, 2,853 ммоль) при кімнатній температурі, і одержаний розчин перемішують протягом 24 годин. Розчинник випарюють, і сиру речовину розбавляють сумішшю насиченого розчину NaHCO_3

(25 мл) і CH_2Cl_2 (50 мл). Органічний шар відділяють, і водний шар екстрагують CH_2Cl_2 (2×25 мл). Об'єднаний органічний шар промивають розсолом (20 мл) і сушать (Na_2SO_4). Розчинник випарюють, і сирий продукт реакції очищають колонковою хроматографією на силікагелі (2 М NH_3 у метанолі: CH_2Cl_2 , 3:97), і одержують сполуку 87 (0,6 г, вихід кількісний) у вигляді піни. ^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ : 1,40-1,56 (м, 1H), 1,90-1,94 (м, 2H), 2,86-2,94 (м, 3H), 4,02-4,06 (м, 2H), 6,26 (с, 1H), 6,64 (дд, 1H, $J=1,2, 8,4$ Гц), 6,99 (с, 1H), 7,05 (д, 1H, $J=1,8$ Гц), 7,09 (дд, 1H, $J=3,6, 4,9$ Гц), 7,27 (д, 1H, $J=8,4$ Гц), 7,59 (д, 1H, $J=5,1$ Гц), 7,71 (д, 1H, $J=3,3$ Гц), 10,63 (с, 1H); ESI-MS m/z (%): 425 (MH^+ , 100).

Сіль дигідрохлорид N-(3-(піперидин-4-іл)-1H-індол-5-іл)тіофен-2-карбоксимідаміду (88). Розчин сполуки 87 (0,3 г, 0,441 ммоль) обробляють 1 н розчином HCl (20 мл) і кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Реакційну суміш приводять до кімнатної температури, фільтрують і промивають водою (5 мл). Водний шар упарюють, і сиру речовину перекристалізують з етанолу/ефіру, і одержують сполуку 88 (0,29 г, 72%) у вигляді твердої речовини. Розкладається при 230°C. ^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ : 1,90-2,10 (м, 4H), 3,00-3,13 (м, 3H), 3,31-3,35 (м, 2H), 7,11 (д, 1H, $J=8,7$ Гц), 7,28 (д, 1H, $J=1,8$ Гц), 7,39 (т, 1H, $J=4,5$ Гц), 7,53 (д, 1H, $J=8,7$ Гц), 7,77 (с, 1H), 8,16-8,20 (м, 2H), 8,58 (с, 1H), 9,18 (ушир. с, 2H), 9,68 (с, 1H), 11,29 (с, 1H), 11,49 (с, 1H); ESI-MS m/z (%): 325 (MH^+ , вільна основа, 100), 242 (34), 163 (70); MCBP, обчислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{S}$ (MH^+). Обчислено 325,1494; знайдено 325,1481.

Приклад 25. N-(3-(8-Метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ен-3-іл)-1H-індол-5-іл)тіофен-2-карбоксимідамід (90)



3-(8-Метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ен-3-іл)-5-нітро-1H-індол (89). Розчин 5-нітроіндолу (38) (0,5 г, 3,083 ммоль) у льодяній оцтовій кислоті (10 мл) обробляють тропіноном (0,85 г, 6,617 ммоль), а потім 2 М H_3PO_4 у льодяній оцтовій кислоті (5 мл) при 100°C, і одержаний розчин перемішують при тій же температурі протягом 24 годин. Реакційну суміш приводять до кімнатної температури, виливають в охолоджений льодом 10% розчин NH_4OH (50 мл), і продукт реакції екстрагують CH_2Cl_2 (2×25 мл). Об'єднаний CH_2Cl_2 шар промивають розсолом (15 мл) і сушать (Na_2SO_4). Розчинник випарюють, і сиру речовину реакції очищають колонковою хроматографією на силікагелі (2 М NH_3 у метанолі: CH_2Cl_2 , 1:9), і одержують

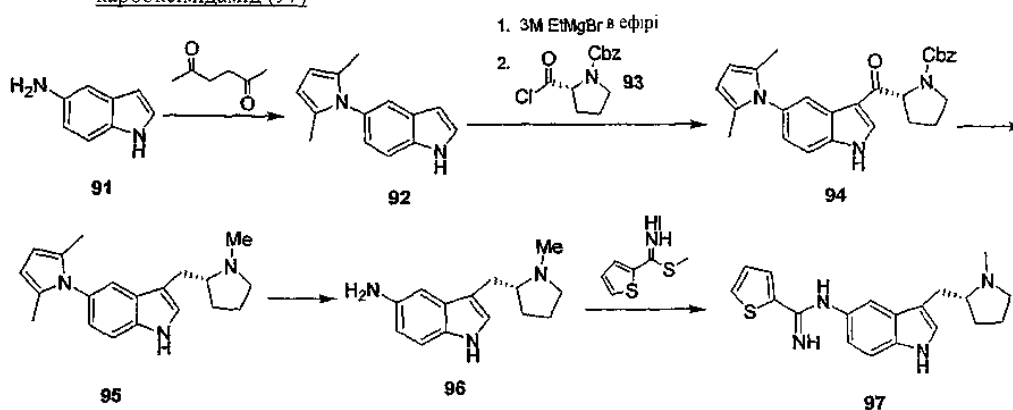
сполуку 89 (0,27 г, 31%) у вигляді твердої речовини, т. пл. 234-236°C. ^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ : 1,51-1,60 (м, 1H), 1,79-1,86 (м, 1H), 1,95-2,14 (м, 4H), 2,32 (с, 3H), 2,76-2,83 (м, 1H), 3,43 (т, 1H, $J=5,4$ Гц), 6,31 (д, 1H, $J=5,1$ Гц), 7,54 (д, 1H, $J=8,7$ Гц), 7,61 (с, 1H), 8,01 (дд, 1H, $J=2,1, 9,0$ Гц), 8,68 (д, 1H, $J=2,4$ Гц), 11,86 (с, 1H); ESI-MS m/z (%): 284 (MH^+ , 100).

N-(3-(8-Метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ен-3-іл)-1H-індол-5-іл)тіофен-2-карбоксимідамід (90). Розчин сполуки 89 (0,25 г, 0,882 ммоль) у сухому етанолі (10 мл) обробляють Pd-C (0,025 г) і продувають газом воднем. Реакційну суміш перемішують в атмосфері водню (тиск у балоні) протягом ночі (14 годин). Тверду речовину

відфільтровують через шар целіту, який промивають етанолом (2×5 мл). Об'єднаний етанольний шар обробляють гідродіодидом метилового ефіру тіофен-2-карбоксимітотіоївої кислоти (0,5 г, 1,764 ммоль) при кімнатній температурі і перемішують протягом 24 годин. Етанол випарюють, сиру речовину підлюговують насиченим розчином NaHCO_3 (20 мл), і продукт реакції екстрагують CH_2Cl_2 (2×25 мл). Об'єднаний CH_2Cl_2 шар промивають розсоллом (15 мл) і сушать (Na_2SO_4). Розчинник випарюють, і сиру речовину очищують

колонковою хроматографією на силікагелі (2 M NH_3 у метанолі: CH_2Cl_2 , 1:9), і одержують сполуку 90 (0,14 г, 44%) у вигляді твердої речовини, т. пл. 93-95°C. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 1,60-1,65 (м, 1H), 1,84-1,90 (м, 1H), 2,02-2,26 (м, 4H), 2,41 (с, 3H), 2,83-2,89 (м, 1H), 3,46-3,55 (м, 1H), 6,20 (ушир. с, 2H), 6,67 (д, 1H, $J=7,8$ Гц), 7,10 (с, 1H), 7,23-7,31 (м, 3H), 7,60-7,72 (м, 2H), 10,99 (с, 1H); ESI-MS m/z (%): 363 (MH^+ , 65), 182 (100), 119 (48); ESI-MSBP, обчислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{S}$ (MH^+). Обчислено 363,1633; спостерігають 363,1637.

Приклад 26. (R)-N-(3-((1-Метилпіролідін-2-іл)метил)-1H-індол-5-іл)тіофен-2-карбоксимідамід (97)



5-(2,5-Диметил-1H-пірол-1-іл)-1H-індол (92). (Macor et al., J. Org. chem., 1994, 59(24), 7496). У 250-мл продукту аргонем круглодонну колбу, що містить стрижень для магнітної мішалки і розчин 5-аміноіндолу (91) (15,00 г, 113 ммоль) у безводному толуолі (50 мл), додають ацетонілацетон (25,4 мл, 216 ммоль, 1,9 екв.). Колбу обладнують пасткою Дина-Старка з резервуаром ємністю 10 мл, наповненим толуолом. Верхню частину колби і відвід, що конденсує, пастки обертають фольгою, і реакційну посудину поміщають на масляну баню, попередньо нагріту до температури 125°C. Темно-коричневий розчин перемішують у безперервному струмі аргону при зазначеній температурі протягом 45 хвилин, і потім випускають розчинник з резервуара пастки. Через 4 години в цілому ТШХ (5% етилацетату, 95% гексану) показує, що реакція завершилася. Реакційну суміш поступово протягом ночі охолоджують до кімнатної температури. Реакційну суміш виливають на шар силікагелю, і пропускають через нього розчинник фільтрацією під вакуумом. Діоксид кремнію промивають гексаном (200 мл). У фільтраті майже відразу ж починає утворюватися біла речовина, що випадає в осад. Діоксид кремнію знову промивають розчином 6% діетилового ефіру і 94% гексану (800 мл). Збирають кристалічну речовину при обох промиваннях, і об'єднують фільтрати. Шар промивають ефіром (150 мл), і фільтрат об'єднують з промивними рідинками. Об'єднані фільтрати концентрують, і одержують коричневе масло. Масло очищують на Biotage SP-1 (0-8% ефіру у гексані). ТШХ показує, що всі продукти ідентичні (білі тверді речовини), і продукти об'єднують. Вихід - 17,10 г білої твердої речовини, сполука 92 (72%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 8,26

(ушир. с, NH), 7,48-7,48 (д, 1H, $J=1,2$ Гц), 7,46-7,43 (д, 1H, $J=8,7$ Гц), 7,31-7,29 (т, 1H, $J=2,7$), 7,04-7,00 (дд, 1H, $J=2,1$, 8,4), 6,61 (с, 1H), 5,92 (с, 2H), 2,05 (с, 6H), MS-ESI m/z (%): 211 (M^+ , 100).

(R)-Бензил-2-(2,5-диметил-1H-пірол-1-іл)-1H-індол-3-карбоніл)піролідін-1-карбоксилат (94) (Macor et al., J. Org. chem., 1994, 59(24), 7496)

(а) Одержання (R)-бензил-2-(хлоркарбоніл)піролідін-1-карбоксилату (93). У круглодонну колбу, яку продувають аргонем, що містить N-(бензилоксикарбоніл)-D-пролін (10,00 г, 40,1 ммоль), додають безводний дихлорметан (120 мл). Прозору реакційну суміш обробляють ДМФА (0,5 мл). Додають поступово оксалілхлорид (5,25 мл, 60,2 ммоль), що приводить до бурхливого виділення газу. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі в атмосфері аргону протягом 4 годин. Реакційну суміш концентрують при зниженому тиску і сушать протягом ночі у високому вакуумі, і одержують масло. Речовину використовують як вона є на наступній стадії.

(б) У 500-мл круглодонну колбу, яку продувають аргонем, що обладнана стрижнем для магнітної мішалки і містить 93 (16,86 г, 80,2 ммоль), додають безводний бензол (100 мл). Розчин поміщають на льодяну баню і перемішують протягом 10 хвилин. Додають 3 н розчин етилмагнійброміду у діетиловому ефірі (28 мл, 84 ммоль), і реакційну суміш перемішують протягом 30 хвилин, одержуючи у результаті темно-жовтий розчин. Поступово через канюлю протягом 5 хвилин додають розчин 93 у бензолі (50 мл). Реакційну суміш перемішують на льодяній бані протягом 2 годин, причому суміш стає темно-червоного кольору. Реакційну суміш переносять у ділільну

лійку і обробляють насиченим водним розчином бікарбонату натрію (50 мл) і етилацетатом (50 мл). Водний шар стає молочним і прозорим. Додавання ще розчину бікарбонату натрію (30 мл) не викликає розчинення речовини, яка випала в осад, однак межа між фазами стає більш явною. Водний шар видаляють, і органічний шар заливають у вигляді жовтого розчину декантацією. Водний шар фільтрують для видалення твердої речовини, і одержаний безбарвний розчин ще двічі обробляють етилацетатом (2×30 мл). Об'єднані органічні фракції промивають розсоллом, сушать над сульфатом магнію і фільтрують. Фільтрат концентрують, і одержують жовте масло. Масло обробляють ефіром (100 мл). Після перемішування протягом 15 хвилин утворюється не зовсім біла тверда речовина. Реакційну суміш перемішують протягом 1 години. Утворену речовину, що випала в осад, збирають фільтрацією під вакуумом і сушать у високому вакуумі. Речовину очищають фільтрацією через шар силікагелю з використанням як елюенту етилацетату. Вихід - 9,5 г білої твердої речовини, сполука 94 (з осаду). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 9,54-9,20 (2с, 1H), 8,29-8,28 і 8,15-8,15 (2д, 1H, $J=1,2$ Гц), 7,81-7,80 і 7,76-7,75 (2д, 1H, $J=2,7$ Гц), 7,42-7,30 (м, 4H), 7,13-6,93 (м, 3H), 5,90 (ушир. с, 2H), 5,25-4,97 (м, 3H), 3,80-3,58 (м, 2H), 2,41-2,20 (м, 1H), 2,16-1,88 (м, 2H), 2,04-1,99 (д, 8H), 1,64 (м, 1H), MS-ESI m/z (%) 442 (M^+ , 100).

(R)-5-(2,5-Диметил-1H-пірол-1-іл)-3-((1-метилпіролідін-2-іл)метил)-1H-індол (95) (Macor et al., J. Org. chem., 1994, 59(24), 7496).

У круглодонну колбу, яку продувають аргон, що містить стрижень для магнітної мішалки і розчин алюмогідриду літію (1,93 г, 50,9 ммоль) у безводному ТГФ (20 мл), додають розчин 94 (5,00 г, 11,3 ммоль) у безводному ТГФ (30 мл). Колбу обладнують зворотним холодильником і поміщають на масляну баню. Реакційну суміш нагрівають до 75°C і перемішують при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 4,5 годин. Реакцію перевіряють на завершення ТШХ (10% 2 M NH_3 у метанолі, 90% CH_2Cl_2), і суміш поступово охолоджують до кімнатної температури. Реакційну суміш охолоджують додатково, поміщаючи колбу на льодяну баню, і потім додають по частинах твердий декагідрат сульфату натрію (20 г). Реакційну суміш розбавляють холодною водою (50 мл), потім етилацетатом (50 мл), і суміш перемішують в атмосфері аргону протягом 17 годин. Реакційну суміш переносять у ділильну лійку. Тверду речовину, що залишилася у колбі, промивають як водою, так і етилацетатом, і промивні рідини переносять у лійку. Водний шар ще двічі екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні фракції промивають розсоллом, сушать над сульфатом натрію і концентрують після декантації, і одержують жовте масло. Продукт реакції очищають колонковою хроматографією на силікагелі (10% 2 M NH_3 у метанолі, 90% CH_2Cl_2), і одержують потрібний продукт, а також деяку кількість добутої вихідної речовини. Вихід -1,827 г білої твердої речовини, сполука 95 (52,5%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 8,26 (ушир. с, 1H), 7,45-7,44 (д, 1H, $J=1,5$ Гц), 7,41-7,38 (д, 1H, 8,7 Гц), 7,13-7,12 (д,

1H, $J=2,1$ Гц), 7,02-6,99 (дд, 1H, $J=1,8$, 8,1 Гц), 5,92 (ушир. с, 2H), 3,49 (с, 1H), 3,20-3,12 (м, 2H), 2,68-2,61 (кв., 1H, $J=9,3$, 14,1 Гц), 2,52-2,40 (м, 1H), 2,44 (с, 3H), 2,28-2,19 (кв., 1H, $J=9$, 17,1 Гц), 2,05 (ушир. с, 6H), 1,89-1,56 (м, 4H), MS-ESI m/z (%): 308 (M^+ , 100).

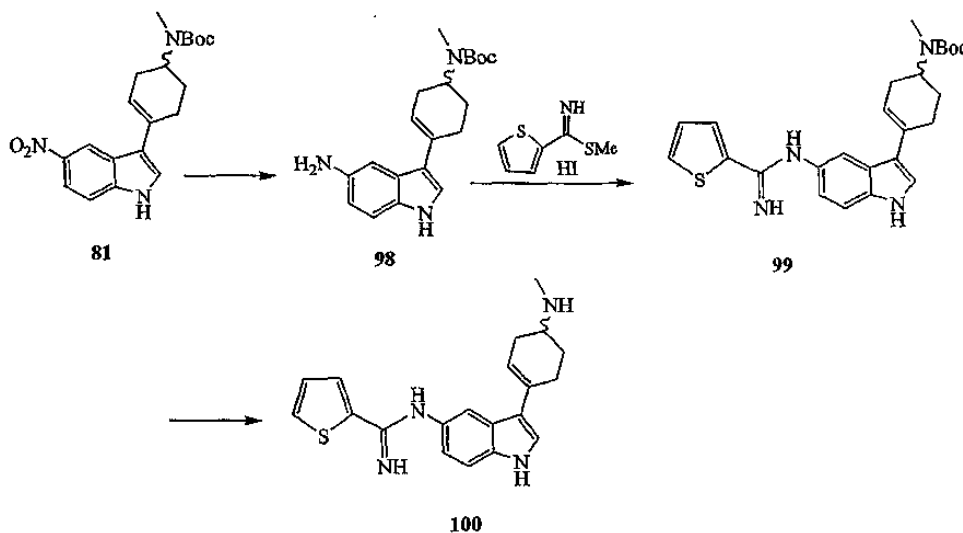
(R)-3-((1-метилпіролідін-2-іл)метил)-1H-індол-5-амін (96) (Macor et al., J. Org. chem., 1994, 59(24), 7496). У круглодонну колбу, яку продувають аргон, що обладнана стрижнем для магнітної мішалки і містить жовтий розчин 95 (1,80 г, 5,85 ммоль) у безводному 2-пропанолі (50 мл) і воді (15 мл), додають в один прийом твердий гідрохлорид гідроксиламіну (8,14 г, 117,1 ммоль). Додають через шприц триетиламін (8,15 мл, 58,5 ммоль), і колбу обладнують зворотним холодильником. Посудину поміщають на масляну баню і нагрівають до температури утворення флегми. Реакційну суміш перемішують при кип'ятінні зі зворотним холодильником в атмосфері аргону протягом 5 годин. ТШХ (10% 2 M NH_3 у метанолі, 90% CH_2Cl_2) показує, що усе ще є присутньою деяка кількість вихідної речовини. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і перемішують протягом ночі. Реакційну суміш знову кип'ятять зі зворотним холодильником ще протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, і поступово додають гранули гідроксиду натрію (2,34 г, 58,5 ммоль). Реакційну суміш енергійно перемішують протягом 17,5 годин, і органічний розчин стає жовтим з утворенням білої речовини, що випадає в осад. Реакційну суміш фільтрують через целіт, потім целіт промивають 2-пропанолом (40 мл), і фільтрат концентрують. Залишок очищають колонковою хроматографією (10% 2 M NH_3 у метанолі, 90% CH_2Cl_2) з використанням шару силікагелю приблизно 10 см у діаметрі і висотою 15 см, і одержують помаранчеве масло. Одержаний продукт обробляють розсоллом (5 мл) і етилацетатом (20 мл). Органічний шар перед декантацією сушать над безводним сульфатом натрію. Концентрування дає помаранчеве масло - сполука 96 (815 мг, 60%).

Дигідрохлорид (R)-N-(3-((1-метилпіролідін-2-іл)метил)-1H-індол-5-іл)тіофен-2-карбоксимідаміду (97). У круглодонну колбу, яку продувають аргон, завантажують 96 (350 мг, 1,53 ммоль) і гідроксид метил-тіофен-2-карбімідотіоату (870 мг, 3,05 ммоль), а потім абсолютий етанол (10 мл). Реакційну суміш перемішують з використанням стрижня для магнітної мішалки протягом 18 годин при кімнатній температурі. ТШХ (10% 2 M розчини аміаку у метанолі/90% дихлорметану) показує, що весь вихідний амін прореагував. Реакційну суміш обробляють ефіром (70 мл), і утворену жовту речовину, що випала в осад, збирають фільтрацією під вакуумом і промивають ефіром. Осад промивають на фільтрі з використанням 1 н розчину гідроксиду натрію (10 мл) і потім етилацетату (20 мл). Одержаний фільтрат переносять у ділильну лійку, і після струшування водну фазу видаляють. Органічні фракції збирають, а водну ще двічі промивають етилацетатом (2×10 мл). Об'єднані органічні фракції промивають розсоллом, сушать над

сульфатом магнію, фільтрують і концентрують, і одержують жовте масло. Продукт реакції очищають колонковою хроматографією на силікагелі (5-10% 2 М розчину аміаку у метанолі/90-95% дихлорметану), і одержують жовте масло. Очищений продукт розчиняють у безводному дихлорметані (5 мл) і обробляють 1 М розчином хлороводню в ефірі (5 мл). Після перемішування протягом 30 хвилин речовину, що випала в осад, збирають фільтрацією під вакуумом. Осад промивають ефіром, сушать з відсмоктуванням і потім сушать

у високому вакуумі, і одержують сполуку 97 (470 мг жовтої твердої речовини, 74,7%). ^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ : 10,587 (с, 1H), 7,71-7,70 (д, $J=3$ Гц, 1H), 7,59-7,58 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,28-7,25 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,11-7,10 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 7,07-7,06 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 6,93 (с, 1H), 6,64-6,62 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,21 (ушир. с, 2H), 3,18-3,16 (д, $J=5,1$ Гц, 1H), 3,03-2,94 (м, 2H), 2,44-2,33 (м, 4H), 2,14-2,05 (м, 1H), 1,71-1,30 (м, 4H), ESI-MS m/z (%): 339 ($M+1$, 100).

Приклад 27. N-(3-(4-(Метиламіно)циклогекс-1-еніл)-1H-індол-5-іл)тіофен-2-карбоксимід (100)



трет-Бутилметил(4-(5-нітро-1H-індол-3-іл)циклогекс-3-еніл)карбамат (81). Подробиці синтезу див. у прикладі 23.

трет-Бутил-4-(5-аміно-1H-індол-3-іл)циклогекс-3-еніл(метил)карбамат (98). Розчин сполуки 81 (0,5 г, 1,346 ммоль) у сухому метанолі (20 мл) обробляють гідразингідратом (0,41 мл, 13,461 ммоль), а потім Ni Ренея (0,1 г), і одержану суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 30 хв. Реакційну суміш приводять до кімнатної температури, фільтрують через шар целіту, і промивають її сумішшю CH_2Cl_2 :метанол (1:1, 3×20 мл). Об'єднаний органічний шар упарюють, сиру речовину очищають колонковою хроматографією (EtOAc :гексан, 1:1), і одержують сполуку 98 (0,43 г, 94%) у вигляді піни. ^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ : 1,38-1,41 (м, 11H), 1,76-1,86 (м, 2H), 2,14-2,42 (м, 2H), 2,73 (с, 3H), 4,05-4,15 (м, 1H), 4,49 (с, 2H), 6,00 (ушир. с, 1H), 6,48 (дд, 1H, $J=1,8, 8,2$ Гц), 6,99 (д, 1H, $J=1,5$ Гц), 7,05 (д, 1H, $J=8,4$ Гц), 7,16 (д, 1H, $J=2,7$ Гц), 10,60 (с, 1H); ESI-MS m/z (%): 364 ($M+\text{Na}^+$, 7), 342 (MH^+ , 11), 286 (100).

трет-Бутилметил(4-(5-(тіофен-2-карбоксимідоамідо)-1H-індол-3-іл)циклогекс-3-еніл)карбамат (99). Розчин сполуки 98 (0,415 г, 1,215 ммоль) у сухому етанолі (20 мл) обробляють гідройодидом метилового ефіру тіофен-2-карбоксимідоївої кислоти (0,693 г, 2,430 ммоль)

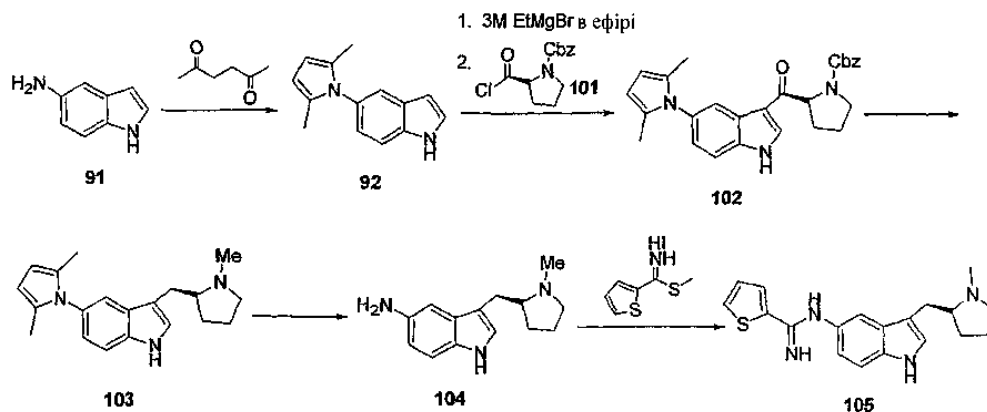
при кімнатній температурі, і одержаний розчин перемішують протягом 24 годин. Розчинник випарюють, і сиру речовину розбавляють насиченим розчином NaHCO_3 (25 мл) і CH_2Cl_2 (50 мл). Органічний шар відділяють, і водний шар екстрагують CH_2Cl_2 (2×25 мл). Об'єднаний органічний шар промивають розсолон (20 мл) і сушать (Na_2SO_4). Розчинник випарюють, і сирий продукт реакції очищають колонковою хроматографією на силікагелі (2 М NH_3 у метанолі: CH_2Cl_2 , 5:95), і одержують сполуку 99 (0,37 г, 68%) у вигляді піни. ^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ : 0,85 (т, 1H, $J=7,2$ Гц), 1,20-1,26 (м, 1H), 1,40 (с, 9H), 1,77-1,87 (м, 2H), 2,22-2,40 (м, 2H), 2,72 (с, 3H), 4,06-4,16 (м, 1H), 6,06 (с, 1H), 6,28 (ушир. с, 1H), 6,66 (д, 1H, $J=8,4$ Гц), 7,10 (т, 1H, $J=4,2$ Гц), 7,22 (с, 1H), 7,25-7,32 (м, 2H), 7,60 (д, 1H, $J=4,8$ Гц), 7,72 (д, 1H, $J=3,3$ Гц), 10,94 (с, 1H); ESI-MS m/z (%): 451 (MH^+ , 100).

N-(3-(4-(Метиламіно)циклогекс-1-еніл)-1H-індол-5-іл)тіофен-2-карбоксимід (100). Розчин сполуки 99 (0,35 г, 0,776 ммоль) обробляють 20% ТФК у CH_2Cl_2 (20 мл) при 0°C . І продовжують перемішування протягом 1 години при тій же температурі. Розчинник випарюють, і сиру речовину розбавляють 10% водн. NH_3 (15 мл), і продукт реакції екстрагують CH_2Cl_2 (3×20 мл). Об'єднаний CH_2Cl_2 шар промивають розсолон (10 мл) і сушать (Na_2SO_4). Розчинник випарюють, і сирий продукт реакції очищають колонковою хроматог-

рафією (2 M NH₃ у метанолі: CH₂Cl₂, 1:9), і одержують сполуку 100 (0,2 г, 74%) у вигляді твердої речовини, т. пл. 167-169°C. ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ: 1,39-1,47 (м, 2H), 1,88-1,96 (м, 3H), 2,33 (с, 3H), 2,40-2,46 (м, 1H), 2,57-2,61 (м, 1H), 6,01 (с, 1H), 6,19 (ушир. с, 2H), 6,65 (дд, 1H, J=1,5, 8,2 Гц),

7,09 (дд, 1H, J=4,2, 4,9 Гц), 7,20 (с, 1H), 7,28-7,31 (м, 2H), 7,59 (д, 1H, J=4,2 Гц), 7,71 (д, 1H, J=3,3 Гц), 10,87 (с, 1H); ESI-MS m/z (%): 351 (MH⁺, 66), 320 (54), 160 (63), 119 (100); ESI-MCBP, обчислено для C₂₀H₂₃N₄S (MH⁺). Обчислено 351,1654; спостерігають 351,1637.

Приклад 28. (S)-N-(3-((1-метилпіролідин-2-іл)метил)-1H-індол-5-іл)тіофен-2-карбоксимідамід (105)



а) 5-(2,5-Диметил-1H-пірол-1іл)-1H-індол (92). Подробиці експерименту див. у прикладі 26.

б) (S)-Бензил-2-(5-(2,5-диметил-1H-пірол-1іл)-1H-індол-3-карбоніл)піролідин-1-карбоксилат (102). (Macor et al., J. Org. chem., 1994, 59(24), 7496). Способом, подібним до синтезу 94, приклад 26, сполуку 102 виділяють у вигляді не зовсім білої піни (4,35 г, 49%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 9,46, 9,12 (2с, 1H), 8,28-8,28 і 8,16-8,16 (2д, 1H, J=1,2 Гц), 7,86-7,85 і 7,78-7,77 (2д, 1H, J=2,7 Гц), 7,44-7,34 (м, 4H), 7,14-6,96 (м, 3H), 5,90 (ушир. с, 2H), 5,25-4,97 (м, 3H), 3,80-3,58 (м, 2H), 2,41-2,20 (м, 1H), 2,16-1,88 (м, 2H), 2,04-1,99 (д, 8H), 1,64 (м, 1H), MS-ESI m/z (%): 442 (M⁺, 100).

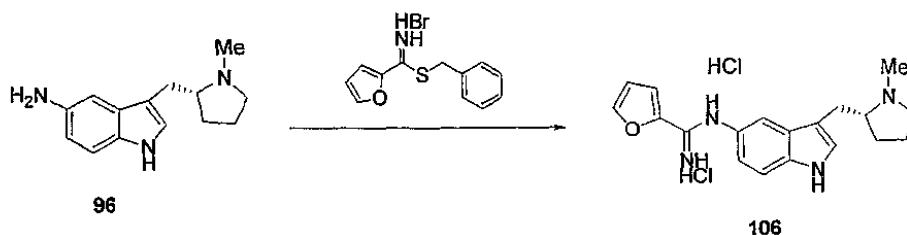
(S)-5-(2,5-Диметил-1H-пірол-1-іл)-3-((1-метилпіролідин-2-іл)метил)-1H-індол (103). (Macor et al., J. Org. chem., 1994, 59(24), 7496). Способом, подібним до синтезу 95, приклад 26, сполуку 103 виділяють у вигляді білої піни, 1,26 г (44%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 8,11 (ушир. с, 1H), 7,45-7,44 (д, 1H, J=1,5 Гц), 7,41-7,38 (д, 1H, J=8,7 Гц), 7,12-7,11 (д, 1H, J=2,1 Гц), 7,03-6,99 (дд, 1H, J=1,8, 8,1 Гц), 5,92 (ушир. с, 2H), 3,18-3,09 (м, 2H), 2,65-2,57 (кв., 1H, J=9,3, 14,1 Гц), 2,42 (с,

4H), 2,28-2,19 (кв., 1H, J=9, 17,1 Гц), 2,05 (с, 6H), 1,89-1,56 (м, 4H).

(S)-3-((1-Метилпіролідин-2-іл)метил)-1H-індол-5-амін (104). Способом, подібним до синтезу 96, приклад 26, сполуку 104 виділяють у вигляді коричневого масла, 149 мг (86%). ¹H ЯМР (CDCl₃) узгоджується з наведеним раніше у літературі (Macor et al., J. Org. chem., 1994, 59(24), 7496).

(S)-N-(3-((1-Метилпіролідин-2-іл)метил)-1H-індол-5-іл)тіофен-2-карбоксимідамід (105). Способом, подібним до синтезу 97, приклад 26, обробка 105 гідройодидом метилтіофен-2-карбимідотіоату в етанолі дає після очищення кінцевий продукт у вигляді помаранчевої твердої речовини (62 мг, 77%). ¹H ЯМР (HCl сіль) (DMCO-d₆) δ: 11,45 (д, J=19,8 Гц, 1H), 10,89 (м, 1H), 9,69 (ушир. с, 1H), 8,63 (ушир. с, 1H), 8,19-8,17 (д, J=4,2 Гц, 2H), 7,72-7,69 (м, 1H), 7,56-7,53 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,48-7,47 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,41-7,38 (т, J=4,5 Гц, 1H), 7,17-7,14 (д, J=8,4 Гц, 1H), 3,58 (м, 2H), 3,43-3,37 (м, 1H), 3,17 (с, 1H), 3,11-2,99 (м, 2H), 2,81-2,80 (д, J=4,8 Гц, 3H), 2,10-1,70 (м, 5H), 1,28-1,23 (м, 3H), 0,90-0,85 (м, 2H), ESI-MS: MH⁺=339 (100).

Приклад 29. Одержання (R)-N-(3-((1-метилпіролідин-2-іл)метил)-1H-індол-5-іл)фуран-2-карбоксимідаміду (106)

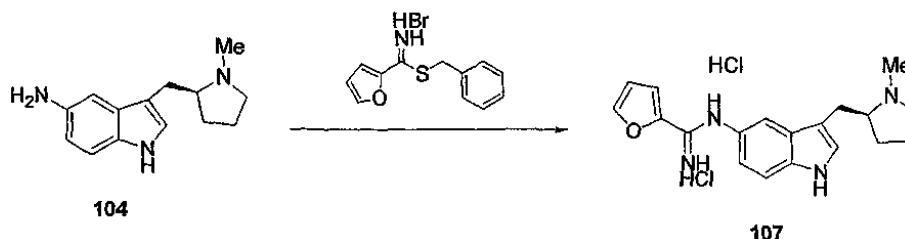


(R)-3-((1-Метилпіролідин-2-іл)метил)-1H-індол-5-амін (96). Подробиці експерименту див. у прикладі 26.

(R)-N-(3-((1-Метилпіролідин-2-іл)метил)-1H-індол-5-іл)фуран-2-карбоксимід (106). Способом, подібним до синтезу 97, приклад 26, з використанням гідробромиду бензилфуран-2-карбимідотіату одержують зазначену у заголовку

сполуку 106 (коричнева тверда речовина, 86 мг, вихід 51,8%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 10,68 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,31-7,28 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,11 (с, 1H), 7,07-7,06 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 6,74-6,71 (д, $J=6,9$ Гц, 1H), 6,65 (с, 1H), 3,18-3,16 (д, $J=4,5$ Гц, 1H).

Приклад 30. Дигідрохлорид (S)-N-(3-((1-метилпіролідин-2-іл)метил)-1H-індол-5-іл)фуран-2-карбоксимідаміду (107)

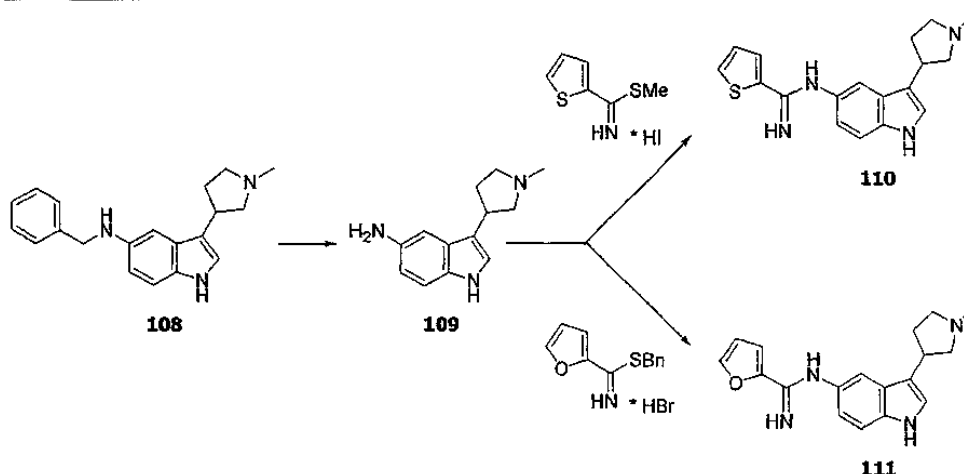


(S)-3-((1-Метилпіролідин-2-іл)метил)-1H-індол-5-амін (104). Подробиці експерименту див. у прикладі 28.

Дигідрохлорид (S)-N-(3-((1-метилпіролідин-2-іл)метил)-1H-індол-5-іл)фуран-2-карбоксимідаміду (107). Способом, подібним до синтезу сполуки 105, приклад 28, з використанням гідробромиду бензилфуран-2-карбимідотіату одержують зазначену у заголовку сполуку 107 у вигляді помаранчевої твердої речовини (63 мг, 25%). ^1H ЯМР

(di-HCl сіль) (ДМСО- d_6) δ : 11,60 (с, 1H), 11,41-11,40 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 11,09 (ушир. с, 1H), 9,71 (ушир. с, 1H), 8,66 (ушир. с, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,99-7,97 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,55-7,52 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,48-7,47 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,13-7,10 (дд, $J=1,8$, 9 Гц, 1H), 6,94-6,92 (дд, $J=1,2$, 3,6 Гц, 1H), 3,74 (м, 3H), 3,61-3,54 (м, 3H), 3,17 (с, 1H), 3,43-3,37 (дд, $J=4,8$, 13,8 Гц, 1H), 3,17 (с, 2H), 3,12-2,98 (м, 2H), 2,80-2,79 (д, $J=4,5$ Гц, 3H), 2,10-1,70 (м, 5H), 1,28-1,23 (м, 3H), 0,90-0,85 (м, 2H).

Приклад 31. N-(3-(1-метилпіролідин-3-іл)-1H-індол-5-іл)тіофен-2-карбоксимідамід (110) і N-(3-(1-метилпіролідин-3-іл)-1H-індол-5-іл)фуран-2-карбоксимідамід (111)



а) N-Бензил-3-(1-метилпіролідин-3-іл)-1H-індол-5-амін (108). Масор J.E. et al., J. Med. Chem., 37, 2509-2512 (1994).

б) N-Бензил-3-(1-метилпіролідин-3-іл)-1H-індол-5-амін (110).

N-Бензил-3-(1-метилпіролідин-3-іл)-1H-індол-5-амін 108 (500 мг, 1,637 ммоль) розчиняють у безводному етанолі (10 мл) у колбі, яку продувають сухим аргонном. Швидко додають вологий

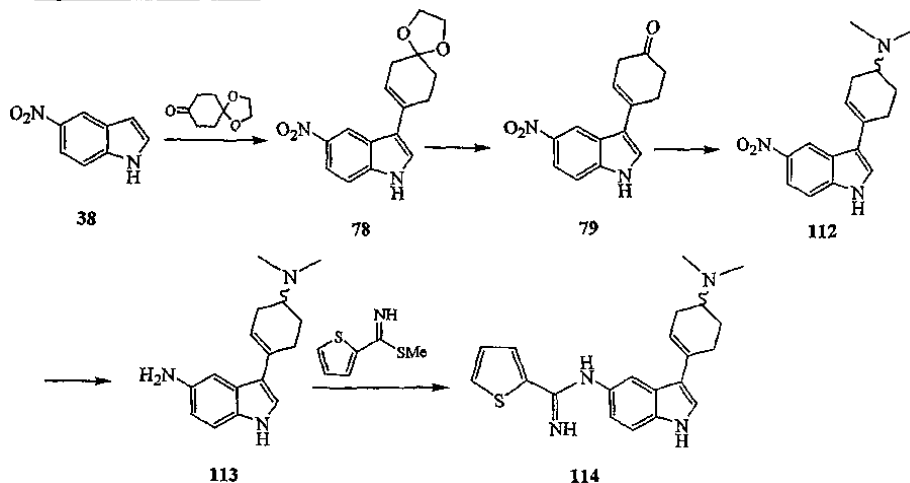
гідроксид паладію, 20 мас. % на вугіллі (560 мг, 0,796 ммоль), атмосферу у колбі відкачують вакуумним насосом і заміняють на водень з балона. Атмосферу відкачують з колби і заміняють воднем ще двічі, і суміш перемішують в атмосфері водню при кімнатній температурі. Через 48 годин тонкошарова хроматографія у системі розчинників (10% 2 M NH_3 у метанолі/90% CH_2Cl_2) показує приблизно 80-85% конверсію в 109 3-(1-

метилпіролідин-3-іл)-1H-індол-5-амін. Суміш фільтрують через шар целіту для видалення нерозчинних речовин, шар промивають безводним етанолом (10 мл), розчинник випарюють, і сполуку недовго сушать з вакуумним насосом. Сирий амін розчиняють у безводному етанолі (20 мл), і розчин ділять на дві частини. Половину етанольного розчину 109 (10 мл) завантажують у невелику колбу, яку продувають аргон, обладнану стрижнем для магнітної мішалки. У колбу додають гідродрид метилового ефіру тіофен-2-карбоксимітотіової кислоти (350 мг, 1,227 ммоль), реакційну суміш перемішують в атмосфері Ar при температурі навколишнього середовища протягом 96 годин, після чого розчинник випарюють, і залишок обробляють H_2O і етилацетатом, і додають 1 М розчин гідроксиду натрію для доведення рН до 9. Суміш переносять у ділильну лійку, і органічний шар збирають. Водний шар додатково екстрагують етилацетатом, об'єднані органічні шари промивають розсолем, сушать над сульфатом магнію, фільтрують, концентрують, залишок очищають хроматографією на силікагелі (від 5% 2 М NH_3 у метанолі/95% дихлорметану до 15% 2 М NH_3 у метанолі/85% дихлорметану), і одержують біло-жовту тверду речовину 110 (96 мг, вихід 36,2%). 1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 10,59 (ушир. с, 1H), 7,71 (д, 1H, $J=3,2$), 7,59 (д, 1H, $J=5,1$), 7,27 (д, 1H, $J=8,5$), 7,14-7,05 (2хм, 2H), 7,02 (с, 1H), 6,64 (дд, 1H, $J=8,3$, 1,5), 6,27 (ушир. с, 2H), 3,56-3,45 (м, 1H), 2,93 (т, 1H, $J=8,4$), 2,72-2,65 (м, 1H), 2,58-2,50 (м, 2H), 2,31 (с, 3H), 2,28-2,15 (м, 1H), 1,98-1,86 (м,

1H); MS (ESI+): 325 ($M+1$, 100%). ESI-MCBP, обчислено для $C_{18}H_{21}N_4S$ (MH^+). Обчислено 325,1488; спостерігають 325,1481.

с) N-(3-(1-Метилпіролідин-3-іл)-1H-індол-5-іл)фуран-2-карбоксимідамід (111). Половину етанольного розчину 109, що залишилася, (10 мл, див. вище) завантажують у невелику колбу, яку продувають аргон, обладнану стрижнем для магнітної мішалки. У колбу додають гідробромід бензилфуран-2-карбоксимітотіоату (366 мг, 1,227 ммоль), реакційну суміш перемішують в атмосфері Ar при температурі навколишнього середовища протягом 24 годин, після чого розчинник випарюють, і залишок обробляють H_2O і етилацетатом, і додають 1 М розчин гідроксиду натрію для доведення рН до 9. Суміш переносять у ділильну лійку, і органічний шар збирають. Водний шар додатково екстрагують етилацетатом, об'єднані органічні шари промивають розсолем, сушать над сульфатом магнію, фільтрують, концентрують, залишок очищають хроматографією на силікагелі (від 5% 2 М NH_3 у метанолі/95% дихлорметану до 20% 2 М NH_3 у метанолі/80% дихлорметану), і одержують біло-жовту піну 111 (170 мг, вихід 67,4%). 1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 10,61 (ушир. с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,27 (д, 1H, $J=8,5$), 7,17-7,04 (2хм, 3H), 6,68 (д, 1H, $J=8,2$), 6,62 (с, 1H), 6,40 (ушир. с, 1H), 3,55-3,44 (м, 1H), 2,94 (т, 1H, $J=8,3$), 2,74-2,66 (м, 1H), 2,59-2,50 (м, 2H), 2,31 (с, 3H), 2,28-2,16 (м, 1H), 1,97-1,86 (м, 1H); MS (ESI+): 309 ($M+1$, 100%). ESI-MCBP, обчислено для $C_{18}H_{21}N_4O$ (MH^+) 309,1717; спостерігають 309,1709.

Приклад 32. N-(3-(4-(Диметиламіно)циклогекс-1-еніл)-1H-індол-5-іл)тіофен-2-карбоксимідамід (114)



5-Нітро-3-(1,4-діоксаспіро[4,5]дец-7-ен-8-іл)-1H-індол (78). Розчин 5-нітроіндолу (38) (3,0 г, 18,501 ммоль) у сухому метанолі (50 мл) обробляють KOH (5,6 г) при кімнатній температурі. Після перемішування протягом 10 хв. додають моноетиленкеталь 1,4-циклогександіону (7,22 г, 46,253 ммоль), і одержаний розчин кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 36 годин. Реакційну суміш приводять до кімнатної температури, і розчинник випарюють. Сиру речовину розбавляють водою (50 мл), і тверду речовину, що

випала в осад, відфільтровують і промивають водою (2х10 мл). Осад сушать у вакуумі, і одержують сполуку 78 (4,7 г, 85%) у вигляді твердої речовини. Спектральні дані див. у прикладі 23.

4-(5-Нітро-1H-індол-3-іл)циклогекс-3-енон (79). Розчин сполуки 78 (4,7 г, 15,650 ммоль) в ацетоні (50 мл) обробляють 10% соляною кислотою (50 мл) при кімнатній температурі і перемішують протягом ночі. Ацетон випарюють і сиру речовину підлугуюють з використанням 10% водного розчину NH_4OH (100 мл). Речовину, що

випала в осад, промивають 10% розчином NH_4OH (2×10 мл) і водою (2×10 мл). Продукт сушать у вакуумі, і одержують сполуку 79 (4,0 г, вихід кількісний) у вигляді твердої речовини. Спектральні дані див. у прикладі 23.

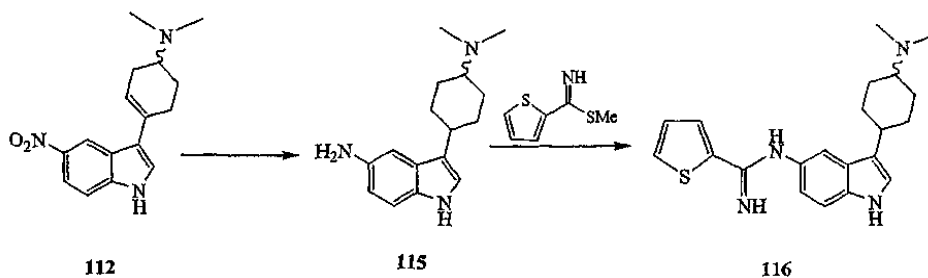
N,N-диметил-4-(5-нітро-1H-індол-3-іл)циклогекс-3-енамін (112). Розчин сполуки 79 (1,0 г, 3,902 ммоль) у сухому 1,2-дихлоретані (10 мл) обробляють гідрохлоридом N,N-диметиламіну (0,31 г, 3,902 ммоль), AcOH (0,22 мл, 3,902 ммоль) і $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1,24 г, 5,853 ммоль) при кімнатній температурі, і одержану суміш перемішують протягом ночі (14 годин). Реакційну суміш розбавляють 1 н розчином NaOH (30 мл), і продукт реакції екстрагують в етилацетат (2×50 мл). Об'єднаний етилацетатний шар промивають розсолем (20 мл) і сушать (Na_2SO_4). Розчинник випарюють, сиру речовину очищають колонковою хроматографією (2 М NH_3 у метанолі: CH_2Cl_2 , 1:9), і одержують сполуку 112 (0,73 г, 66%) у вигляді коричневої твердої речовини, т. пл. $234-236^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ : 1,43-1,57 (м, 1H), 1,98-2,06 (м, 1H), 2,12-2,23 (м, 7H), 2,39-2,62 (м, 4H), 6,15 (т, 1H, $J=1,5$ Гц), 7,54 (д, 1H, $J=9,0$ Гц), 7,62 (с, 1H), 8,00 (дд, 1H, $J=2,1$, 9,0 Гц), 8,67 (д, 1H, $J=2,1$ Гц), 11,82 (с, 1H); ESI-MS m/z (%): 286 (MH^+ , 100).

3-(4-(Диметиламіно)циклогекс-1-еніл)-1H-індол-5-амін (113). Розчин сполуки 112 (0,21 г, 0,735 ммоль) у сухому метанолі (5 мл) обробляють Ra-Ni (0,05 г) і потім гідразингідратом (0,22 мл, 7,359 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш поміщають на попередньо нагріту масляну баню і кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 5 хв. Реакційну суміш приводять до кімнатної температури, фільтрують через шар

целіту, який промивають метанолом (2×10 мл). Розчинник випарюють, сиру речовину очищають колонковою хроматографією (2 М NH_3 у метанолі: CH_2Cl_2 , 1:9), і одержують сполуку 113 (0,185 г, вихід кількісний) у вигляді піни, т. пл. $63-65^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ : 1,40-1,52 (м, 1H), 1,97-2,02 (м, 1H), 2,08-2,57 (м, 11H), 4,47 (с, 2H), 5,99 (ушир. с, 1H), 6,47 (дд, 1H, $J=1,8$, 8,4 Гц), 6,99 (д, 1H, $J=0,9$ Гц), 7,04 (д, 1H, $J=8,7$ Гц), 7,13 (д, 1H, $J=2,4$ Гц), 10,55 (с, 1H); ESI-MS m/z (%): 256 (MH^+ , 100), 211 (41).

N-(3-(4-(Диметиламіно)циклогекс-1-еніл)-1H-індол-5-іл)тіофен-2-карбоксимідамід (114). Розчин сполуки 113 (0,18 г, 0,704 ммоль) у сухому етанолі (10 мл) обробляють гідройодидом метилового ефіру тіофен-2-карбоксимідотіової кислоти (0,4 г, 1,409 ммоль) при кімнатній температурі і перемішують протягом 24 годин. Розчинник випарюють, і сиру речовину розбавляють насиченим розчином NaHCO_3 (20 мл), і продукт реакції екстрагують CH_2Cl_2 (2×25 мл). Об'єднаний CH_2Cl_2 шар промивають розсолем (20 мл) і сушать (Na_2SO_4). Розчинник випарюють, і сиру речовину очищають колонковою хроматографією (2 М NH_3 у метанолі: CH_2Cl_2 , 1:9), і одержують сполуку 114 (0,24 г, 90%) у вигляді твердої речовини, т. пл. $113-115^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ : 1,42-1,53 (м, 1H), 1,97-2,02 (м, 1H), 2,08-2,22 (м, 8H), 2,31-2,60 (м, 3H), 6,03 (с, 1H), 6,21 (ушир. с, 2H), 6,65 (дд, 1H, $J=1,2$, 8,4 Гц), 7,09 (т, 1H, $J=4,2$ Гц), 7,20 (с, 1H), 7,28-7,31 (м, 2H), 7,58 (д, 1H, $J=4,5$ Гц), 7,71 (д, 1H, $J=2,7$ Гц), 10,88 (с, 1H); ESI-MS m/z (%): 365 (MH^+ , 39), 320 (38), 183 (76), 160 (100); ESI-MCVP, обчислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{S}$ (MH^+) 365,1813; спостерігають 365,1794.

Приклад 33. N-(3-(4-(Диметиламіно)циклогексил)-1H-індол-5-іл)тіофен-2-карбоксимідамід (116)



N,N-Диметил-4-(5-нітро-1H-індол-3-іл)циклогекс-3-енамін (112). Подробиці експерименту і спектральні дані див. у прикладі 32.

N-(3-(4-(Диметиламіно)циклогексил)-1H-індол-5-іл)тіофен-2-карбоксимідамід (116). Розчин сполуки 112 (0,43 г, 1,506 ммоль) у сухому етанолі (5 мл) обробляють 10% Pd-C (0,04 г) і продувають газом воднем при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішують при тій самій температурі в атмосфері водню (тиск у балоні) протягом ночі (14 годин). Реакційну суміш фільтрують через шар целіту, який промивають сухим етанолом (2×5 мл). Об'єднаний етанольний шар обробляють гідройодидом метилового ефіру тіо-

фен-2-карбоксимідотіової кислоти (0,85 г, 3,013 ммоль) при кімнатній температурі і перемішують протягом 24 годин. Розчинник випарюють, сиру речовину розбавляють насиченим розчином NaHCO_3 (20 мл), і продукт реакції екстрагують CH_2Cl_2 (2×25 мл). Об'єднаний CH_2Cl_2 шар промивають розсолем (20 мл) і сушать (Na_2SO_4). Розчинник випарюють, і сиру речовину очищають колонковою хроматографією на силікагелі (2 М NH_3 у метанолі: CH_2Cl_2 , 1:9), і одержують сполуку 116 (0,4 г, 72%, у двох стадіях) у вигляді жовтої твердої речовини, т. пл. $104-106^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ : 1,39-1,60 (м, 3H), 1,66-1,72 (м, 1H), 1,82-1,94 (м, 3H), 2,05-2,08 (м, 1H), 2,23 (с, 3H),

157

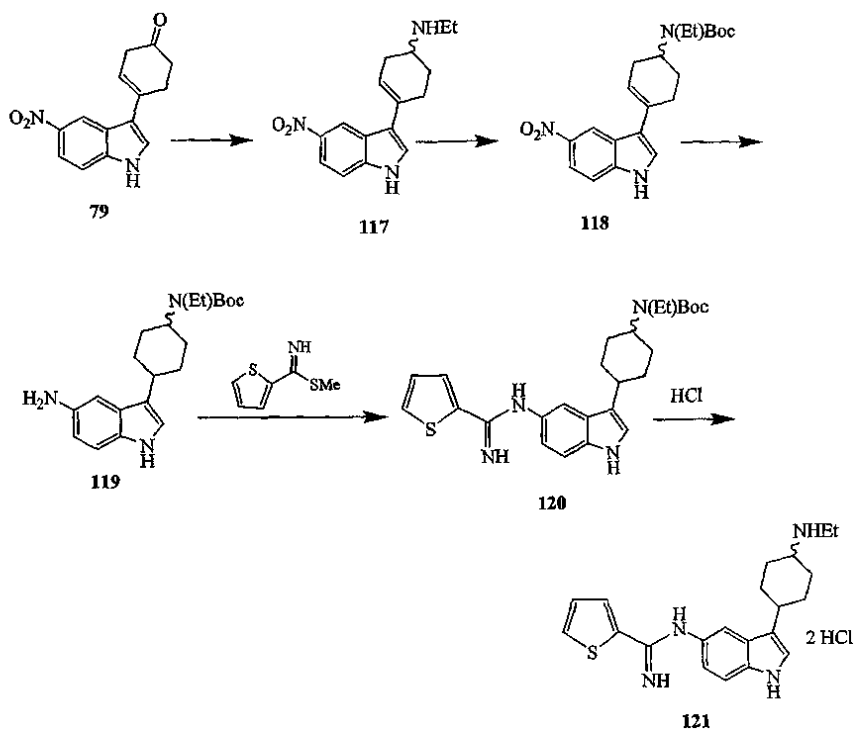
2,34 (с, 3H), 2,64-2,71 (м, 1H), 2,91-2,96 (м, 1H), 6,48 (ушир. с, 1H), 6,64 (дд, 1H, J=1,5, 8,4 Гц), 6,99-7,05 (м, 2H), 7,10 (т, 1H, J=4,2 Гц), 7,27 (д, 1H, J=8,4 Гц), 7,60 (д, 1H, J=5,4 Гц), 7,71 (д, 1H,

92488

158

J=3,3 Гц), 10,57 (с, 1H); ESI-MS m/z (%): 367 (MH⁺, 31), 322 (18), 184 (100); ESI-MCBP, обчислено для C₂₁H₂₇N₄S (MH⁺). Обчислено 367,1965; спостерігають 367,1950.

Приклад 34. N-(3-(4-(Етиламіно)циклогексил)-1H-індол-5-іл)тіофен-2-карбоксимідамід (121)



4-(5-Нітро-1H-індол-3-іл)циклогекс-3-енон (79). Подробиці експерименту і спектральні дані див. у прикладі 23.

N-етил-4-(5-нітро-1H-індол-3-іл)циклогекс-3-енамін (117). Розчин сполуки 79 (1,0 г, 3,902 ммоль) у сухому 1,2-дихлорметані (10 мл) обробляють гідрохлоридом етиламіну (0,31 г, 3,902 ммоль), льодяною оцтовою кислотою (0,22 мл, 3,902 ммоль) і NaBH(OAc)₃ (1,24 г, 5,853 ммоль) при кімнатній температурі, і одержану суміш перемішують протягом ночі (14 годин). Реакційну суміш розбавляють 1 н розчином NaOH (30 мл), і продукт реакції екстрагують етилацетатом (2×50 мл). Об'єднаний етилацетатний шар промивають розсолем (20 мл) і сушать (Na₂SO₄). Розчинник випарюють, і сиру речовину очищують колонковою хроматографією (2 М NH₃ у метанолі: CH₂Cl₂, 1:9), і одержують сполуку 117 (1,08 г, 97%) у вигляді темно-жовтої твердої речовини, т. пл. 177-179°C. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 1,03 (т, 3H, J=6,9 Гц), 1,39-1,52 (м, 2H), 1,94-2,00 (м, 2H), 2,40-2,80 (м, 3H), 3,16 (с, 2H), 4,07 (ушир.с, 1H), 6,13 (с, 1H), 7,54 (д, 1H, J=9,0 Гц), 7,62 (с, 1H), 8,00 (дд, 1H, J=2,4, 9,0 Гц), 8,67 (д, 1H, J=2,4 Гц), 11,83 (ушир. с, 1H); ESI-MS m/z (%): 286 (MH⁺, 100).

трет-Бутил-4-(5-нітро-1H-індол-3-іл)циклогекс-3-енілкарбамат (118). Розчин сполуки 117 (1,05 г, 3,679 ммоль) у сухому 1,4-діоксані (20 мл) обробляють Et₃N (1,02 мл, 7,359 ммоль), а потім (Boc)₂O (0,84 г, 3,863 ммоль) при

кімнатній температурі, і одержаний розчин перемішують протягом ночі (14 годин). Розчинник випарюють, сиру речовину очищують колонковою хроматографією на силікагелі (2 М NH₃ у метанолі: CH₂Cl₂, 1:1), і одержують сполуку 118 (1,1 г, 78%) у вигляді жовтої твердої речовини, т. пл. 217-219°C. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 1,09 (т, 3H, J=6,9 Гц), 1,42 (с, 9H), 1,83-1,96 (м, 2H), 2,27-2,43 (м, 2H), 2,56-2,62 (м, 2H), 3,14-3,18 (м, 2H), 4,05 (ушир. с, 1H), 6,16 (с, 1H), 7,55 (д, 1H, J=9,0 Гц), 7,64 (с, 1H), 8,01 (дд, 1H, J=2,1, 8,7 Гц), 8,67 (д, 1H, J=2,1 Гц), 11,85 (с, 1H); ESI-MS m/z (%): 408 (M+Na, 95), 386 (MH⁺, 9), 330 (73), 286 (100).

трет-Бутил-4-(5-аміно-1H-індол-3-іл)циклогекс-3-енілкарбамат (119). Розчин сполуки 118 (0,55 г, 1,427 ммоль) в 2 М розчині NH₃ у метанолі (10 мл) обробляють Pd-C (0,05 г) і про-дувають газом воднем. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі (16 годин) в атмосфері водню (тиск у балоні). Розчин фільтрують через шар целіту з використанням промивань метанолом (2×10мл). Розчинник випарюють, і сиру речовину очищують колонковою хроматографією (2 М NH₃ у метанолі: CH₂Cl₂, 2,5:97,5), і одержують сполуку 119 (0,43 г, 84%) у вигляді твердої речовини при співвідношенні діастереомерів 2:3. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 0,99, 1,07 (2т, 3H, J=7,2, 6,6 Гц), 1,37-1,51 (м, 11H), 1,63-1,78 (м, 4H), 2,01-2,18 (м, 2H), 2,98-3,04 (м, 1H), 3,11-3,17 (м, 2H), 3,68-3,80 (м, 1H),

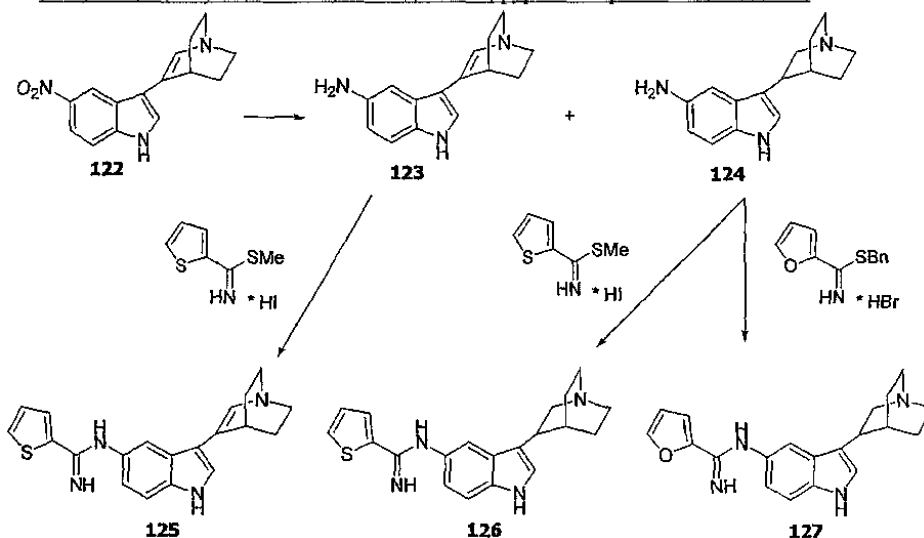
4,52 (ушир. с, 2H), 6,44-6,47 (м, 1H), 6,66-6,70 (м, 1H), 6,86-6,88, 6,99-7,06 (2м, 2H), 10,23, 10,27 (2с, 1H); ESI-MS m/z (%): 380 ($M+Na$, 6), 358 (MH^+ , 5), 302 (100), 258 (54); ESI-MCBP, обчислено для $C_{21}H_{32}N_3O_2$ (MH^+). Обчислено 358,2507; спостерігають 358,2489.

трет-Бутилетила(4-(5-тіофен-2-карбоксимідамідо)-1H-індол-3-іл)циклогексилкарбамат (120). Розчин сполуки 119 (0,4 г, 1,119 ммоль) у сухому етанолі (20 мл) обробляють гідройодидом метилового ефіру тіофен-2-карбоксимідотіоївої кислоти (0,63 г, 2,239 ммоль) при кімнатній температурі і перемішують протягом 24 годин. Розчинник випарюють, залишок розбавляють насиченим розчином $NaHCO_3$ (20 мл), і продукт реакції екстрагують CH_2Cl_2 (2×25 мл). Об'єднаний CH_2Cl_2 шар промивають розсоллом (20 мл) і сушать (Na_2SO_4). Розчинник випарюють, і сиру речовину очищують колонковою хроматографією на силікагелі (2 M NH_3 у метанолі: CH_2Cl_2 , 5:95), і одержують сполуку 120 (0,4 г, 60%) у вигляді жовтої твердої речовини при співвідношенні цис-транс-діастереомерів 2:3. 1H ЯМР ($DMCO-d_6$) δ : 0,98-1,08 (м, 3H), 1,38-1,56 (м, 11H), 1,68-1,85 (м, 4H), 2,05-2,18 (м, 2H), 3,02-

3,17 (м, 3H), 3,70-3,76 (м, 1H), 6,31 (ушир. с, 2H), 6,62-6,67 (м, 1H), 6,96-7,01 (м, 1H), 7,09-7,11 (м, 1H), 7,22-7,30 (м, 2H), 7,60 (д, 1H, $J=5,1$ Гц), 7,70-7,72 (м, 1H), 10,59, 10,62 (2с, 1H); ESI-MS m/z (%): 467 (MH^+ , 100).

N-(3-(4-(Етиламіно)циклогексил)-1H-індол-5-іл)тіофен-2-карбоксимідамід (121). Сполуку 120 (0,26 г, 0,557 ммоль) обробляють 1 н соляною кислотою при кімнатній температурі, і одержаний розчин кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Реакційну суміш приводять до кімнатної температури, фільтрують і промивають водою (5 мл). Розчинник випарюють, і сиру речовину перекристалізують з етанолу/ефіру, і одержують сполуку 121 (0,23 г, 94%) у вигляді твердої речовини при співвідношенні діастереомерів 2:3. 1H ЯМР ($DMCO-d_6$) δ : 1,22-1,29 (м, 3H), 1,53-1,62 (м, 2H), 1,80-2,16 (м, 6H), 2,74-3,23 (м, 4H), 7,08 (д, 1H, $J=8,4$ Гц), 7,24-7,52 (м, 3H), 7,68-7,72 (м, 1H), 8,14-8,18 (м, 2H), 8,59 (с, 1H), 8,97-9,09 (м, 2H), 9,64 (с, 1H), 11,20, 11,27 (2с, 1H), 11,42 (с, 1H); ESI-MS m/z (%): 367 (MH^+ для вільної основи, 18), 322 (100), 184 (19), 119 (39); ESI-MCBP, обчислено для $C_{21}H_{27}N_4S$ (MH^+ , вільна основа). Обчислено 367,1959; спостерігають 367,1950.

Приклад 35. N-(3-(1-азабіцикло[2.2.2]окт-2-ен-3-іл)-1H-індол-5-іл)тіофен-2-карбоксимідамід (125), N-(3-(хінуклідин-іл)-1H-індол-5-іл)тіофен-2-карбоксимідамід (126) і N-(3-(хінуклідин-3-іл)-1H-індол-5-іл)фуран-2-карбоксимідамід (127)



(a) 3-(5-Нітро-1H-індол-3-іл)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-2-ен 1 (122). Schiemann et al., заявка на патент США US2004/012935 A1.

(b) N-(3-(1-Азабіцикло[2.2.2]окт-2-ен-3-іл)-1H-індол-5-іл)тіофен-2-карбоксимідамід (125) і N-(3-(хінуклідин-3-іл)-1H-індол-5-іл)тіофен-2-карбоксимідамід (126). 3-(5-нітро-1H-індол-3-іл)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-2-ен (сполука 122, 250 мг, 0,928 ммоль) розчиняють у безводному метанолі (10 мл) у колбі, яку продувають сухим аргонном. Швидко додають паладій, 10% на активованому вугіллі (49,2 мг, 0,0463 ммоль), і атмосферу у колбі відкачують вакуумним насосом і замінюють на водень з балона. Атмосферу відкачують з колби і замінюють воднем ще двічі, і суміш перемі-

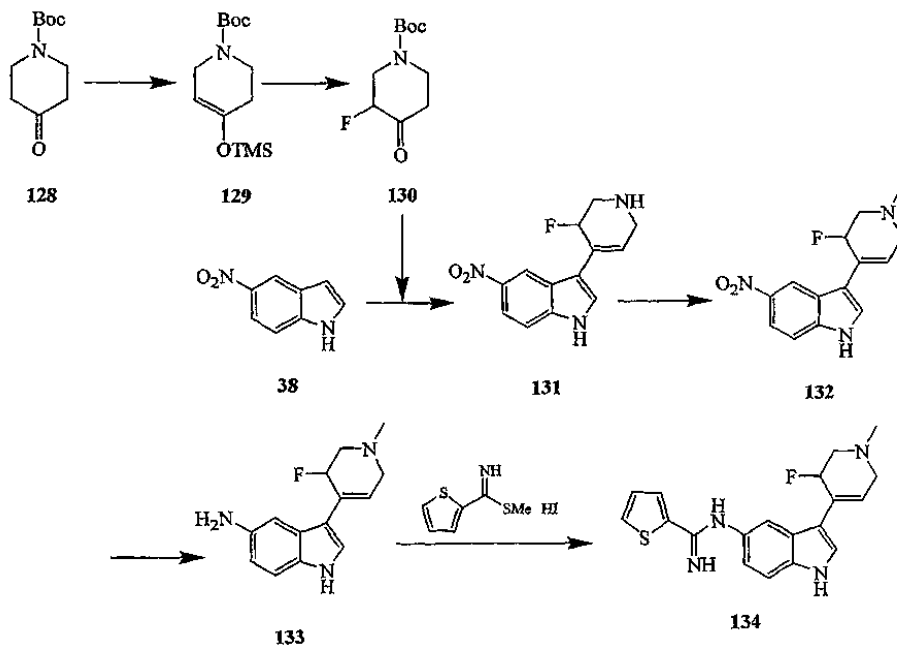
шують в атмосфері водню при кімнатній температурі. Через 17 годин тонкошарова хроматографія у системі розчинників (20% 2 M NH_3 у метанолі/80% CH_2Cl_2) показує повну витрату вихідної речовини 122, і суміш 2 нових продуктів - сполуки 2,3-(1-азабіцикло[2.2.2]окт-2-ен-3-іл)-1H-індол-5-аміну (123) і 3,3-(хінуклідин-3-іл)-1H-індол-5-аміну (124) у співвідношенні 60/40 за ТШХ. Суміш фільтрують через шар целіту для видалення нерозчинних речовин, шар промивають безводним метанолом (10 мл), і розчин двох амінів ділять на дві частини. Одну половину метанольного розчину 123 і 124 завантажують у невелику колбу, продукту аргонном, обладнану стрижнем для магнітної мішалки. У колбу додають гідройодид метилового

ефіру тіофен-2-карбоксимідоївої кислоти (172 мг, 0,603 ммоль), реакційну суміш перемішують в атмосфері аргону при температурі навколишнього середовища протягом 24 годин, після чого розчинник випарюють, і залишок обробляють H_2O і етилацетатом, і додають 1 М розчин гідроксиду натрію для доведення pH до 9. Суміш переносять у ділільну лійку, і органічний шар збирають. Водний шар додатково екстрагують етилацетатом, об'єднані органічні шари промивають розсолон, сушать над сульфатом магнію, фільтрують, концентрують, залишок очищають хроматографією на силікагелі (від 10% 2 М NH_3 у метанолі/90% дихлорметану до 20% 2 М NH_3 у метанолі/80% дихлорметану), і одержують 2 продукти: блідо-жовту тверду речовину 125 (50 мг, вихід 31,0%); ^1H ЯМР (ДМСО) δ : 11,37 (ушир. с, 1H), 7,75 (д, 1H, J=2,7), 7,72 (д, 1H, J=2,5), 7,65 (д, 1H, J=3,8), 7,40 (д, 1H, J=8,5), 7,19 (м, 1H), 7,15-7,12 (м, 1H), 6,84 (с, 1H), 6,79-6,76 (м, 1H), 6,50 (ушир. с, 2H), 2,97-2,81 (м, 3H), 1,99-1,86 (м, 2H), 1,73-1,60 (м, 2H); MS (ESI+): 349 (M+1, 40%). ESI-MCBP, обчислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{S}$ (MH^+) 349,1495, спостерігають 349,1481; і блідо-жовту тверду речовину 126 (65 мг, вихід 40,1%); ^1H ЯМР (ДМСО) δ : 10,72 (ушир. с, 1H), 7,71 (д, 1H, J=3,4), 7,59 (д, 1H, J=5,2), 7,30-7,25 (2хм, 2H), 7,09 (дд, 1H, J=5,2, 3,8), 6,92 (с, 1H), 6,65 (дд, 1H, J=8,3, 1,5), 6,20 (ушир. с, 2H), 3,32-3,19 (м, 2H), 3,05-2,99 (м, 2H), 2,95-2,90 (м, 2H), 2,84-2,72 (м, 1H), 1,98-1,79 (2хм, 2H), 1,72-1,57 (м, 2H), 1,37-1,26 (м, 1H); MS (ESI+): 351 (M+1, 10%), 176 (M++ подвійний за-

ряд, 100%). ESI-MCBP, обчислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{S}$ (MH^+) 351,1651, спостерігають 351,1637.

N-(3-(Хінуклідин-3-іл)-1H-індол-5-іл)фуран-2-карбоксимідамід (127). Розчин, що містить 123 і 124 (10 мл, 0,465 ммоль) у метанолі (див. вище), завантажують у невелику колбу, яку продувають аргонном, обладнану стрижнем для магнітної мішалки. У колбу додають гідробромід бензилфуран-2-карбоксимідоїату (207 мг, 0,696 ммоль), реакційну суміш перемішують в атмосфері аргону при температурі навколишнього середовища протягом 48 годин, після чого розчинник випарюють, і залишок обробляють H_2O і етилацетатом, і додають 1 М розчин гідроксиду натрію для доведення pH до 9. Суміш переносять у ділільну лійку, і органічний шар збирають. Водний шар додатково екстрагують етилацетатом, об'єднані органічні шари промивають розсолон, сушать над сульфатом магнію, фільтрують, концентрують, залишок двічі очищають хроматографією на силікагелі (від 10% 2 М NH_3 у метанолі/90% дихлорметану до 30% 2 М NH_3 у метанолі/70% дихлорметану), і одержують бежеву тверду речовину 127 (51 мг, вихід 32,9%). ^1H ЯМР (ДМСО) δ : 10,76 (ушир. с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,31-7,28 (2хм, 2H), 7,09 (ушир. с, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,70 (д, 1H), 6,61 (с, 1H), 3,47-3,27 (м, 2H), 3,09-2,95 (2хм, 4H), 2,85-2,79 (м, 1H), 1,97-1,81 (2хм, 2H), 1,78-1,58 (2хм, 2H), 1,44-1,33 (м, 1H); MS (ESI+): 335 (M+1, 20%), 168 (M++ подвійний заряд, 100%). ESI-MCBP, обчислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}$ (MH^+) 335,1866, спостерігають 335,1882.

Приклад 36. N-(3-(3-фтор-1-метил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-1H-індол-5-іл)тіофен-2-карбоксимідамід (134)



трет-Бутил-4-(триметилсилілокси)-5,6-дигідропіридин-1(2H)-карбоксилат (129). Розчин сполуки 128 (6,0 г, 30,112 ммоль) у сухому ДМФА (12 мл) обробляють триметилсилілхлоридом (4,58 мл, 36,135 ммоль) і Et_3N (10,07 мл, 72,271

ммоль) при кімнатній температурі (обережно, утворюється піна), і одержаний розчин перемішують при 80°C протягом 16 годин. Реакційну суміш приводять до кімнатної температури і розбавляють гексаном (100 мл). Гексановий шар

промивають холодним насиченим розчином NaHCO_3 (3×20 мл) і сушать (Na_2SO_4). Розчинник випарюють, сиру речовину очищають колонковою хроматографією (EtOAc :гексан, 1:9), і одержують сполуку 129 (4,53 г, 55%) у вигляді рідини зі значним вмістом вихідної речовини (2,6 г). ^1H ЯМР порівнянний з літературними даними (J. Med. Chem., 1999, 42, 2087-2104).

трет-Бутил-3-фтор-4-оксопіперидин-1-карбоксилат (130). Розчин сполуки 129 (4,5 г, 15,578 ммоль) у сухому ацетонітрилі (175 мл) обробляють Selectofluor™ (6,46 г, 18,236 ммоль) при кімнатній температурі, і одержаний розчин перемішують протягом 75 хв. при тій же температурі. Реакційну суміш розбавляють етилацетатом (500 мл), промивають німічним розсолем (300 мл, вода:міцний розсіл 1:1), міцним розсолем (100 мл) і сушать (Na_2SO_4). Розчинник випарюють, сиру речовину очищають колонковою хроматографією (етилацетат - 5% метанолу в етилацетаті), і одержують сполуку 130 (3,18 г, 85%) у вигляді сиропу. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,50 (с, 9H), 2,46-2,64 (м, 2H), 3,20-3,37 (м, 2H), 4,13-4,20 (м, 1H), 4,44-4,48 (м, 1H), 4,72-4,77, 4,88-4,93 (2м, 1H). ^1H ЯМР порівнянний з літературними даними (J. Med. Chem., 1999, 42, 2087-2104).

3-(3-Фтор-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-5-нітро-1H-індол (131). Розчин 5-нітроіндолу (38) (1,0 г, 6,167 ммоль) у льодяній оцтовій кислоті (10 мл) при 90°C обробляють сполукою 130 (1,33 г, 6,167 ммоль) у льодяній AcOH (5 мл) і 1 M H_3PO_4 у льодяній AcOH (5 мл), і одержаний розчин перемішують при тій самій температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш приводять до кімнатної температури, виливають в охолоджений льодом 15% водний розчин аміаку (100 мл), і продукт реакції екстрагують етилацетатом (2×50 мл). Об'єднаний етилацетатний шар промивають розсолем (25 мл) і сушать (Na_2SO_4). Розчинник випарюють, і сиру речовину очищають колонковою хроматографією (2 M NH_3 у метанолі: CH_2Cl_2 , 1:99-5:95), і одержують сполуку 131 (0,75 г, 47%) у вигляді жовтої твердої речовини, т. пл. 205-207°C. ^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ : 2,35 (ушир. с, 1H), 2,86-3,06 (м, 1H), 3,19-3,26 (м, 1H), 3,35-3,58 (м, 2H), 5,28 (д, 1H, J=49,5 Гц), 6,53-6,56 (м, 1H), 7,58 (д, 1H, J=8,7 Гц), 7,74 (с, 1H), 8,02 (дд, 1H, J=2,4, 9,0 Гц), 8,68 (д, 1H, J=2,4 Гц), 11,94 (с, 1H); ESI-MS m/z (%): 262 (MH^+ , 100), 233 (50).

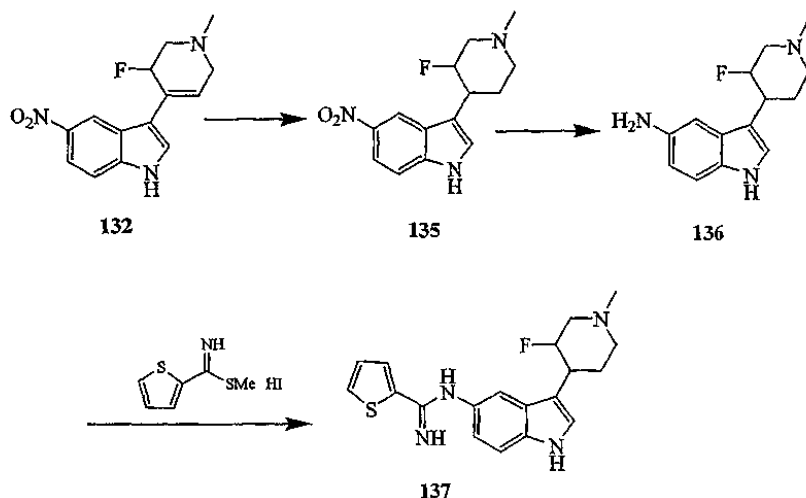
3-(3-Фтор-1-метил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-5-нітро-1H-індол (132). Розчин сполуки 131 (0,2 г, 0,765 ммоль) у сухому метанолі (5 мл) обробляють формальдегідом (0,07 мл, 0,918 ммоль, 37% у воді), AcOH (0,1 мл, 1,913 ммоль) і NaBH_3CN (0,057 г, 0,918 ммоль) при 0°C. Одержану суміш приводять до кімнатної температури і перемішують протягом 3 годин. Реакційну суміш підлогувають 1 н розчином NaOH (25 мл), і продукт реакції екстрагують етилацетатом (2×25 мл). Об'єднаний етилацетатний шар промивають розсолем (20 мл) і сушать (Na_2SO_4). Розчинник ви-

парюють, і сиру речовину очищають колонковою хроматографією (2 M NH_3 у метанолі: CH_2Cl_2 , 1:99-1:9), і одержують сполуку 132 (0,2 г, 95%) у вигляді жовтої твердої речовини, т. пл. 94-96°C. ^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ : 2,32 (с, 3H), 2,48-2,63 (м, 1H), 2,78-2,87 (м, 1H), 3,03-3,12 (м, 1H), 3,38-3,48 (м, 1H), 5,45 (д, 1H, J=48,9 Гц), 6,48-6,50 (м, 1H), 7,58 (д, 1H, J=8,7 Гц), 7,75 (с, 1H), 8,03 (дд, 1H, J=2,1, 9,0 Гц), 8,68 (д, 1H, J=2,1 Гц), 11,96 (с, 1H); ESI-MS m/z (%): 276 (MH^+ , 100).

3-(3-Фтор-1-метил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-1H-індол-5-амін (133). Розчин сполуки 132 (0,175 г, 0,635 ммоль) у сухому метанолі (5 мл) обробляють гідразингідратом (0,198 мл, 6,357 ммоль) і потім Ra-Ni (~0,05 г) при кімнатній температурі. Реакційну суміш поміщають на попередньо нагріту масляну баню і кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 2 хв. Реакційну суміш приводять до кімнатної температури, фільтрують через шар целіту, який промивають метанолом (3×10 мл). Об'єднаний метанольний шар упарюють, сиру речовину очищають колонковою хроматографією (2 M NH_3 у метанолі: CH_2Cl_2 , 5:95), і одержують сполуку 133 (0,07 г, 45%) у вигляді твердої речовини, т. пл. 176-178°C. ^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ : 2,30 (с, 3H), 2,40-2,56 (м, 1H), 2,73-2,83 (м, 1H), 2,99-3,08 (м, 1H), 3,30-3,42 (м, 1H), 4,51 (с, 2H), 5,37 (д, 1H, J=48,9 Гц), 6,22-6,26 (м, 1H), 6,51 (дд, 1H, J=1,8, 8,5 Гц), 6,97 (д, 1H, J=1,8 Гц), 7,08 (д, 1H, J=8,4 Гц), 7,27 (т, 1H, J=1,8 Гц), 10,72 (с, 1H); ESI-MS m/z (%): 246 (MH^+ , 12), 203 (100).

N-(3-(3-фтор-1-метил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-1H-індол-5-іл)тіофен-2-карбоксимідамід (134). Розчин сполуки 133 (0,062 г, 0,252 ммоль) у сухому етанолі (5 мл) обробляють гідродидом метилового ефіру тіофен-2-карбоксимідотіової кислоти (0,144 г, 0,505 ммоль) при кімнатній температурі і перемішують протягом 20 годин. Розчинник випарюють, і сиру речовину розбавляють насиченим розчином NaHCO_3 (20 мл), і продукт реакції екстрагують CH_2Cl_2 (2×20 мл). Об'єднаний CH_2Cl_2 шар промивають розсолем (15 мл) і сушать (Na_2SO_4). Розчинник випарюють, і сиру речовину очищають колонковою хроматографією (2 M NH_3 у метанолі: CH_2Cl_2 , 0:100-1:9), і одержують сполуку 134 (0,052 г, 58%) у вигляді твердої речовини, т. пл. 127-129°C. ^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ : 2,29 (с, 3H), 2,42-2,57 (м, 1H), 2,72-2,81 (м, 1H), 3,00-3,09 (м, 1H), 3,32-3,42 (м, 1H), 5,41 (д, 1H, J=49,2 Гц), 6,30-6,40 (м, 3H), 6,69 (дд, 1H, J=1,2, 8,4 Гц), 7,10 (т, 1H, J=3,9 Гц), 7,22 (с, 1H), 7,34 (д, 1H, J=8,4 Гц), 7,42 (с, 1H), 7,60 (д, 1H, J=4,8 Гц), 7,73 (д, 1H, J=2,7 Гц), 11,05 (с, 1H); ESI-MS m/z (%): 355 (MH^+ , 100), 335 (21), 312 (33); ESI-MCBP, обчислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{FN}_4\text{S}$ (MH^+) 355,1391; спостерігають 355,1387.

Приклад 37. N-(3-(3-Фтор-1-метилпіперидин-4-іл)-1H-індол-5-іл)тіофен-2-карбоксимідамід (137)



3-(3-Фтор-1-метил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-5-нітро-1H-індол (132). Подробиці експерименту див. у прикладі 36.

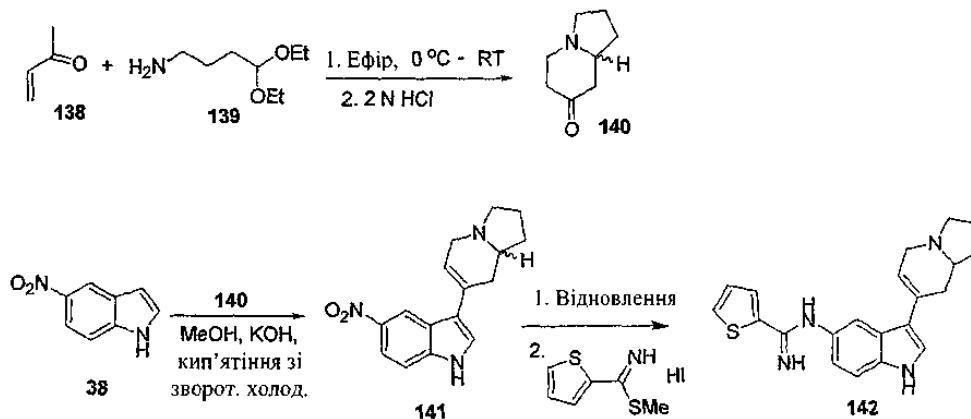
3-(3-Фтор-1-метилпіперидин-4-іл)-5-нітро-1H-індол (135). Розчин сполуки 132 (0,22 г, 0,799 ммоль) у ТФК (5 мл) обробляють триетилсиланом (0,22 мл, 1,438 ммоль) при кімнатній температурі і перемішують протягом 4 годин. Реакційну суміш обережно переносять у склянку, що містить насичений розчин NaHCO_3 (50 мл), і продукт реакції екстрагують етилацетатом (2×20 мл). Об'єднаний етилацетатний шар промивають розсолем (10 мл) і сушать (Na_2SO_4). Розчинник випарюють, і сирю речовину очищують колонковою хроматографією (2 М NH_3 у метанолі: CH_2Cl_2 , 2,5:97,5), і одержують транс-діастереоізомери (суміш енантіомерів) сполуки 135 (0,102 г, 46%) у вигляді твердої речовини, т. пл. 105-107°C. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 1,80-1,96 (м, 2H), 2,02-2,15 (м, 2H), 2,29 (с, 3H), 2,78-2,81 (м, 1H), 2,98-3,09 (м, 1H), 3,16-3,21 (м, 1H), 4,62 (дддд, 1H, $J=48,6, 4,8, 9,9, 9,9$ Гц), 7,50-7,54 (м, 2H), 7,98 (дд, 1H, $J=2,1, 9,0$ Гц), 8,54 (д, 1H, $J=2,1$ Гц), 11,71 (с, 1H); ESI-MS m/z (%): 278 (MH^+ , 100).

3-(3-фтор-1-метилпіперидин-4-іл)-1H-індол-5-амін (136). Розчин сполуки 135 (0,09 г, 0,324 ммоль) у сухому метанолі (3 мл) обробляють гідразингідратом (0,1 мл, 3,245 ммоль) і потім Ra-Ni (-0,05 г) при кімнатній температурі. Реакційну суміш поміщають на попередньо нагріту масляну баню і кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 5 хв. Реакційну суміш приводять до кімнатної температури, фільтрують через шар целіту, що промивають метанолом (2×10 мл). Об'єднаний метанольний шар упарюють, сирю речовину очищують колонковою хроматографією

(2 М NH_3 у метанолі: CH_2Cl_2 , 5:95), і одержують сполуку 136 (0,08 г, вихід кількісний) у вигляді напівтвердої речовини. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 1,78-1,86 (м, 2H), 1,95-2,07 (м, 2H), 2,26 (с, 3H), 2,69-2,78 (м, 2H), 3,11-3,17 (м, 1H), 4,41 (с, 2H), 4,68 (дддд, 1H, $J=4,5, 9,9, 9,9, 48,7$ Гц), 6,45 (дд, 1H, $J=2,1, 8,5$ Гц), 6,71 (д, 1H, $J=1,5$ Гц), 6,93-7,04 (м, 2H), 10,36 (с, 1H); ESI-MS m/z (%): 248 (MH^+ , 100).

N-(3-(3-Фтор-1-метилпіперидин-4-іл)-1H-індол-5-іл)тіофен-2-карбоксимідамід (137). Розчин сполуки 136 (0,07 г, 0,283 ммоль) у сухому етанолі (5 мл) обробляють гідродидом метилового ефіру тіофен-2-карбоксимідотіової кислоти (0,16 г, 0,566 ммоль) при кімнатній температурі і перемішують протягом ночі (16 годин). Розчинник випарюють, сирю речовину розбавляють насиченим розчином NaHCO_3 (25 мл), і продукт реакції екстрагують CH_2Cl_2 (2×20 мл). Об'єднаний CH_2Cl_2 шар промивають розсолем (15 мл) і сушать (Na_2SO_4). Розчинник випарюють, і сирю речовину очищують колонковою хроматографією (2 М NH_3 у метанолі: CH_2Cl_2 , 5:95), і одержують сполуку 137 (0,09 г, 90%) у вигляді твердої речовини, т. пл. 115-117°C. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 1,79-2,09 (м, 4H), 2,26 (с, 3H), 2,74-2,90 (м, 2H), 3,13-3,17 (м, 1H), 4,68 (дддд, 1H, $J=4,8, 9,6, 9,6, 48,5$ Гц), 6,23 (ушир. с, 2H), 6,65 (д, 1H, $J=8,1$ Гц), 6,99 (с, 1H), 7,09 (т, 1H, $J=4,2$ Гц), 7,17 (д, 1H, $J=1,5$ Гц), 7,28 (д, 1H, $J=8,4$ Гц), 7,59 (д, 1H, $J=5,1$ Гц), 7,70 (д, 1H, $J=3,3$ Гц), 10,72 (с, 1H); ESI-MS m/z (%): 357 (MH^+ , 100), 179 (52); ESI-MCBP, обчислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{FN}_4\text{S}$ (MH^+); обчислено 357,1547; спостерігають 357,1543.

Приклад 38. N-(3-(1,2,3,5,8,8а-гексагідроіндолозин-7-іл)-1H-індол-5-іл)тіофен-2-карбоксимідамід (142)



Гексагідроіндолозин-7(1H)-он (140). Одержують відповідно до WO 0000487A1, US 5874427, WO 0017198A1.

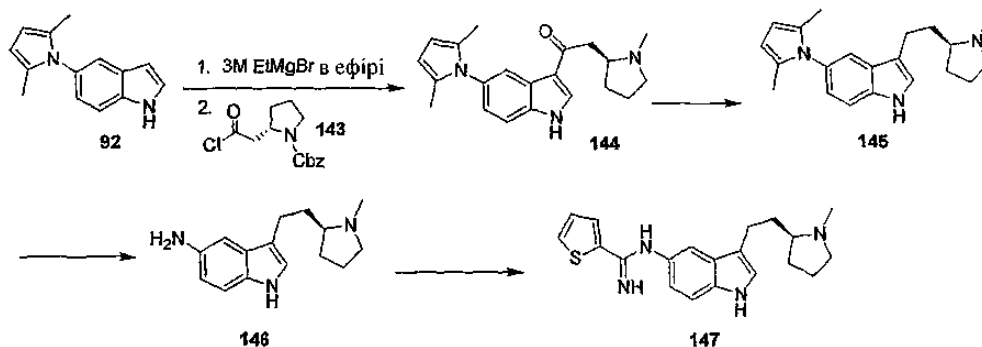
3-(1,2,3,5,8,8a-гексагідроіндолозин-7-іл)-5-нітро-1H-індол (141). Розчин сполуки 38 (0,4 г, 2,466 ммоль) у сухому метанолі (5 мл) обробляють KOH (1,12 г) при 0°C і перемішують при кімнатній температурі протягом 10 хв. Додають сполуку 140 (0,44 г, 3,206 ммоль) у метанолі (5 мл), і одержану суміш кип'яють зі зворотним холодильником протягом 30 годин. Реакційну суміш приводять до кімнатної температури, і розчинник випарюють. Сиру речовину розбавляють водою (20 мл) і екстрагують CH₂Cl₂ (2×20 мл). Об'єднаний CH₂Cl₂ шар промивають розсоллом (15 мл) і сушать (Na₂SO₄). Розчинник випарюють, сиру речовину перекристалізують з етанолу, і одержують сполуку V (0,2 г, 29%) у вигляді твердої речовини, т. пл. 205-207°C. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 1,41-1,52 (м, 1H), 1,70-1,80 (м, 2H), 1,98-2,15 (м, 2H), 2,20-2,40 (м, 2H), 2,61-2,72 (м, 1H), 2,86-2,91 (м, 1H), 3,10-3,15 (м, 1H), 3,66 (дд, 1H, J=4,2, 16,5 Гц), 6,20 (с, 1H), 7,55 (д, 1H, J=9,0 Гц), 7,67 (с, 1H), 8,01 (дд, 1H, J=1,8, 9,0 Гц), 8,69 (д, 1H, J=2,1 Гц), 11,87 (с, 1H); ESI-MS (m/z, %) 284 (MH⁺, 100).

N-(3-(1,2,3,5,8,8a-гексагідроіндолозин-7-іл)-1H-індол-5-іл)тіофен-2-карбоксимід (142). Розчин сполуки 141 (0,12 г, 0,423 ммоль) у сухому метанолі (5 мл) обробляють Ra-Ni (~0,05 г) і гідразингідратом (0,13 мл, 4,235 ммоль) при кімнатній температурі. Одержану суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 2 хв. на попередньо нагрітій масляній бані. Реакційну суміш приводять до кімнатної температури, фільтрують через шар целюти, який промивають метанолом (2×20 мл). Об'єднаний метанольний шар упарюють, сиру речовину очищають колонковою хро-

матографією (2 M NH₃ у MeOH: CH₂Cl₂, 95:5), і одержують 3-(1,2,3,5,8,8a-гексагідроіндолозин-7-іл)-1H-індол-5-амін (0,087 г, 81%) у вигляді твердої речовини, т. пл. 208-210°C. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 1,33-1,48 (м, 1H), 1,67-1,79 (м, 2H), 1,94-2,13 (м, 2H), 2,16-2,26 (м, 2H), 2,58-2,65 (м, 1H), 2,85 (д, 1H, J=15,6 Гц), 3,08-3,17 (м, 1H), 3,59 (дд, 1H, J=4,5, 15,7 Гц), 4,49 (с, 2H), 6,01 (д, 1H, J=4,5 Гц), 6,48 (дд, 1H, J=1,8, 9,1 Гц), 7,01 (д, 1H, J=1,5 Гц), 7,05 (д, 1H, J=8,4 Гц), 7,17 (д, 1H, J=2,7 Гц), 10,60 (с, 1H); ESI-MS (m/z, %) 254 (MH⁺, 62), 185 (100). Розчин аміну (0,053 г, 0,209 ммоль) у сухому етанолі (3 мл) обробляють гідродидом метилового ефіру тіофен-2-карбоксимідоївої кислоти (0,12 г, 0,418 ммоль) при кімнатній температурі, і розчин перемішують протягом 24 годин. Розчинник випарюють, сиру речовину розбавляють насиченим розчином NaHCO₃ (20 мл), і продукт реакції екстрагують CH₂Cl₂ (2×20 мл). Об'єднаний CH₂Cl₂ шар промивають розсоллом (15 мл) і сушать (Na₂SO₄). Розчинник випарюють, і сиру речовину очищають колонковою хроматографією (2 M NH₃ у MeOH:CH₂Cl₂, 5:95), і одержують сполуку 142 (0,06 г, 79%) у вигляді твердої речовини, т. пл. 122-124°C. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 1,38-1,46 (м, 1H), 1,70-1,78 (м, 2H), 1,93-2,12 (м, 2H), 2,20-2,28 (м, 2H), 2,62-2,72 (м, 1H), 2,83 (д, 1H, J=15,9 Гц), 3,07-3,13 (м, 1H), 3,59 (дд, 1H, J=4,5, 16,0 Гц), 6,07 (д, 1H, J=3,9 Гц), 6,22 (ушир. с, 2H), 6,66 (д, 1H, J=8,1 Гц), 7,09 (дд, 1H, J=3,9, 4,9 Гц), 7,22 (с, 1H), 7,30-7,32 (м, 2H), 7,58 (д, 1H, J=4,5 Гц), 7,71 (д, 1H, J=2,7 Гц), 10,92 (с, 1H); ESI-MS (m/z, %) 363 (MH⁺, 20), 294 (100), 182 (15); ESI-MCBP, обчислено для C₂₁H₂₃N₄S (MH⁺); обчислено 363,1655; спостерігають 363,1637.

Приклад 39. (R)-N-(3-(2-(1-метилпіролідин-2-іл)етил)-1H-індол-5-іл)тіофен-2-

карбоксимідамід (147)



Одержання 5-(2,5-диметил-1H-пірол-1-іл)-1H-індол (92). Подробиці експерименту див. у прикладі 26.

Одержання (S)-бензил-2-(2-хлор-2-оксоетил)піролідин-1-карбоксилату (143)

i) Одержання (S)-2-(1-(бензилоксикарбоніл)піролідин-2-іл)оцтової кислоти. У реакційну посудину, обладнану стрижнем для магнітної мішалки, додають гідрохлорид L-В-гомопроліну (250 мг, 1,51 ммоль) у вигляді не зовсім білої твердої речовини. Посудину закривають мембраною і кришкою і поміщають на баню з сумішшю води з льодом. Додають 2 н розчин гідроксиду натрію (1,45 мл), і сіль розчиняється з утворенням коричневого розчину. Мембрану протикають 2 шприцами, причому один містить бензилхлорформіат (280 мкл, 1,96 ммоль), а другий - 1,1 мл 2 н розчину гідроксиду натрію (2,20 ммоль). Додають 3-ю голку для створення тиску. Дві рідини додають альтернативно з невеликим проміжком часу для досягнення збереження постійного pH. Після додавання всіх реагентів реакційну суміш перемішують протягом 2 годин на бані з сумішшю води з льодом. Реакційну суміш переносять у ділільну лійку, і додають ефір (5 мл). Ефірний шар видаляють, і водний шар підкислюють до pH 3, додаючи 1 М соляну кислоту. Водний шар екстрагують етилацетатом (3×5 мл). Об'єднані органічні фракції промивають розсолем, сушать над сульфатом натрію, декантують і концентрують, і одержують жовте масло. Вихід 264 мг (66%). ¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆) δ: 12,22 (ушир. с, 1H), 7,35 (м, 5H), 5,07 (с, 2H), 4,05-4,02 (т, J=7,2 Гц, 2H), 3,32-2,63 (м, 1H), 2,31-2,28 (м, 1H), 1,99 (с, 2H), 1,90-1,68 (м, 4H), 1,20-1,15 (т, J=7,2 Гц, 1H).

ii) У круглодонну колбу, яку продувають аргон, обладнану стрижнем для магнітної мішалки, додають (S)-2-(1-(бензилоксикарбоніл)піролідин-2-іл)оцтову кислоту (235 мг, 0,893 ммоль), а потім безводний диформетан (5 мл). Реакційну суміш обробляють безводним ДМФА (2 краплі ~5 мкл). Струм аргону припиняють, і реакційну посудину обладнують балоном. Додають у два прийоми оксалілхлорид (0,12 мл, 1,38 ммоль), що приводить до бурхливого виділення газу. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 3 годин перед тим, як суміш концентру-

ють досуха при зниженому тиску і залишок сушать протягом ночі у високому вакуумі.

Одержання (S)-бензил-2-(2-(5-(2,5-диметил-1H-пірол-1-іл)-1H-індол-3-іл)-2-оксоетил)піролідин-1-карбоксилату (144). Способом, подібним до синтезу сполуки 94, приклад 26, виділяють сполуку 144 у вигляді жовтої твердої речовини (240 мг, 59%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 8,72 і 8,44 (2с, 1H), 8,26 і 8,11 (2м, 1H), 7,45-7,39 (м, 7H), 7,44-7,34 (м, 4H), 7,11-7,09 (д, 1H, J=7,8 Гц), 5,89 (ушир. с, 2H), 5,19 (с, 2H), 4,36 (м, 1H), 3,49 (с, 1H), 3,50-3,41 (м, 2H), 2,03 (с, 6H), 2,00-1,90 (м, 5H), MS-ESI *m/z* (%): 456 (M⁺, 100).

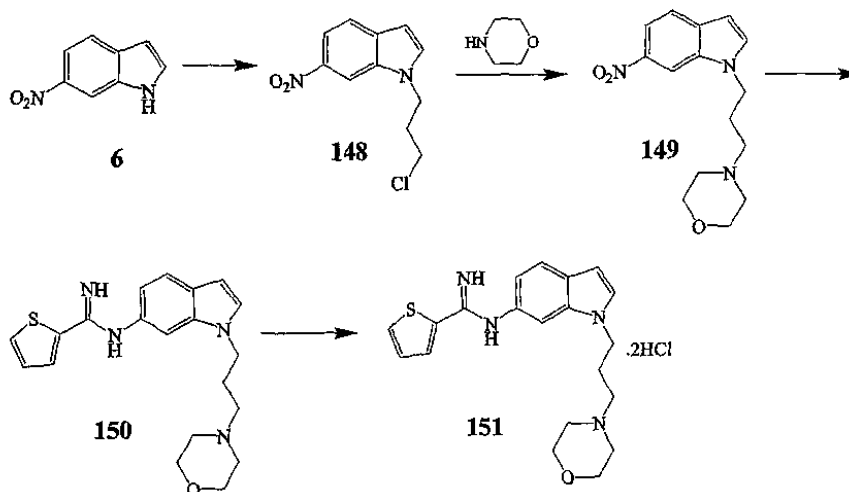
Одержання (R)-5-(2,5-диметил-1H-пірол-1-іл)-3-(2-(1-метилпіролідин-2-іл)етил)1H-індолу (145). У круглодонну колбу, яку продувають аргон, що обладнана стрижнем для магнітної мішалки і містить розчин 144 (210 мг, 0,461 ммоль) у безводному ТГФ (5 мл), додають алюмогідрид літію (79 мг, 2,08 ммоль). Колбу обладнують зворотним холодильником і поміщають на масляну баню. Реакційну суміш нагрівають до 75°C і перемішують при кип'ятінні зі зворотним холодильником у струмі аргону протягом 4,5 годин. Реакція завершується, як показує ТШХ (10% 2 М NH₃ у MeOH, 90% CH₂Cl₂), і суміш поступово охолоджують до кімнатної температури. Реакцію гасять, додаючи воду (0,2 мл), 3 н розчин гідроксиду натрію (0,3 мл) і воду (0,6 мл). Реакційну суміш фільтрують через целіт і обробляють етилацетатом (10 мл). Водний шар ще двічі екстрагують етилацетатом (2×10 мл). Об'єднані органічні фракції промивають розсолем, сушать над сульфатом натрію, декантують і концентрують після декантації, і одержують коричневе масло. Продукт очищають колонковою хроматографією на силікагелі (від етилацетат/гексан, 1:1, до 5% 2 М NH₃ у MeOH, 95% CH₂Cl₂), і одержують потрібний продукт у вигляді жовтого масла, сполука 145. Вихід 105 мг (71%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 8,09 (ушир. с, 1H), 7,44-7,43 (д, 1H, J=1,5 Гц), 7,41-7,38 (д, 1H, 8,7 Гц), 7,08 (д, 1H, J=2,1 Гц), 7,03-7,00 (дд, 1H, J=1,8, 8,1 Гц), 5,91 (ушир. с, 2H), 3,49 (с, 1H), 3,15-3,10 (м, 2H), 2,86-2,65 (м, 3H), 2,34 (с, 4H), 2,03 (ушир. с, 6H), 1,90-1,52 (м, 4H), MS-ESI (*m/z*, %) 322 (M⁺, 100).

Одержання (R)-3-(2-(1-метилпіролідин-2-іл)етил)1H-індол-5-аміну (146). У круглодонну

колбу, яку продувають аргонном, що обладнана стрижнем для магнітної мішалки і містить жовтий розчин 145 (94 мг, 0, 292 ммоль) у безводному 2-пропанолі (6 мл) і воді (2 мл), додають в один прийом гідрохлорид гідроксиламіну (406 мг, 5,84 ммоль). Додають через шприц триетиламін (407 мкл, 2,92 ммоль), і колбу обладнують зворотним холодильником. Реакційну посудину поміщують на масляну баню і нагрівають до температури утворення флегми. Реакційну суміш перемішують при кип'ятінні зі зворотним холодильником в атмосфері аргону протягом 6 годин. ТШХ (10% 2 М NH_3 у MeOH , 90% CH_2Cl_2) показує, що реакція завершилася, і тоді реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури. Поступово додають гранули гідроксиду натрію (120 мг, 3,0 ммоль). Реакційну суміш енергійно перемішують протягом ночі. Реакційну суміш фільтрують через целіт, потім промивають целіт 2-пропанолом (40 мл), і абсорбують фільтрат на силікагелі. Продукт реакції очищують колонковою хроматографією (5-10% 2 М NH_3 у MeOH , 90% CH_2Cl_2) з використанням шару силікагелю приблизно 15 мм у діаметрі і 30 мм висотою, і одержують помаранчеву тверду речовину. Одержаний продукт обробляють розсолем (5 мл) і етилацетатом (10 мл). Органічний шар перед декантацією сушать над безводним сульфатом натрію. Концентрування дає помаранчеве масло сполуки 146. Вихід 48 мг помаранчевого масла (68%). ^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ : 10,19 (с, 1H), 7,02-6,99 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 6,90-6,89 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 6,64-6,63 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 6,47-6,43 (дд, $J=1,8, 8,7$ Гц, 1H), 4,42 (ушир. с, 1H), 2,97-2,90 (м, 1H), 2,59 (м, 2H), 2,20 (с, 3H), 2,05-1,97 (м, 4H), 1,69-1,40 (м, 4H).

Одержання (R)-N-(3-(2-(1-метилпіролідін-2-іл)етил)-1H-індол-5-іл)тіофен-2-карбоксимідаміду (147). У круглодонну колбу, яку продувають аргонном, завантажують 146 (40 мг, 0, 164 ммоль) і гідройодид метилового ефіру тіофен-2-карбоксимідоївої кислоти (94 мг, 0,329 ммоль), а потім абсолютний етанол (3 мл). Реакційну суміш перемішують з використанням стрижня для магнітної мішалки протягом 60 годин при кімнатній температурі. ТШХ (10% 2 М розчину аміаку у метанолі/90% дихлорметану) показує, що весь вихідний амін прореагував. Реакційну суміш обробляють ефіром (50 мл). Утворену жовту речовину, що випала в осад, збирають фільтрацією під вакуумом і промивають ефіром. Осад змивають з фільтра метанолом. Залишок концентрують і очищують колонковою хроматографією на силікагелі (5-10% 2 М розчину аміаку у метанолі/95-90% дихлорметану), і одержують жовте масло. Очищений продукт розчиняють у безводному метанолі (3 мл) і обробляють 1 М розчином хлороводню в ефірі (5 мл). Після перемішування протягом 30 хвилин речовину, що випала в осад, збирають фільтрацією під вакуумом. Осад промивають ефіром і потім змивають з фільтра метанолом. Фільтрат концентрують і сушать у високому вакуумі. Вихід - 21 мг жовтої твердої речовини, сполука 147 (30%). Т. пл. 212°C . ^1H ЯМР (MeOD-d_3) δ : 8,09 (ушир. с, 2H), 7,76 (с, 1H), 7,59 (д, 1H, $J=8,7$ Гц), 7,41 (ушир. с, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,19 (д, 1H, $J=8,7$ Гц), 3,67 (ушир. м, 1H), 3,19 (ушир. м, 1H), 3,1-2,8 (ушир. м, 2H), 2,91 (с, 3H), 2,46 (ушир. м, 2H), 2,2-1,8 (ушир. м, 5H). МС (TOF+): точно обчислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{S}$ 353,1794 (MH^+); знайдено 353,1782.

Приклад 40. Одержання гідрохлориду N-[1-(3-морфолін-4-ілпропіл)-1H-індол-6-іл]тіофен-2-карбоксамідину (151)



1-(3-Хлорпропіл)-6-нітро-1H-індол (148). Гідрид натрію (1,96 г, 49,337 ммоль, 60% суспензія у мінеральному маслі) обробляють ДМФА (60 мл), а потім 6-нітроіндолом (6) (2,0 г, 12,334 ммоль) у ДМФА (20 мл) протягом 5 хв. при 0°C . Після перемішування протягом 15 хв. розчин обробляють 1-хлор-3-йодпропаном (3,9 мл, 37,002 ммоль),

реакційну суміш приводять до кімнатної температури і перемішують протягом 3 годин. Реакцію гасять міцним розсолем (80 мл) і водою (80 мл), і суміш охолоджують до 0°C . Тверду речовину відфільтровують, промивають водою (50-75 мл) і сушать, і одержують сирий продукт реакції. Сирий продукт перекристалізують з гарячої суміші

толуол (10 мл)/гексан (5 мл), і одержують сполуку 148 (2,637 г, 90%) у вигляді твердої речовини, т. пл. 85-87°C. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 2,28-2,36 (м, 2H), 3,46 (т, 2H, $J=5,7$ Гц), 4,45 (т, 2H, $J=6,6$ Гц), 6,62 (д, 1H, $J=2,7$ Гц), 7,43 (д, 1H, $J=3,0$ Гц), 7,66 (д, 1H, $J=8,7$ Гц), 8,02 (дд, 1H, $J=1,8, 7,9$ Гц), 8,36 (д, 1H, $J=0,9$ Гц).

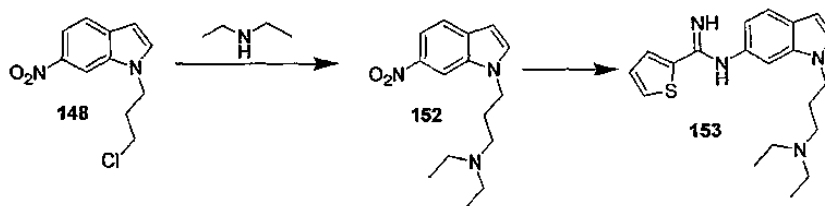
1-(3-Морфолін-4-ілпропіл)-6-нітро-1H-індол (149). Розчин сполуки 148 (2,35 г, 9,845 ммоль) у сухому CH_3CN (40 мл) обробляють K_2CO_3 (13,6 г, 98,458 ммоль), KI (16,3 г, 98,458 ммоль) і морфоліном (8,58 мл, 98,458 ммоль) при кімнатній температурі. Одержану суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом ночі (15 годин). Реакційну суміш приводять до кімнатної температури, і випарюють розчинник. Суміш розбавляють водою (100 мл) і екстрагують етилацетатом (2×50 мл). Об'єднаний етилацетатний шар промивають водою (25 мл) і розсолем (20 мл), і сушать (Na_2SO_4). Розчинник випарюють при зниженому тиску, сирий продукт реакції очищають колонковою хроматографією (EtOAc :2 М NH_3 у метанолі/ CH_2Cl_2 , 1:1), і одержують сполуку 149 (2,85 г, вихід кількісний) у вигляді сиропу. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,97-2,06 (м, 2H), 2,23 (т, 2H, $J=6,3$ Гц), 2,38 (ушир. с, 4H), 3,75 (т, 4H, $J=4,5$ Гц), 4,33 (т, 2H, $J=6,6$ Гц), 6,59 (д, 1H, $J=3,0$ Гц), 7,39 (д, 1H, $J=3,0$ Гц), 7,64 (д, 1H, $J=8,7$ Гц), 8,00 (дд, 1H, $J=1,8, 8,7$ Гц), 8,42 (ушир.с, 1H).

N-[1-(3-Морфолін-4-ілпропіл)-1H-індол-6-іл]тіофен-2-карбоксамідин (150). Розчин сполуки 149 (2,0 г, 6,912 ммоль) в абсолютному етанолі (20 мл) обробляють Pd-C (0,25 г), продувають газом воднем і перемішують в атмосфері водню (тиск у балоні). Реакційну суміш фільтрують че-

рез шар целіту, що промивають абсолютним етанолом (2×20 мл). Об'єднаний етанольний шар обробляють гідродіодидом метилового ефіру тіофен-2-карбоксимідотіової кислоти (3,94 г, 13,824 ммоль), і одержану суміш перемішують протягом ночі (16 годин) при кімнатній температурі. Розчинник випарюють, і продукт реакції осаджують ефіром (250 мл). Тверду речовину розчиняють у суміші насичений розчин NaHCO_3 : CH_2Cl_2 (100 мл, 1:1). Органічний шар відділяють, і водний шар екстрагують CH_2Cl_2 (2×50 мл). Об'єднаний CH_2Cl_2 шар промивають розсолем (25 мл) і сушать (Na_2SO_4). Розчинник випарюють, і сирий продукт очищають колонковою хроматографією (2 М NH_3 у метанолі: CH_2Cl_2 , 5:95), і одержують сполуку 150 (2,438 г, 92%) у вигляді піни. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,83-1,91 (м, 2H), 2,19 (т, 2H, $J=6,6$ Гц), 2,30 (ушир. с, 4H), 3,56 (т, 4H, $J=4,8$ Гц), 4,14 (т, 2H, $J=6,6$ Гц), 6,34-6,35 (м, 3H), 6,58 (дд, 1H, $J=1,2, 8,2$ Гц), 6,95 (ушир. с, 1H), 7,09 (дд, 1H, $J=3,9, 5,1$ Гц), 7,21 (д, 1H, $J=3,0$ Гц), 7,44 (д, 1H, $J=8,1$ Гц), 7,59 (д, 1H, $J=3,9$ Гц), 7,72 (дд, 1H, $J=0,9, 3,6$ Гц).

Сіль гідрохлорид N-[1-(3-морфолін-4-ілпропіл)-1H-індол-6-іл]тіофен-2-карбоксамідину (151). Розчин сполуки 150 (0,65 г, 1,763 ммоль) у метанолі (5 мл) обробляють 1 н HCl в ефірі (5,3 мл, 5,291 ммоль) при 0°C. Реакційну суміш приводять до кімнатної температури і перемішують протягом 30 хв. Розчинник випарюють, і сирий продукт реакції перекристалізують з етанолу/ефіру, і одержують сполуку 151 (0,66 г, 85%) у вигляді твердої речовини, т. пл. 100-105°C. ESI-MS m/z (%): 369 (M^+ , 100).

Приклад 41. Одержання дигідрохлориду N-(1-(3-діетиламіно)пропіл)-1H-індол-6-іл]тіофен-2-карбоксимідаміду (153)



Одержання 1-(3-хлорпропіл)-6-нітро-1H-індолу (148). Процедура описана у прикладі 40 (вихід 796,6 мг, перевищує 100%).

Одержання N,N-діетил-(6-нітро-1H-індол-1-іл)пропан-1-аміну (152). Взаємодію здійснюють так, як описано у прикладі 40, з використанням діетиламіну як нуклеофільної сполуки. Продукт реакції очищають з використанням колонкової хроматографії на силікагелі (2,5-5% 2 М розчину аміаку у метанолі, 97,5-95% дихлорметану). Вихід 145,1 мг сполуки 152 у вигляді темно-жовтого масла (83,9%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 8,37 (с, 1H), 8,02-7,99 (дд, $J=2,1, 9$ Гц, 1H), 7,66-7,63 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,43-7,42 (д, $J=3$ Гц, 1H), 6,60-6,58 (д, $J=3$ Гц, 1H), 4,32-4,27 (т, $J=6,9$ Гц, 2H), 2,57-2,50 (кв., $J=7,1$ Гц, 4H), 2,43-2,39 (т, $J=6,6$ Гц, 2H), 2,07-1,98 (квінтет, $J=6,6$ Гц, 2H), 1,03-0,99 (т, $J=6,9$ Гц, 6H).

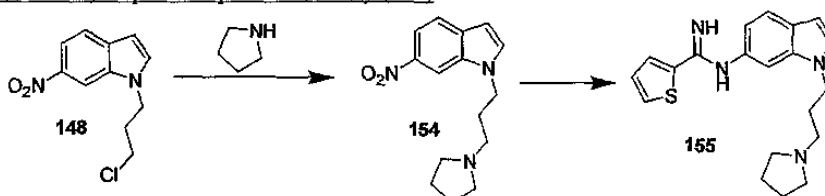
Одержання іонообмінної смоли амберліту, використовуваної для одержання вільної основи. У 100-мл лійку Бюхнера з великими отворами додають іонообмінну смолу амберліт IRA-900 (15,25 г, приблизно 15 ммоль), суспендовану у воді (50 мл). Лійку поміщають під вакуум для ущільнення твердої речовини. Тверду речовину промивають водою (50 мл), і розчинник видаляють фільтрацією під вакуумом. Одержують 10% розчин гідроксиду натрію (12,5 м в 100 мл) і додають до смоли 25-мл порціями. Смолу перемішують склянкою паличкою протягом 30 сек. після додавання кожної порції перед початком вакуумування. Після 4 промивань основою смолу промивають водою 50-мл порціями доти, доки рН не стане нейтральним за рН-папером (приблизно 400 мл води). Смолу сушать у вакуумі протягом 2 хвилин. Використовують денатурований етанол

(2×50 мл) для промивання смоли при перемішуванні, а потім абсолютний етанол (3×50 мл). Кінцевий продукт сушать у високому вакуумі протягом 15 хвилин. Вихід - 12,95 г жовтих гранул.

Одержання дигідрохлориду N-(1-(3-діетиламіно)пропіл)-1H-індол-6-іл)тіофен-2-карбоксимідаміду (153). Взаємодію здійснюють так, як описано у прикладі 40, сполука 150. Після виділення солі HI осадженням сіль розчиняють в етанолі. До розчину додають амберлітову смолу (3,00 г), і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш розбавляють етилацетатом (30 мл) і фільтрують. Фільтрат концентрують, і одержують жовте масло. Речовину абсорбують на силікагелі і очищають колонковою хроматографією на силікагелі (5% 2 М розчину аміаку у метанолі, 95% дихлорметану). Знаходять аналізом методом ^1H ЯМР, що одержане жовте масло є потрібним продуктом - сполукою 152. Масло розчиняють у безводному дихлорметані (5 мл) і переносять у реакційну по-

судину, яку продувають аргоном. Розчин обробляють 1 М розчином хлороводню в ефірі (3 мл), і сіль відразу ж виділяється у вигляді масла. Реакційну суміш перемішують протягом 10 хв. і фільтрують. Посудину і фільтр промивають етилацетатом, і фільтрат відкидають. Жовтувато-коричнєве масло, що залишається у реакційній посудині, розчиняють у метанолі, і розчин пропускають через фільтр. Фільтр промивають метанолом, і всі органічні фракції об'єднують і концентрують, і одержують жовте масло. Додаткове сушіння у високому вакуумі дає жовте масло, сполука 153. Вихід - 80,1 мг жовтого масла. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7,74-7,73 (д, $J=3,3$ Гц, 1H), 7,61-7,60 (д, $J=4,5$, 1H), 7,47-7,44 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,27 (с, NH), 7,22-7,21 (д, $J=3$ Гц, 1H), 7,11-7,08 (т, $J=4,8$ Гц, 1H), 6,92 (с, 1H), 6,60-6,57 (дд, $J=1,2$, 8,4 Гц, 1H), 6,34-6,33 (д, $J=3$ Гц, 2H), 4,16-4,12 (т, $J=6,9$ Гц, 2H), 2,46 (с, 4H), 2,36-2,31 (т, $J=6,6$ Гц, 2H), 1,93-1,83 (квінтет, $J=6,7$ Гц, 2H), 1,67 (с, 4H) MW 353.

Приклад 42. Одержання дигідрохлориду N-(1-(3-(піролідин-1-іл)пропіл)-1H-індол-6-іл)тіофен-2-карбоксимідаміду (155)



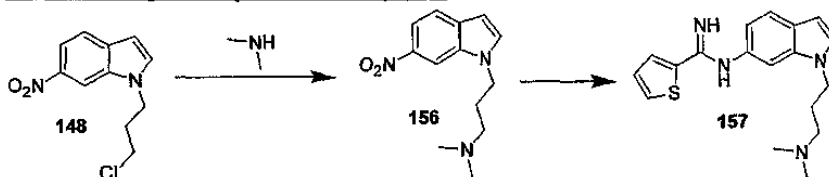
Одержання 1-(3-хлорпропіл)-6-нітро-1H-індолу (148). Процедура описана у прикладі 40 (вихід 796,6 мг, перевищує 100%).

Одержання 1-(3-хлорпропіл)-6-нітро-1H-індолу (154). Взаємодію здійснюють так, як описано у прикладі 40, з використанням піролідину як нуклеофільної сполуки. Продукт реакції очищають з використанням колонкової хроматографії на силікагелі (2,5-5% 2 М розчину аміаку у метанолі, 97,5-95% дихлорметану). Вихід - 148,1 мг сполуки 154 у вигляді темно-жовтого масла (86,3%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 8,43 (с, 1H), 8,02-7,98 (дд, $J=2,1$, 9 Гц, 1H), 7,66-7,63 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,43-7,42 (д, $J=3$ Гц, 1H), 6,60-6,59 (д, $J=3,3$ Гц, 1H), 4,36-4,31 (т, $J=6,9$ Гц, 2H), 2,49 (ушир. с, 4H), 2,41-2,37 (т, $J=6,6$ Гц, 2H), 2,10-2,01 (квінтет, $J=6,7$ Гц, 2H), 1,85-1,81 (м, 4H).

Одержання дигідрохлориду N-(1-(3-(піролідин-1-іл)пропіл)-1H-індол-6-іл)тіофен-2-карбоксимідаміду (155). Взаємодію здійснюють так, як описано у прикладі 40, сполука 150. Після виділення солі HI осадженням (193,5 г), сіль розчиняють в етанолі. До розчину додають оброблену амберлітову смолу (3,00 г), і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш розбавляють етилацетатом (30 мл) і фільтрують. Фільтрат концентрують, і одержують жовте масло. Речовину абсорбують на силікагелі і очищають колонковою хро-

матографією на силікагелі (5-10% 2 М розчину аміаку у метанолі, 95-90% дихлорметану). Знаходять аналізом методом ^1H -ЯМР, що одержане жовте масло є потрібним продуктом - сполукою 154. Масло розчиняють у безводному дихлорметані (5 мл) і переносять у реакційну посудину, яку продувають аргоном. Розчин обробляють 1 М розчином хлороводню в ефірі (3 мл), і сіль відразу ж виділяється у вигляді масла. Реакційну суміш перемішують протягом 10 хв. і фільтрують. Посудину і фільтр промивають етилацетатом, і фільтрат відкидають. Жовтувато-коричнєве масло, що залишається у реакційній посудині, розчиняють у метанолі, і розчин пропускають через фільтр. Фільтр промивають метанолом, і всі органічні фракції об'єднують і концентрують, і одержують жовте масло. Додаткове сушіння у високому вакуумі дає жовту тверду речовину, сполука 155. Вихід - 116 мг жовтої твердої речовини. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7,73-7,72 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 7,60-7,59 (д, $J=4,5$, 1H), 7,46-7,43 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,21-7,20 (д, $J=3$ Гц, 1H), 7,11-7,08 (т, $J=4,8$ Гц, 1H), 6,92 (с, 1H), 6,60-6,57 (дд, $J=1,2$, 8,4 Гц, 1H), 6,34-6,33 (д, $J=3$ Гц, 2H), 4,16-4,12 (т, $J=6,9$ Гц, 2H), 2,46 (с, 4H), 2,36-2,31 (т, $J=6,6$ Гц, 2H), 1,93-1,83 (квінтет, $J=6,7$ Гц, 2H), 1,67 (с, 4H). MW 353.

Приклад 43. Одержання дигідрохлориду N-(1-(3-(диметиламіно)пропіл)-1H-індол-6-іл)тіофен-2-карбоксамідаміду (157)



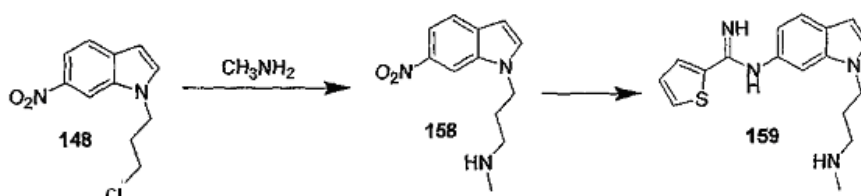
Одержання 1-(3-хлорпропіл)-6-нітро-1H-індолу (148). Процедура описана у прикладі 40 (вихід 796,6 мг, перевищує 100%).

Одержання N,N-диметил-3-(6-нітро-1H-індол-1-іл)пропан-1-аміну (156). Взаємодію здійснюють так, як описано у прикладі 40, з використанням диметиламіну як нуклеофільної сполуки. Продукт реакції очищають з використанням колонкової хроматографії на силікагелі (2,5-5% 2 М розчину аміаку у метанолі, 97,5-95% дихлорметану). Вихід - 121,4 мг сполуки 156 у вигляді темно-жовтого масла (88,3%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 8,41-8,40 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,02-7,99 (дд, J=2,1, 9 Гц, 1H), 7,66-7,63 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,43-7,42 (д, J=3 Гц, 1H), 6,60-6,59 (д, J=3,3 Гц, 1H), 4,33-4,29 (т, J=6,9 Гц, 2H), 2,23-2,19 (м, 8H), 2,43 (с, 3H), 2,05-1,96 (квінтет, J=6,7 Гц, 2H).

Одержання дигідрохлориду N-(1-(3-(диметиламіно)пропіл)-1H-індол-6-іл)тіофен-2-карбоксамідаміду (157). Взаємодію здійснюють так, як описано у прикладі 40, сполука 150. Після виділення солі HI осадженням (186,6 г), сіль роз-

чиняють в етанолі. До розчину додають оброблену амберлітову смолу (3,00 г), і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш розбавляють етилацетатом (30 мл) і фільтрують. Фільтрат концентрують, і одержують жовте масло. Речовину абсорбують на силікагелі і очищають колонковою хроматографією на силікагелі (5-10% 2 М розчину аміаку у метанолі, 95-90% дихлорметану). Сіль дигідрохлорид одержують з використанням процедури, описаної у прикладі 40, сполука 151. Вихід - 61,7 мг сполуки 157 у вигляді жовто-помаранчевої твердої речовини. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 7,74-7,73 (д, J=3,9 Гц, 1H), 7,61-7,59 (д, J=4,5 Гц, 1H), 7,46-7,43 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,21-7,20 (д, J=3 Гц, 1H), 7,11-7,09 (т, J=4,8 Гц, 1H), 6,91 (с, 1H), 6,60-6,58 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,35-6,34 (д, J=3 Гц, 3H), 4,14-4,10 (т, J=6,9 Гц, 2H), 2,19-2,15 (т, J=6,6 Гц, 2H), 2,12 (с, 6H), 1,89-1,80 (квінтет, J=6,7 Гц, 2H), 1,75 (с, 2H), ESI-MS m/z (%): 327 (M⁺, 100).

Приклад 44. Одержання дигідрохлориду N-(1-(3-(метиламіно)пропіл)-1H-індол-6-іл)тіофен-2-карбоксимідаміду (159)



Одержання 1-(3-хлорпропіл)-6-нітро-1H-індолу (148). Процедура описана у прикладі 40 (вихід 796,6 мг, перевищує 100%).

Одержання N-метил-3-(6-нітро-1H-індол-1-іл)пропан-1-аміну (158). Взаємодію здійснюють так, як описано у прикладі 40, з використанням метиламіну як нуклеофільної сполуки. Продукт реакції очищають з використанням колонкової хроматографії на силікагелі (2,5-5% 2 М розчину аміаку у метанолі, 97,5-95% дихлорметану). Вихід - 91,7 мг сполуки 158 у вигляді темно-жовтого масла (94,1%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 8,40-8,39 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,02-7,99 (дд, J=2,1, 9 Гц, 1H), 7,66-7,63 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,42-7,41 (д, J=3 Гц, 1H), 6,60-6,59 (д, J=3,3 Гц, 1H), 4,36-4,31 (т, J=6,9 Гц, 2H), 2,59-2,54 (т, J=6,6 Гц, 2H), 2,43 (с, 3H), 2,07-1,98 (квінтет, J=6,7 Гц, 2H).

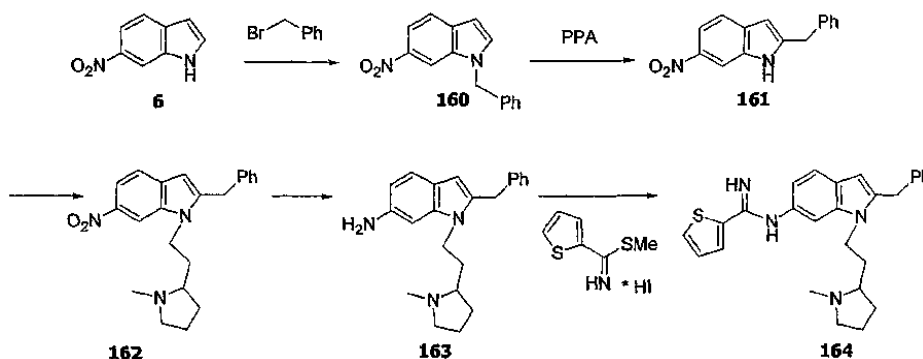
Одержання дигідрохлориду N-(1-(3-(метиламіно)пропіл)-1H-індол-6-іл)тіофен-2-карбоксимідаміду (159). Взаємодію здійснюють

так, як описано у прикладі 40, сполука 150. Після виділення солі HI осадженням (121,9 г), сіль розчиняють в етанолі. До розчину додають оброблену амберлітову смолу (3,00 г), і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 35 хвилин. Реакційну суміш розбавляють етилацетатом (15 мл) і фільтрують. Фільтрат концентрують, і одержують жовте масло. Речовину абсорбують на силікагелі і очищають колонковою хроматографією на силікагелі (5-10% 2 М розчину аміаку у метанолі, 95-90% дихлорметану). Реакційну суміш перетворюють у сіль гідрохлориду з використанням процедури, описаної у прикладі 40 для сполуки 151. Вихід - 87,2 мг сполуки 159 у вигляді жовто-помаранчевої твердої речовини. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 7,74-7,73 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,61-7,59 (д, J=4,5, 1H), 7,46-7,43 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,21-7,20 (д, J=3 Гц, 1H), 7,11-7,09 (т, J=4,8 Гц, 1H), 6,92 (с, 1H), 6,60-6,57 (дд, J=1,2, 8,4 Гц, 1H), 6,34-6,33 (д, J=3 Гц, 2H), 4,17-4,12 (т, J=6,9

Гц, 2H), 2,46-2,41 (т, J=6,6 Гц, 2H), 2,25 (с, 3H), 1,87-1,83 (квінтет, J=6,7 Гц, 2H), ESI-MS m/z (%):

327 (M⁺, 100).

Приклад 45. Одержання N-(2-бензил-1-(2-(1-метилпіролідин-2-іл)етил)-1H-індол-6-іл)тіофен-2-карбоксамідаміду (164)



Одержання сполуки 160. 6-Нітроіндол (6) (1,0 г, 6,167 ммоль) піддають обробці, описаній в Organic Synthesis. Coll. Vol.6, p. 104, і сирий продукт реакції суспендують у киплячому гексані, фільтрують і сушать, і одержують сполуку 160. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 8,29 (м, 1H), 8,02 (дд, 1H, J=1,9, 8,8), 7,68 (д, 1H, J=8,5), 7,41 (д, 1H, J=3,1), 7,31 (м, 3H), 7,13, (м, 2H), 6,65 (д, 1H, J=3,0), 5,40 (с, 2H), MS (ESI⁺): 253 (M+1, 100%).

Одержання сполуки 161. Розчин 1-бензил-6-нітро-1H-індолу (сполука 160, 0,5 г, 1,982 ммоль) обробляють поліфосфорною кислотою як описано у Synthetic Communications, 27(12), 2033-2039 (1997), сирий продукт реакції очищають колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан, 2:8), і одержують сполуку 161 (115 мг, 23,0%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 8,25-8,10 (2хм, 2H), 7,99 (дд, 1H, J=2,1, 8,9), 7,56 (д, 1H, J=8,7), 7,45-7,12 (м, 5H), 6,44 (д, 1H, J=1,6), 4,19 (с, 2H), MS (ESI⁺): 253 (M+1, 100%).

Одержання сполуки 162. 2-бензил-6-нітро-1H-індол (сполука 161, 110 мг, 0,436 ммоль), гідрохлорид 2-(2-хлоретил)-1-метилпіролідину (88,3 мг, 0,479 ммоль) і подрібнений у порошок карбонат калію (180,8 мг, 1,308 ммоль) поміщають у колбу, яку продувають аргонном. Додають ДМФА (5 мл, Aldrich, sure sealTM), і суміш гріють при 65°C на масляній бані протягом 20 годин. Розчин охолоджують до кімнатної температури і розбавляють водою (10 мл) і етилацетатом (25 мл). Шари розділяють, і водну фазу екстрагують етилацетатом (2×25 мл). Органічні екстракти об'єднують, промивають розсолон (2×10 мл) і сушать над сульфатом магнію. Зразок фільтрують, концентрують, і одержаний сирий продукт реакції очищають колонковою хроматографією на силікагелі з елюванням 10-15-мл порціями системи розчинників (2,5% 2 M NH₃ у метанолі/95% дихлорметану), і одержують жовтий залишок 162 (47 мг, вихід 29,7%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 8,25 (с, 1H), 8,00 (дд, 1H, J=1,9, 8,8), 7,55 (д, 1H, J=8,7), 7,37-7,17 (м, 5H), 6,36 (с, 1H), 4,19 (д, 2H, J=3,4), 4,12 (м, 2H), 3,12 (м, 1H), 2,26 (с, 3H), 2,20 (м, 1H), 2,01-1,85

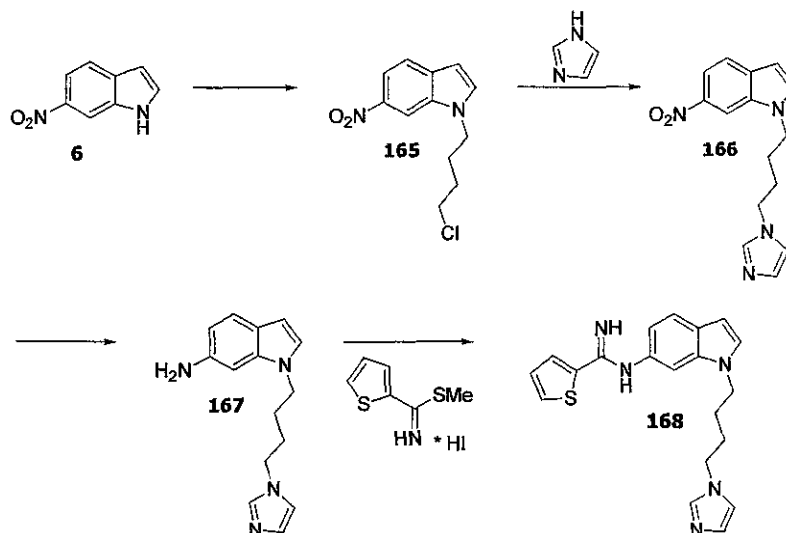
(м, 2H), 1,84-1,66 (м, 2H), 1,63-1,40 (м, 3H); MS (ESI⁺): 274,5 (M+1, 100%).

Одержання сполуки 164. 2-Бензил-1-(2-(1-метилпіролідин-2-іл)-6-нітро-1H-індол (сполука 162, 40 мг, 0,110 ммоль) розчиняють у безводному етанолі (5 мл) у сухій колбі, яку продувають аргонном. Швидко додають 10 мас. % паладію на активованому вугіллі (11,7 мг, 0,011 ммоль), і атмосферу у колбі відкачують вакуумним насосом і заміняють на водень з балону. Атмосферу відкачують з колби і заміняють воднем ще двічі, і суміш перемішують в атмосфері водню при кімнатній температурі. Через 3 години тонкошарова хроматографія у системі розчинників (5% 2 M NH₃ у метанолі/95% дихлорметану) показує повну конверсію у сполуку 163 2-бензил-1-(2-(1-метилпіролідин-2-іл)етил)-1H-індол-6-амін, який використовують без виділення. Суміш фільтрують через шар целіту для видалення нерозчинних речовин, шар промивають безводним етанолом (5 мл), і етанольний розчин аміну 163 завантажують у невелику колбу, яку продувають аргонном, обладнану стрижнем для магнітної мішалки. У колбу додають гідรอยодид метилового ефіру тіофен-2-карбоксимідотіової кислоти (40,8 мг, 0,143 ммоль), і реакційну суміш перемішують в атмосфері Ar при температурі навколишнього середовища протягом 48 годин. Додають додаткову кількість гідройодиду метилового ефіру тіофен-2-карбоксимідотіової кислоти (0,3 екв.), і перемішування продовжують ще протягом 18 годин. Додають ще одну порцію гідройодиду метилового ефіру тіофен-2-карбоксимідотіової кислоти (0,3 екв.), і перемішування продовжують ще протягом 18 годин, після чого суміш концентрують, і залишок очищають хроматографією на силікагелі (від 2,5% 2 M NH₃ у метанолі/97,5% дихлорметану до 5% 2 M NH₃ у метанолі/95% дихлорметану), і одержують жовте масло - сполуку 164 (38 мг, вихід 78,0%); ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,72 (д, 1H, J=3,2), 7,59 (д, 1H, J=4,7), 7,38 (д, 1H, J=8,1), 7,35-7,20 (м, 5H), 7,09 (м, 1H), 6,77 (с, 1H), 6,56 (д, 1H, J=7,4), 6,36 (ушир. с, 2H), 6,14 (с, 1H), 4,14 (с, 2H), 3,96 (т, 2H, J=7,9), 2,94-2,86 (м, 1H), 2,09

(с, 3H), 2,06-1,94 (м, 2H), 1,89-1,78 (м, 1H), 1,69-1,51 (м, 3H), 1,45-1,35 (м, 2H); MS (ESI⁺): 443

(M+1, 70%), 219 (100%).

Приклад 46. Одержання N-(1-(4-(1H-імідазол-1-іл)бутил)-1H-індол-6-іл)тіофен-2-карбоксимідаміду (168)



Одержання сполуки 165. До гідриду натрію (0,987 г, 24,68 ммоль) у 100-мл колбі, яку продувають аргонном, обладнаній стрижнем для перемішування, в атмосфері аргону додають безводний ДМФА (10 мл), і суміш охолоджують до 0°C на льодяній бані. Поступово до суміші NaN додають розчин 6-нітроіндолу (6) (1,00 г, 6,17 ммоль) у ДМФА (10 мл), і після завершення додавання льодяну баню забирають, і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ~5 хв. В іншу висушену у сушильній шафі колбу, яку продувають аргонном, обладнану стрижнем для перемішування, завантажують 1-хлор-4-йодбутан (2,26 мл, 18,51 ммоль) і ДМФА (10 мл). Розчин індолу додають через канюлю у розчин хлорбутану протягом 10 хв., і суміш перемішують при RT. Через 20 хв. реакційну суміш поміщають на льодяну баню, і гасять реакцію розсолон (10 мл). Реакційну суміш розбавляють етилацетатом і водою і переносять у ділільну лійку. Органічний шар відділяють, і водний шар додатково екстрагують ЕтОАс. Об'єднані органічні фракції промивають розсолон, сушать над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують, і одержують коричневе масло. Сирий продукт реакції очищають хроматографією на силікагелі (20% етилацетату/80% гексану), і одержують сполуку 165 (1,52 г, 97,6%). ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 8,57 (д, 1H, J=1,8), 7,93-7,88 (м, 1H), 7,84 (д, 1H, J=3,0), 7,75-7,72 (м, 1H), 6,67 (д, 1H, J=3,0), 4,39 (т, 2H, J=7,0), 3,66 (т, 2H, J=6,6), 1,95-1,82 (м, 2H), 1,73-1,64 (м, 2H); MS (ESI⁺): 253 (M+1, 100%).

Одержання сполуки 166. У висушену, як описано вище, 50-мл колбу, яку продувають аргонном, обладнану стрижнем для перемішування і зворотним холодильником, завантажують 1H-імідазол (0,673 г, 9,893 ммоль), йодид калію (1,642 г, 9,893 ммоль) і карбонат калію (1,367 г, 9,893 ммоль) у вигляді твердих речовин. У колбу завантажують

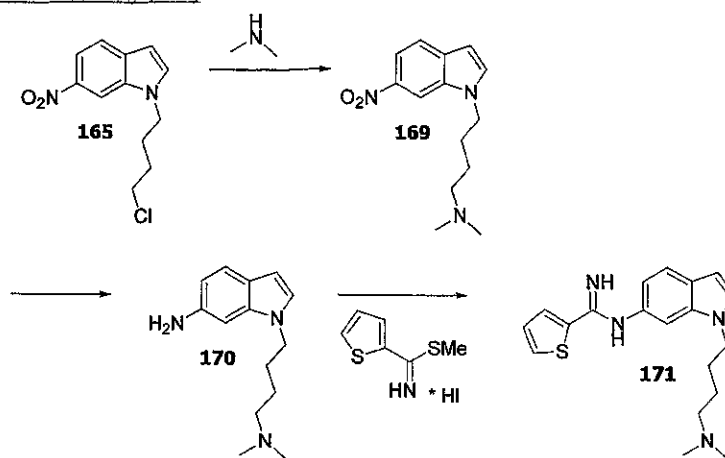
1-(4-хлорбутил)-6-нітро-1H-індол (сполука 165, 0,250 г, 0,989 ммоль) у вигляді розчину в ацетонітрилі (5 мл), і починають перемішування. Суміш гріють при 50°C протягом 16 годин і потім кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 4 годин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, розбавляють дихлорметаном (10 мл) і фільтрують через шар целіту. Шар додатково промивають дихлорметаном, розчин концентрують, і одержують сируватку жовту тверду речовину. Продукт реакції очищають колонковою хроматографією на силікагелі з використанням системи розчинників (5% 2 M NH₃ у метанолі/95% дихлорметану), і одержують жовтий затишок сполуки 166 (182 мг, вихід 64,7%). ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 8,54 (д, 1H, J=1,5), 7,94-7,88 (м, 1H), 7,81 (д, 1H, J=3,0), 7,74-7,72 (м, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,12 (с, 1H), 6,86 (с, 1H), 6,66 (д, 1H, J=3,0), 4,35 (т, 2H, J=6,4), 3,97 (т, 2H, J=6,4), 1,76-1,61 (м, 4H); MS (ESI⁺): 307 (M+Na, 100%).

Одержання сполуки 168. 1-(4-(1H-імідазол-1-іл)бутил)-6-нітро-1H-індол (сполука 166, 145 мг, 0,510 ммоль) розчиняють у безводному етанолі (7 мл) у сухій колбі, яку продувають аргонном. Швидко додають 10 мас. % паладій на активованому вугіллі (54,2 мг, 0,051 ммоль), і атмосферу у колбі відкачують вакуумним насосом і заміняють на водень з балону. Атмосферу відкачують з колби і заміняють воднем ще двічі, і суміш перемішують в атмосфері водню при кімнатній температурі. Через 3 години тонкошарова хроматографія у системі розчинників (10% 2 M NH₃ у метанолі/90% дихлорметану) показує повну конверсію у сполуку 167 1-(4-(1H-імідазол-1-іл)бутил)-1H-індол-6-амін, що використовують без виділення. Суміш фільтрують через шар целіту для видалення нерозчинних речовин, шар промивають безводним етанолом (7 мл), і етанольний розчин аміну 167 завантажують у невелику

колбу, яку продувають аргонном, обладнану стрижнем для магнітної мішалки. У колбу додають гідройодид метилового ефіру тіофен-2-карбоксимідотіової кислоти (189,1 мг, 0,663 ммоль), і реакційну суміш перемішують в атмосфері Ar при температурі навколишнього середовища протягом 20 годин, після чого розчин розбавляють діетиловим ефіром (100 мл), що приводить до утворення липкої твердої речовини, яка не виділяється фільтрацією. У результаті продукт змивають з ліжки метанолом, об'єднують з фільтратом, розчинники випарюють, і залишається сирий залишок. Залишок обробляють H₂O і етилацетатом, і додають 3 М розчин гідроксиду натрію для доведення pH до 9. Суміш переносять

у ділільну ліжку, і органічний шар збирають. Водний шар додатково екстрагують етилацетатом, і об'єднані органічні шари промивають розсолон, сушать над сульфатом магнію, фільтрують, концентрують, залишок очищають хроматографією на силікагелі (2,5% 2 М NH₃ у метанолі/97,5% дихлорметану), і одержують жовту тверду речовину - сполуку 168 (101 мг, вихід 54,5%); ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ: 7,74 (д, 1H, J=3,0), 7,60 (д, 1H, J=5,2), 7,56 (с, 1H), 7,45 (д, 1H, J=8,3), 7,21 (д, 1H, J=3,0), 7,13-7,06 (м, 2H), 6,92 (с, 1H), 6,85 (с, 1H), 6,59 (д, 1H, J=8,0), 6,42-6,30 (ушир., 2хм, 3H), 4,17-4,06 (м, 2H), 3,99-3,92 (м, 2H), 1,75-1,58 (м, 4H); MS (ESI+): 364 (M+1, 100%).

Приклад 47. Одержання N-(1-(4-(диметиламіно)бутил)-1H-індол-6-іл)тіофен-2-карбоксимідаміду (171)



Одержання сполуки 165. 1-(4-Хлорбутил)-6-нітро-1H-індол - подробиці експерименту і спектральні дані див. у прикладі 46.

Одержання сполуки 169. У висушену у сушильній шафі 50-мл колбу, яку продувають аргонном, обладнану стрижнем для перемішування і зворотним холодильником, завантажують гідрохлорид диметиламіну (0,806 г, 9,893 йодид), йодид калію (1,642 г, 9,893 ммоль) і карбонат калію (1,367 г, 9,893 ммоль) у вигляді твердих речовин. У колбу завантажують 1-(4-хлорбутил)-6-нітро-1H-індол (сполука 165, 0,250 г, 0,989 ммоль) у вигляді розчину в ацетонітрилі (5 мл), і починають перемішування. Суміш гріють при 50°C протягом 16 годин. Реакційну суміш розбавляють 3-4 мл безводного ацетонітрилу через втрату деякої кількості розчинника і потім кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 8 годин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури протягом уїкенду. Після проходження реакції в цілому протягом 88 годин реакційну суміш розбавляють дихлорметаном (10 мл) і фільтрують через шар целіту. Шар додатково промивають дихлорметаном, розчин концентрують, і одержують сиру жовту тверду речовину. Продукт реакції очищають колонковою хроматографією на силікагелі з використанням системи розчинників (від 5% 2 М NH₃ у метанолі/95% дихлорметану до 10% 2 М NH₃ у метанолі/90% дихлорметану), і одержують 2 продукти, основний з яких у вигляді жовто-

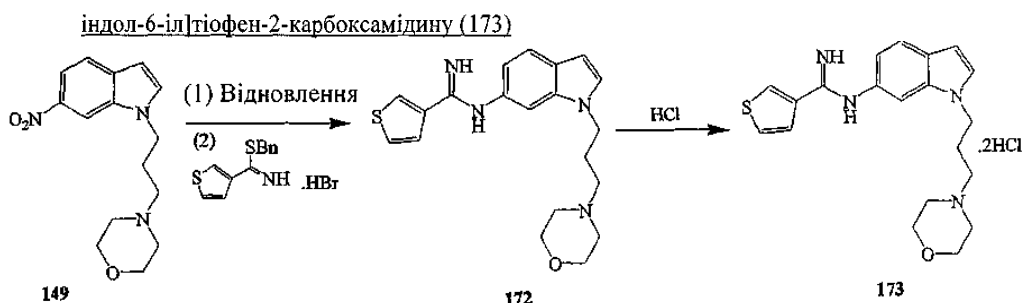
го масла являє собою сполуку 169 (100 мг, вихід 38,8%). ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ: 8,54 (д, 1H, J=1,5), 7,93-7,88 (м, 1H), 7,83 (д, 1H, J=3,0), 7,74-7,71 (м, 1H), 6,66 (д, 1H, J=3,0), 4,34 (т, 2H, J=7,1), 2,18 (т, 2H, J=7,0), 2,06 (с, 6H), 1,78 (квінтет, 2H, J=7,5), 1,36 (квінтет, 2H, J=7,5); MS (ESI+): 262 (M+1, 100%).

Одержання сполуки 171. N,N-диметил-1-(4-(6-нітро-1H-індол-1-іл)бутан-1-амін (сполука 169, 88 мг, 0,337 ммоль) розчиняють у безводному етанолі (5 мл) у сухій колбі, яку продувають аргонном. Швидко додають 10 мас. % паладій на активованому вугіллі (35,8 мг, 0,033 ммоль), і атмосферу у колбі відкачують вакуумним насосом і заміняють на водень з балону. Атмосферу відкачують з колби і заміняють воднем ще двічі, і суміш перемішують в атмосфері водню при кімнатній температурі. Через 3 години тонкошарова хроматографія у системі розчинників (10% 2 М NH₃ у метанолі/90% дихлорметану) показує повну конверсію у сполуку 170 1-(4-(диметиламіно)бутил)-1H-індол-6-амін, що використовують без виділення. Суміш фільтрують через шар целіту для видалення нерозчинних речовин, шар промивають безводним етанолом (5 мл), і етанольний розчин аміну 170 завантажують у невелику колбу, яку продувають аргонном, обладнану стрижнем для магнітної мішалки. У колбу додають гідройодид метилового ефіру тіофен-2-карбоксимідотіової кислоти (124,9 мг, 0,438

моль), і реакційну суміш перемішують в атмосфері Ar при температурі навколишнього середовища протягом 20 годин, після чого розчин розбавляють діетиловим ефіром (100 мл), що приводить до утворення липкої твердої речовини, яка не виділяється фільтрацією. У результаті продукт змивають з ліжки метанолом, об'єднують з фільтратом, розчинники випарюють, і залишається сирий залишок. Залишок обробляють H_2O і етилацетатом, і додають 3 М розчин гідроксиду натрію для доведення pH до 9. Суміш переносять у ділільну ліжку, і органічний шар збирають. Водний шар додатково екстрагують етилацетатом, і

об'єднані органічні шари промивають розсолем, сушать над сульфатом магнію, фільтрують, концентрують, залишок очищають хроматографією на силікагелі (5% 2 М NH_3 у метанолі/95% дихлорметану), і одержують жовте масло - сполуку 171 (102 мг, вихід 89,0%); 1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 7,73 (д, 1H, $J=3,4$), 7,60 (д, 1H, $J=5,1$), 7,45 (д, 1H, $J=8,2$), 7,22 (д, 1H, $J=3,0$), 7,13-7,06 (м, 1H), 6,91 (с, 1H), 6,58 (д, 1H, $J=8,2$), 6,39-6,28 (ушир., 2хм, 3H), 4,10 (т, 2H, $J=6,9$), 2,16 (т, 2H, $J=7,0$), 2,05 (с, 6H), 1,73 (квінтет, 2H, $J=7,5$), 1,37 (квінтет, 2H, $J=7,5$); MS (ESI+): 341 (M+1, 100%).

Приклад 48. Одержання дигідрохлориду N-[1-(3-морфолін-4-ілпропіл)-1H-індол-6-іл]тіофен-2-карбоксамідину (173)

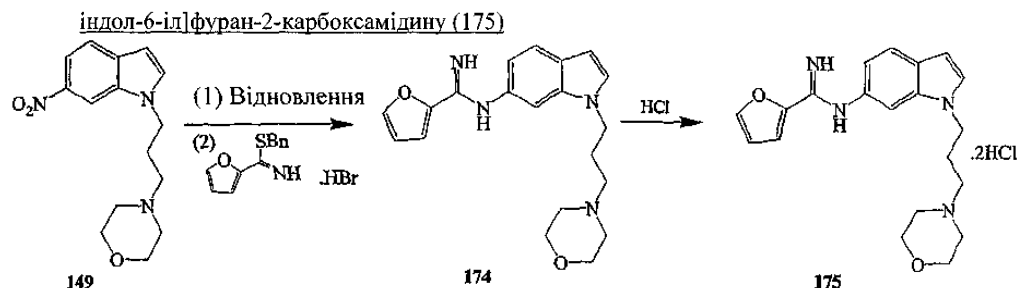


1-(3-Морфолін-4-ілпропіл)-6-нітро-1H-індол (149). Подробиці експерименту див. у прикладі 40.

Сіль дигідрохлорид N-[1-(3-морфолін-4-ілпропіл)-1H-індол-6-іл]тіофен-2-карбоксамідину (173). Розчин сполуки 149 (0,25 г, 0,864 ммоль) у сухому етанолі (5 мл) обробляють Pd-C (0,025 г), продувають газом воднем і перемішують протягом ночі (15 годин) в атмосфері водню (тиск у балоні). Реакційну суміш фільтрують через шар целіту, що промивають сухим етанолом (2х20 мл). Об'єднаний етанольний шар обробляють гідробромідом бензилового ефіру тіофен-3-карбоксимідотіоївої кислоти (0,54 г, 1,728 ммоль), і одержану суміш перемішують протягом ночі (16 годин) при кімнатній температурі. Розчинник випарюють, і продукт реакції осаджують ефіром (100 мл). Тверду речовину розчиняють у суміші насичений розчин $NaHCO_3$: CH_2Cl_2 (50 мл, 1:1). Органічний шар відділяють, і водний шар екстра-

гують CH_2Cl_2 (2х30 мл). Об'єднаний CH_2Cl_2 шар промивають розсолем (20 мл) і сушать (Na_2SO_4). Розчинник випарюють, і сирий продукт очищають колонковою хроматографією (2 М NH_3 у метанолі: CH_2Cl_2 , 5:95), і одержують сполуку 172 у вигляді вільної основи. Піна, 1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 1,83-1,92 (м, 2H), 2,19 (т, 2H, $J=6,9$ Гц), 2,30 (ушир. с, 4H), 3,56 (т, 4H, $J=4,5$ Гц), 4,13 (т, 2H, $J=6,9$ Гц), 6,05 (ушир. с, 2H), 6,34 (д, 1H, $J=3,0$ Гц), 6,57 (д, 1H, $J=8,4$ Гц), 6,93 (ушир. с, 1H), 7,20 (д, 1H, $J=3,3$ Гц), 7,44 (д, 1H, $J=8,4$ Гц), 7,54 (дд, 1H, $J=2,7$, 4,8 Гц), 7,63 (д, 1H, $J=5,4$ Гц), 8,12 (дд, 1H, $J=1,2$, 3,0 Гц); ESI-MS (m/z, %): 369 (M^+ , 100). Розчин одержаної вище вільної основи у метанолі (5 мл) обробляють 1 н HCl в ефірі (2,6 мл, 2,592 ммоль) і перемішують протягом 30 хв. при кімнатній температурі. Розчинник випарюють, і сирий продукт реакції перекристалізують з етанолу/ефіру, і одержують сполуку 172 (0,287 г, 75%) у вигляді твердої речовини, т.пл. 105-108°C.

Приклад 49. Одержання дигідрохлориду N-[1-(3-морфолін-4-ілпропіл)-1H-індол-6-іл]фуран-2-карбоксамідину (175)



1-(3-Морфолін-4-ілпропіл)-6-нітро-1H-індол (149). Подробиці експерименту див. у прикладі 40.

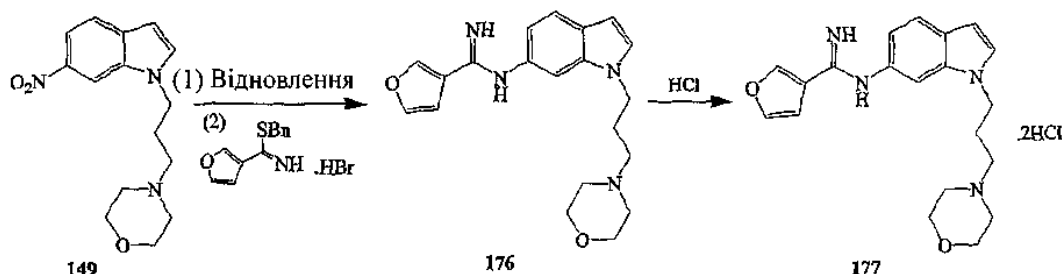
Сіль дигідрохлорид N-[1-(3-морфолін-4-ілпропіл)-1H-індол-6-іл]фуран-2-карбоксамідину (173). Розчин сполуки 149 (0,25 г, 0,864 ммоль) у сухому етанолі (5 мл) обробляють Pd-C (0,025 г),

продувають газом воднем і перемішують протягом ночі (15 годин) в атмосфері водню (тиск у балоні). Реакційну суміш фільтрують через шар целіту, який промивають сухим етанолом (2×20 мл). Об'єднаний етанольний шар обробляють гідробромідом бензилфуран-2-карбімідотіау (0,51 г, 1,728 ммоль), і одержану суміш перемішують протягом ночі (16 годин) при кімнатній температурі. Розчинник випарюють, і продукт реакції осаджують ефіром (100 мл). Тверду речовину розчиняють у суміші насичений розчин $\text{NaHCO}_3:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (50 мл, 1:1). Органічний шар відділяють, і водний шар екстрагують CH_2Cl_2 (2×30 мл). Об'єднаний CH_2Cl_2 шар промивають розсолом (20 мл) і сушать (Na_2SO_4). Розчинник випарюють, і сиру речовину очищують колонковою

хроматографією (2 М NH_3 у метанолі: CH_2Cl_2 , 5:95), і одержують сполуку 174 у вигляді вільної основи. Піна; ^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ : 1,83-1,92 (м, 2H), 2,19 (т, 2H, $J=6,9$ Гц), 2,30 (ушир. с, 4H), 3,56 (т, 4H, $J=4,2$ Гц), 4,13 (т, 2H, $J=6,9$ Гц), 6,00-6,20 (м, 2H), 6,33 (д, 1H, $J=3,0$ Гц), 6,55-6,62 (м, 2H), 6,98 (ушир. с, 1H), 7,09 (д, 1H, $J=3,3$ Гц), 7,20 (д, 1H, $J=3,0$ Гц), 7,43 (д, 1H, $J=8,1$ Гц), 7,78 (ушир. с, 1H); ESI-MS (m/z , %): 353 (M^+ , 100). Розчин одержаної вище вільної основи у метанолі (5 мл) обробляють 1 н HCl в ефірі (2,6 мл, 2,592 ммоль) і перемішують протягом 30 хв. при кімнатній температурі. Розчинник випарюють і сиру речовину перекристалізують з етанолу/ефіру, і одержують сполуку 175 (0,262 г, 71%) у вигляді твердої речовини, т.пл. 87-90°C.

Приклад 50. Одержання дигідрохлориду N-[1-(3-морфолін-4-ілпропіл)-1H-

індол-6-іл]фуран-3-карбоксамідину (177)



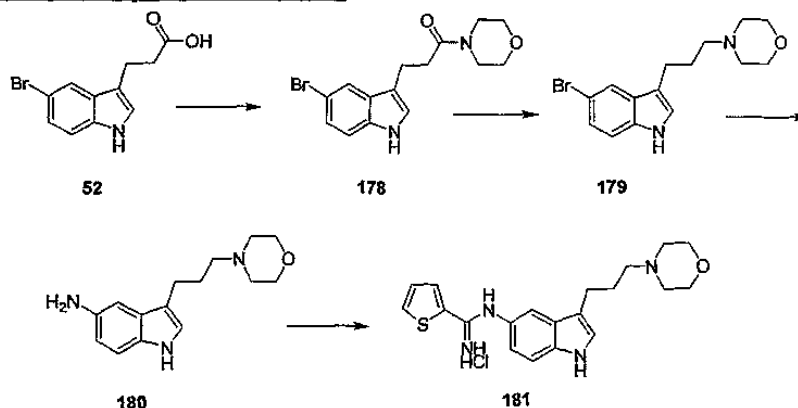
1-(3-Морфолін-4-ілпропіл)-6-нітро-1H-індол (149). Подробиці експерименту див. у прикладі 40.

Сіль дигідрохлорид N-[1-(3-морфолін-4-ілпропіл)-1H-індол-6-іл]фуран-3-карбоксамідину (177). Розчин сполуки 149 (0,25 г, 0,864 ммоль) у сухому етанолі (5 мл) обробляють Pd-C (0,025 г), продувають газом воднем і перемішують протягом ночі (15 годин) в атмосфері водню (тиск у балоні). Реакційну суміш фільтрують через шар целіту, який промивають сухим етанолом (2×20 мл). Об'єднаний етанольний шар обробляють гідробромідом бензил фуран-3-карбімідотіау (0,51 г, 1,728 ммоль), і одержану суміш перемішують протягом ночі (16 годин) при кімнатній температурі. Розчинник випарюють, і продукт реакції осаджують ефіром (100 мл). Тверду речовину розчиняють у суміші насичений розчин $\text{NaHCO}_3:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (50 мл, 1:1). Органічний шар відділяють, і водний шар екстрагують CH_2Cl_2 (2×30

мл). Об'єднаний CH_2Cl_2 шар промивають розсолом (20 мл) і сушать (Na_2SO_4). Розчинник випарюють, і сиру речовину очищують колонковою хроматографією (2 М NH_3 у метанолі: CH_2Cl_2 , 5:95), і одержують сполуку 176 у вигляді вільної основи. Піна; ^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ : 1,85-1,91 (м, 2H), 2,19 (т, 2H, $J=6,6$ Гц), 2,30 (ушир. с, 4H), 3,56 (т, 4H, $J=4,2$ Гц), 4,13 (т, 2H, $J=6,3$ Гц), 6,00-6,07 (м, 2H), 6,34 (д, 1H, $J=3,0$ Гц), 6,56 (д, 1H, $J=7,8$ Гц), 6,90-6,92 (м, 2H), 7,20 (д, 1H, $J=3,0$ Гц), 7,43 (д, 1H, $J=8,4$ Гц), 7,70 (ушир. с, 1H), 8,22 (ушир. с, 1H); ESI-MS (m/z , %): 353 (M^+ , 100).

Розчин одержаної вище вільної основи у метанолі (5 мл) обробляють 1 н HCl в ефірі (2,6 мл, 2,592 ммоль) і перемішують протягом 30 хв. при кімнатній температурі. Розчинник випарюють, і сиру речовину перекристалізують з етанолу/ефіру, і одержують сполуку 177 (0,286 г, 78%) у вигляді твердої речовини, т.пл. 95-98°C.

Приклад 51. Одержання гідрохлориду N-(3-(3-морфолінопропіл)-1H-індол-5-іл)тіофен-2-карбоксимідаміду (181)



Одержання 3-(5-бром-1H-індол-3-іл)-N-морфолінпропанаміду (178). У посудину, яку продувають аргоном, зі стрижнем для магнітної мішалки завантажують 5-броміндол-3-пропіонову кислоту (52) (542 мг, 2,02 ммоль), гідрохлорид 1-[3-(диметиламіно)пропіл]-3-етилкарбодііміду (426 мг, 2,22 ммоль) і 1-гідроксибензотриазол (273 мг, 2,02 ммоль). Додають безводний ДМФА (5 мл), потім морфолін (0,18 мл, 2,06 ммоль) і триетиламін (0,65 мл, 4,66 ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 21,5 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляють сумішшю води з льодом (10 мл) і етилацетатом (10 мл). Реакційну суміш переносять у ділільну лійку, і продукт реакції екстрагують в органічний шар. Водну фазу ще двічі екстрагують етилацетатом (2×10 мл). Об'єднані органічні фракції промивають розсоллом (10 мл), сушать над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують, і одержують коричневе масло. Додаткове сушіння у високому вакуумі дає блідо-помаранчеву тверду речовину - сполуку 178. Вихід помаранчевої твердої речовини - 541 мг (79,4%). ¹H ЯМР (ДМСО) δ: 11,00 (ушир. с, NH), 7,68-7,67 (д, 1H, J=1,5), 7,31-7,28 (д, 1H, J=8,4 Гц), 7,72-7,14 (тд, 2H, J=1,8, 8,4 Гц), 2,93-2,81 (м, 8H), 2,64-2,59 (т, J=7,5 Гц, 2H).

Одержання 4-(3-(5-бром-1H-індол-3-іл)пропіл)морфоліну (179). У посудину, яку продувають аргоном, зі стрижнем для магнітної мішалки, що містить сполуку 178 (518 мг, 1,54 ммоль), додають алюмогідрид літію (146 мг, 3,84 ммоль), а потім безводний тетрагідрофуран (15 мл). Посудину поміщають у металевий нагрівальний блок і нагрівають до температури утворення флегми. Після перемішування при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 21 години реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури. Реакцію в охолодженій суміші послідовно гасять водою (0,15 мл), 3 н розчином гідроксиду натрію (0,25 мл) і водою (0,45 мл). Реакційну суміш фільтрують через целіт для видалення нерозчинної твердої речовини, і блідо-жовтий фільтрат концентрують, і одержують блідо-жовте масло. Сушіння у високому вакуумі дає блідо-жовту тверду речовину - сполуку 179. Вихід блідо-жовтої твердої речовини - 407 мг (82%). ¹H

ЯМР (CDCl₃) δ: 7,99 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,28-7,20 (м, 1H), 6,99 (с, 1H), 3,76-3,73 (т, J=4,5 Гц, 4H), 2,77-2,72 (т, J=7,5 Гц, 2H), 2,46-2,39 (м, 6H), 1,94-1,91 (м, 2H).

Одержання 3-(3-морфолінопропіл)-1H-індол-5-аміну (180). У посудину, яку продувають аргоном, обладнану стрижнем для магнітної мішалки, завантажують розчин сполуки 179 (407 мг, 1,26 ммоль) у безводному ТГФ (8 мл). Помаранчевий розчин обробляють твердим Pd₂(dba)₃ (58 мг, 0,063 ммоль), що приводить до утворення темно-червоної реакційної суміші. Додають розчин тритрет-бутилфосфіну (10%, 0,37 мл, 0,13 ммоль), і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 5 хвилин. Додають 1 М розчин біс(триметилсиліл)аміду літію у ТГФ (3,78 мл, 3,78 ммоль), і жовто-коричневий розчин поміщають у металевий нагрівальний блок і нагрівають до температури утворення флегми. Реакційну суміш перемішують при такій температурі протягом 16 годин. ТШХ (10% 2 М розчину аміаку у метанолі, 90% дихлорметану) показує, що вся вихідна речовина прореагувала. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, і гасять реакцію 1 М соляною кислотою (15 мл). Кислу реакційну суміш екстрагують етилацетатом (3×10 мл). Водну фазу підлюговують 3 н розчином гідроксиду натрію (8 мл) і обробляють етилацетатом (3×10 мл). Органічні фракції промивають розсоллом, сушать над сульфатом магнію і обробляють вугіллям. Фільтрація через целіт, концентрування і подальше сушіння у високому вакуумі дають темно-жовте масло. Очищення продукту реакції здійснюють з використанням колонкової хроматографії на силікагелі (5-10% 2 М розчини аміаку у метанолі, 95-90% дихлорметану). Вихід - 102 мг коричневого масла, сполука 180 (31,2%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 7,72 (ушир. с, NH), 7,17-7,14 (д, 1H, J=8,4 Гц), 6,92-6,89 (дд, 2H, J=2,1, 4,5 Гц), 6,67-6,64 (дд, J=2,1, 8,4 Гц, 1H), 3,77-3,74 (т, J=4,5 Гц, 4H), 2,74-2,69 (т, J=7,5, 2H), 2,49-2,43 (м, 6H), 1,97-1,89 (м, 2H).

Одержання гідрохлориду N-(3-(3-морфолінопропіл)-1H-індол-5-іл)тіофен-2-карбоксимідаміду (181). У посудину, яку продувають аргоном, обладнану стрижнем для магнітної

мішалки, завантажують розчин 180 (28 мг, 0,108 ммоль) в абсолютному етанолі (3 мл). Додають в один прийом гідродрид метилтіофен-2-карбамідотіоату (62 мг, 0,217 ммоль) у вигляді жовтої твердої речовини. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 17 годин. Реакція завершується за ТШХ (10% 2 М розчину аміаку у метанолі, 90% дихлорметану). Реакційну суміш розбавляють ефіром (15 мл), і тверду речовину, що випала в осад, збирають фільтрацією під вакуумом. Осад промивають ефіром (10 мл). Продукт реакції збирають, промиваючи фільтр метанолом (10 мл) і збираючи фільтрат. Фільтрат повертають у реакційну посудину, і додають DOWEX-66 (3 г). Реакційну суміш перемішують протягом 2 годин. Реакційну суміш фільтрують, фільтрат концентрують, і одержують коричневу тверду речовину. Тверду речовину розчиняють у дихлорметані (10 мл) і обробляють насиченим розчином бікарбонату натрію (2 мл). Органічну фазу обробляють розсолон, сушать над сульфатом магнію і фільтрують. Фільтрат обробляють 1 М розчином хлороводню в ефірі (3 мл). Після перемішування протягом 1 години реакційну суміш концентрують у ротаторному випарнику і потім сушать на лінії високого вакууму. Одержану жовту тверду речовину сушать на гарячій вакуумній лінії. Вихід - 45 мг жовтої твердої речовини, сполука 181 (96%). ^1H ЯМР (ДМСО) δ : 10,91 (ушир. с, 1H), 7,96 (с, 2H), 7,42-7,39 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,36 (с, 1H), 7,29-7,25 (т, J=4,5 Гц, 1H), 7,24 (с, 1H), 6,92-6,89 (д, J=8,7 Гц, 1H), 3,58 (с, 4H), 2,72-2,67 (т, J=7,5 Гц, 2H), 2,38 (м, 6H), 1,83-1,78 (м, 2H), MS (ESI+): 369 (MH⁺, 100%).

Аналізи інгібування NOS in vitro

Виявлено, що сполуки формули I за даним винаходом проявляють селективне інгібування нейронної ізоформи NOS (nNOS). Сполуки можуть бути перевірені фахівцем у даній галузі техніки на їх ефективність при переважному інгібуванні nNOS у порівнянні з iNOS і/або eNOS, наприклад, з використанням способів, наведених у даному описі нижче у прикладах 11a і 11b.

Приклад 52a. Аналіз ферментів nNOS (щурячої), eNOS (бичачої) та iNOS (мишачої)

Ізоформи NOS, використовувані у даному прикладі, являють собою рекомбінантні ферменти, експресовані в *E. coli*. Щурячу nNOS експресують і очищають як описано раніше (Roman et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 92: 8428-8432, 1995). Бичачу ізоформу eNOS ізолюють так, як повідомляється у літературі (Martasek et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 219: 259-365, 1996), і мишачу макрофагову iNOS експресують та ізолюють відповідно до процедури Nevel et al. (J. Biol. Chem., 266: 22789-22791, 1991). Величини IC₅₀ і відсоток інгібування NOS сполуками за винаходом визначають у початкових умовах зміни швидкості за допомогою аналізу із захопленням гемоглобіну, як описано раніше (Nevel and Marietta, Methods Enzymol., 133: 250-258, 1994). У даному аналізі оксид азоту реагує з оксигемоглобіном з утворенням метгемоглобіну, який детектують при 401 нм ($\epsilon=19700 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$) на спектрофотометрі Perkin-Elmer Lambda 10, УФ/вид. світло. Аналізи здійснюють з використанням різ-

них концентрацій випробовуваних сполук. Суміші для аналізів для nNOS або eNOS містять 10 mM L-аргініну, 1,6 mM CaCl₂, 11,6 мг/мл калмодуліну, 100 mM NADPH, 6,5 mM BH₄ і 3 mM оксигемоглобіну в 100 mM HEPES (pH 7,5). Суміші для аналізів для iNOS містять 10 mM L-аргініну, 100 mM NADPH, 6,5 mM BH₄ і 3 mM оксигемоглобіну в 100 mM HEPES (pH 7,5). Всі аналізи проводять у кінцевому об'ємі 600 мкл та ініціюють ферментом. Результати для прикладів сполук за винаходом наводяться у таблиці 2a. Такі результати показують селективність сполук за винаходом відносно інгібування nNOS.

Таблиця 2a

Селективне інгібування NOS сполуками за винаходом

Сполука	Щуряча nNOS (мкМ)	Мишача iNOS (мкМ)	Бичача eNOS (мкМ)
4	29,6	46,9	164
5	57,6	-	643
9	9,4		29,2
12	8,8	109	211
15	2,3	56	51,1
18	3,3	43,5	248
24	3,7	213,3	103
27	14,6	159,2	>300
32	4,1	67,2	6,2

Приклад 52b. Аналіз ферментів nNOS (людини), eNOS (людини) та iNOS (людини)

Рекомбінантні людську індуквану NOS (iNOS), людську ендотеліальну конститутивну NOS (eNOS) або людську нейронну конститутивну NOS (nNOS) одержують в інфікованих бакуловірусом клітинах Sf9 (ALEXIS). У радіометричному методі активність синтази NO визначають, вимірюючи конверсію [³H]L-аргініну в [³H]L-цитрулін. Для того, щоб визначити iNOS, 10 мкл ферменту додають до 100 мкл 100 mM HEPES, pH=7,4, що містить 1 mM CaCl₂, 1 mM EDTK, 1 mM дитіотреїтолу, 1 мкМ FMN, 1 мкМ FAD, 10 мкМ тетрагідробіоптерину, 120 мкМ NADPH і 100 мкМ CaM. Для того, щоб визначити eNOS або nNOS, 10 мкл ферменту додають до 100 мкл 40 mM HEPES, pH=7,4, що містить 2,4 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂, 1 мг/мл BSA, 1 mM EDTK, 1 mM дитіотреїтолу, 1 мкМ FMN, 1 мкМ FAD, 10 мкМ тетрагідробіоптерину, 1 мкМNADPH і 1,2 мкМ CaM.

Для того, щоб виміряти інгібування ферменту, 15 мкл розчину випробовуваної сполуки додають до розчину для аналізу ферменту з часом наступної попередньої інкубації - 15 хв. при кімнатній температурі. Реакцію ініціюють додаванням 20 мкл L-аргініну, що містить 0,25 мкМ [³H]-аргініну/мл і 24 мкМ L-аргініну. Загальний об'єм реакційної суміші у кожній ямці складає 150 мкл. Реакції здійснюють при 37°C протягом 45 хв. Реакцію припиняють, додаючи 20 мкл охолодженого на льоді буфера, що містить 100 mM HEPES, 3 mM EGTA, 3 mM EDTK, pH=5,5. [³H]L-Цитрулін відділяють DOWEX (іонообмінна смола DOWEX 50 W X 8-400, SIGMA), і видаляють DOWEX обе-

ртанням у центрифугі при 12000 g протягом 10 хв. Додають 70 мкл аліквоту супернатанту до 100 мкл сцинтиляційної рідини, і проводять підрахунків для зразків у рідинному сцинтиляційному лічильнику (1450 Microbeta Jet, Wallac). Специфічна активність NOS наводиться як різниця між активністю, одержаною з випробовуваного розчину, і активністю, що спостерігається у контрольному зразку, який містить 240 мМ інгібітору L-NMMA. Всі аналізи здійснюють, щонайменше, двічі. Стандартні відхилення становлять 10% або менше. Результати для прикладів сполук за винаходом наводяться у таблиці 2b. Такі результати знову показують селективність сполук за винаходом відносно інгібування nNOS.

Таблиця 2b

Селективне інгібування
NOS сполуками за винаходом

Сполука	Людська nNOS (мкМ)	Людська iNOS (мкМ)	Людська eNOS (мкМ)
12	1,2	60	15
18	2,6	12	26
27	12	320	>100
32(+)	0,32	72,8	16
32(-)	0,2	72,6	24
37	0,49	21	3,8

Дослідження нейрозахисту

Нейротоксична дія глутамату через активацію рецепторів NMDA і приплив Ca^{2+} здійснює внесок у руйнування нейронів при деяких неврологічних захворюваннях (Choi, J. Neurobiol, 23: 1261, 1992; Dingledine et al., Trends Pharmacol. Sci., 11: 334-338, 1990; Meldrum and Garthwaite, Trends Pharmacol. Sci., 11: 379-387, 1990). Таким чином, сполуки, які запобігають загибелі клітин, пов'язаній з активацією рецепторів NMDA, або безпосередньо через антагонізм до NMDA (приклад 12-15), або опосередковано через блокування синтезу NO, опосередкованого NMDA, є кандидатами у нейрозахисні засоби для лікування нейродегенеративних захворювань.

Приклад 53. Нейрозахист кіркових клітин щура від стимуляції NMDA

Відповідно до процедури, описаної раніше (Tremblay et al., J. Neurosci., 20(19): 7183-92, 2000), випробовувані сполуки додають для 60-хвилинної попередньої інкубації до культур кіркових нейронів щура, на які потім впливають протягом 30 хвилин 25 мкМ NMDA у буфері. Через 24 години культури обробляють йодидом пропідію, і визначають % загибелі клітин і порівнюють з контрольними клітинами. Як видно на Фігурі 1, сполуки 9, 12 і 18 захищають нейрони від загибелі після стимуляції NMDA, що вказує на їх ефективність як нейрозахисних засобів.

Приклад 54. Нейрозахист гіпокампних зрізів щура після кисень-глюкозної депривації (OGD)

З врахуванням того, що під час удару, ішемії і травми головний мозок втрачає кисень і поживні речовини, OGD являє собою більш "фізіологічний" інсульт для кіркових культур і, таким чином,

є релевантною моделлю нейрозахисту. Нейронні культури піддають 90-хвилинній гіпоксії у безглюкозному буфері зі сполукою 9, 12 або 18, або без неї. Використовують 60-хвилинний період попередньої інкубації зі сполукою 12 у культурах, які обробляють такою сполукою. Через 24 години використовують йодид пропідію для визначення загибелі клітин. Як видно на Фігурі 2, сполука 12 у концентрації 25 мкМ захищає нейрони від 90-хвилинного OGD-інсульту, що вказує на її ефективність як нейрозахисного засобу.

Приклад 55. Дія сполуки 12 на індукований NMDA приплив Ca^{2+}

Для того, щоб виміряти внутрішньоклітинні концентрації $[\text{Ca}^{2+}]$ у нейронних культурах, клітини навантажують флуоресцентним Ca^{2+} -чутливим барвником Fluo-4FF. Флуоресценцію зчитують на планшет-рідері до і після 15-хвилинного застосування NMDA (25 мкМ). NMDA індукує швидке транзиторне підвищення $[\text{Ca}^{2+}]$. Як видно на Фігурі 3, сполука 12 викликає залежне від дози (10-15 мкМ) інгібування індукованого NMDA припливу Ca^{2+} , що вказує на її ефективність як антагоніста NMDA і як нейрозахисного засобу.

Приклад 56. Дія сполуки 12 на індуковані NMDA струми у цільних клітинах кіркових нейронів щура

Дослідження дії сполуки 12 на індуковані NMDA струми у цільних клітинах кіркових нейронів щура здійснюють відповідно до процедур, описаних у літературі (Mealing et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 2001, 297(3), 906-14). Як видно на Фігурі 4, сполука 12 ефективно блокує індуковані NMDA струми у цільних клітинах кіркових нейронів щура в залежності від дози, що показує її ефективність як антагоніста NMDA і як нейрозахисного засобу.

Приклад 57. Дія інгібіторів NOS на облизування лап у мишей, що викликається формаліном

Індуковані формаліном гіпералгезія і запалення. На експериментальній моделі тривалої запальної ноцицепції, пов'язаної з тривалими внутрішньоклітинними змінами ноцицептивного процесингу на рівні спинного мозку, мишей або щурів піддають субплантарній ін'єкції формаліну у лапу (Chapman et al., Brain Res., 697: 258-262, 1995; Meller and Gebhart, Pain, 52: 127-136, 1993). Існує дві фази спонтанного ноцицептивного поведіння. Перша фаза (фаза I) триває приблизно 5 хвилин, після чого потрібна друга фаза (фаза II), що триває приблизно 40 хвилин, яка характеризується постійним посмикуванням або облизуванням ін'єктованої лапи (Fu et al., Neuroscience, 101(4): 1127-1135, 2000). Більш тривалі періоди після ін'єкції формаліну приводять до розвитку алодинії і гіпералгезії (1-4 тижні). Раніше показано, що 7-NI виявляє антиноцицептивну активність на мишах без підвищення кров'яного тиску (Moore et al., Br. J. Pharmacol, 102: 198-202, 1992). Таким чином, сполуки, що володіють активністю інгібування nNOS, повинні бути ефективними для лікування болю при запаленні і невропатичного болю - симптомів алодинії і гіпералгезії, що є результатами запалення.

Випробовувані сполуки, включаючи сполуку 12 і 7-NI, розчиняють у суміші 1% ДМСО/2% твіну 80/0,9% NaCl. Самців або самок мишей, одержаних від ICR, масою 23 ± 2 г, поміщають у сажі АРЕС® і витримують у середовищі з регульованою температурою (22°C - 24°C) і вологістю (60%-80%) з 12-годинними циклами чергування світло-темрява протягом 1 тижня до використання. Забезпечують вільний доступ до стандартного лабораторного корму і водопровідної води. Випробовувані речовини вводять внутрішньочеревинно 6 групам по 5 мишей, одержаних від ICR, масою 23 ± 2 г, за 30 хвилин до субплантарної ін'єкції формаліну (0,02 мл, 1%). Зменшення часу облизування задньої лапи, що викликається формаліном, реєструють протягом наступних 20-30 хвилин (фаза II). Як видно на Фігурі 5, введення як сполуки 12, так і 7-NI приводить до зменшення частоти облизування лапи у піддослідних мишей, що вказує на ефективність даної сполуки як засобу лікування болю.

Приклад 58. Нейрозахисна дія сполуки формули 12 на мишачій моделі травматичного ушкодження головного мозку (TBI)

Випробування з травматичним ушкодженням головного мозку. Самцям мишей Swiss (Iffa Credo, Франція) масою 21-24 г перед експериментом дають воду і корм *ad libidum*. Модель травматичного ушкодження головного мозку (TBI), використовувана в експерименті, близька до моделі травми голови, описаної Hall (J. Neurosurg., 62: 882-887, 1985), і модифікована відповідно до Mesenge (J. Neurotrauma, 13: 209-214, 1996). Мишей беруть за шкіру на шиї з боку спини, і поміщають голову під травматичний апарат, причому підборіддя щільно спирається на основу апарату. Потім масу ушкодження звільняють для вільного падіння для удару, причому регулятор залишається поверх голови. Масу 50 г кидають з висоти 24 см, що приводить до ушкодження з ударом 1200 г/см. Ушкодження відразу ж викликає втрату свідомості, що підтверджується втратою рефлексу випрямлення і втратою будь-якого больового рефлексу. Втрата свідомості триває 2-5 хв. У перші секунди після травми гине 20-30% мишей. Відстроченої смертності або прострації серед мишей, які вижили, немає, причому піддослідні тварини п'ють воду і їдять корм подібно до контрольних тварин.

Оцінка неврологічних розладів. Неврологічні перевірки здійснюють сліпим методом через 1 годину, 4 години і 24 години після TBI на нетравмованих мишах, оброблених сполукою 12, контрольних мишах, оброблених одним носієм, і травмованих мишах, оброблених сполукою 12. Сенсорно-руховий статус оцінюють наосліп випробуванням на захоплення і випробуванням зі шпагатом, як описано у Хола, (J. Neurosurg., 62: 882-887, 1985). Кожну мишу беруть за хвіст і поміщають на натягнутий шпагат довжиною 60 см, підвішений між двома вертикальними стійками висотою 40 см, над столом з м'якою оббивкою. Оцінку захоплення визначають як тривалість періоду (у секундах), під час якого миша залишається на шпагаті яким-небудь чином, що обмежується 30 секундами. У випробуванні на шпагаті з

оцінками від 0 (зовсім погано) до 5 (нормально) оцінюють шлях, коли миша може висіти і рухатися по шпагату, прийняті наступні оцінні критерії: 0 - миша падає протягом 30-секундного періоду оцінки; 1 - миша висить на шпагаті протягом 30-секундного періоду оцінки з використанням тільки однієї лапи; 2 - миша висить на шпагаті з використанням чотирьох лап, щонайменше, 5 секунд; 3 - миша висить на шпагаті з використанням чотирьох лап і хвоста, щонайменше, 5 секунд; 4 - миша висить на шпагаті з використанням чотирьох лап і хвоста і пересувається, щонайменше, 5 секунд; і 5 - миша досягає однієї з вертикальних стійок під час 30-секундного періоду оцінки.

Через годину після TBI не спостерігають істотного поліпшення в оцінці зі шпагатом (Фігура 6, таблиця 3) або в оцінках за Холлом (Фігура 7, таблиця 4) у контрольних мишей або оброблених мишей. Однак через 4 години після TBI є істотне поліпшення в оцінках зі шпагатом (Фігура 8, таблиця 5) для групи, обробленої 3 і 6 мг/кг, і в оцінці захоплення для групи, обробленої 3 мг/кг, з тенденцією до поліпшення у групі, обробленій 6 мг/кг (Фігура 9, таблиця 6). Істотне поліпшення в оцінці за Холлом спостерігають для групи, обробленої 6 мг/кг, через 4 години після TBI (Фігура 10, таблиця 7). Несуттєву тенденцію до поліпшення спостерігають через 24 години в оцінках зі шпагатом, захоплення і за Холлом для оброблених груп відносно контролю після однократної підшкірної дози сполуки 12. Такі результати вказують на нейрозахисну дію сполуки 12 після травматичного ушкодження головного мозку.

Температура тіла і втрата маси. Температуру тіла і втрату маси реєструють для травмованих мишей, для оброблених травмованих мишей і контрольних мишей через 1, 4 і 24 години після ушкодження. Через одну годину після TBI відмічають істотне зниження температури тіла у травмованих мишей без розходження у температурі між обробленими і контрольними мишами (Фігура 11, таблиця 8). Через 4 години після TBI у необроблених тварин є істотне підвищення температури тіла до $37,1^{\circ}\text{C}$, у той час як середня температура тіла у оброблених мишей подібна до температури у нетравмованих мишей (Фігура 12, таблиця 9). Через 24 години травмовані контрольні миші і миші, оброблені низькою дозою (1 мг/кг), мають більш низьку температуру тіла, ніж нетравмовані миші або травмовані миші, оброблені 3 і 6 мг/кг.

Травмовані миші мають значну втрату маси тіла через 24 години після TBI відносно нетравмованих мишей (Фігура 13, таблиця 10). Однак істотне поліпшення маси тіла спостерігають для мишей у групі, обробленій 3 мг/кг. Зниження маси тіла і швидкості росту є характерним вторинним явищем, пов'язаним з гострою травмою головного мозку, частково через гіперкатаболізм ушкодженої тканини головного мозку (J.L. Pere and C.A. Barba, J. Head Trauma Rehabil., 14: 462-474, 1999; Y.P. Tang et al., J. Neurotrauma, 14: 851-862, 1997). Отже, зменшення втрати маси тіла є додатковим показником нейрозахисної дії сполуки 12 після травматичного ушкодження головного мозку.

Приклад 59. Нейрозахист в CA1 зрізів гіпокампу після OGD

Препарати зрізів головного мозку є цінним інструментом для дослідження механізму, що лежить в основі нейротоксичності, і оцінки захисного потенціалу нових нейрозахисних терапевтичних засобів. Наприклад, показано, що інгібітори оксиду азоту ослаблюють викликане OGD ушкодження (Izumi et al., *Neuroscience Letters*, 210: 157-160, 1996) і блокують попередні умови гіпоксії (Centeno et al., *Brain Research*, 836: 62-69, 1999) у тонких зрізах гіпокампу щура. Такі препарати дають можливість точного регулювання нейронного навколишнього середовища, причому таким чином можливі як іонні, так і фармакологічні маніпуляції, неможливі *in vivo*. Модель гіпокампного зрізу особливо застосовна при дослідженні викликаного ішемією нейротоксичності, тому що його нейрони CA1 належать до числа найбільш чутливих до нейронного ушкодження. Крім того, гіпокампний зріз зберігає фізіологічні взаємодії нейрони - гліальні клітини і синаптичну схему і зберігає функціональну життєздатність значно довше 6 годин. Ортодромна стимуляція входу колатералей Шеффера у нейрони в CA1 і подальше вимірювання потенціалів полів поблизу пірамідальних тіл нейронів CA1 є вибраним способом для оцінки життєздатності на такій моделі (див. Фігуру 14).

Ушкодження головного мозку можна оцінити у зрізах головного мозку інкубацією свіжих зрізів головного мозку у хлориді 2,3,5-трифенілтетразолію (TTC). TTC, що є безбарвним, відновлюється мітохондріальною сукцинатдегідрогеназою у живій тканині до червоного продукту формазану. Потім поєднання фотографій або сканування і аналізу зображень використовують для вимірювання площ нормальної (червоний колір) і ушкодженої (незабарвлена) тканини на кожній лицьовій поверхні і оцінки ступеню ушкодження. Метод забарвлення TTC додатково вдосконалений Experimental Stroke Group at IBS (Study Host: University of Ottawa, Canada) з використанням розчинника для екстрагування забарвленого формазаном продукту зі зрізів тканини і його вимірювання спектрофотометрично, причому таким чином одержують просту об'єктивну оцінку ушкодження (Preston and Webster, *J. Neurosci. Meth.*, 94(2): 187-92, 1999). Watson et al. (*J. Neurosci. Meth.*, 53: 203-208, 1994) показали кореляцію між TTC і продуктом реакції і амплітудою спайку популяції. Модифікований варіант методу Preston and Webster застосовують до зрізів гіпокампу у поєднанні з вимірюваннями потенціалів полів амплітуди спайку популяції для скринінгу на нейрозахисну дію сполук за винаходом, таких як, наприклад, сполука 12.

Одержання зрізів. Самцям щурів Wistar масою 180-200 г дають наркоз галотаном, і здійснюють декапітацію. Їх головні мозки дістають і поміщають у штучну спинномозкову рідину (ACSF) при 5°C у межах 60 сек. після декапітації. Склад ACSF наступний (у mM): 127 NaCl, 2 KCl, 1,2 KH₂PO₄, 26 NaHCO₃, 2 MgSO₄, 2 CaCl₂, 10 глюкози, зрівноважений 95% O₂/5% CO₂, pH 7,4.

Головний мозок розтинають, і вирізають гіпокамп і нарізають на зрізи товщиною 400 мкм з використанням ножа McIlwain Tissue (Mickle Laboratory Engineering Co., Gomshall, GB). Зрізи роблять приблизно на 1 мм від рострального кінця гіпокампу, і збирають приблизно 12 зрізів з кожного гіпокампу. Зрізи розподіляють на групи з чергуванням для того, щоб кожна група містила зрізи з усіх вирізаних ділянок гіпокампу. Зрізи гіпокампу поміщають на платформу з нейлонової сітки у камери для інкубації сполученого типу (6-8 зрізів на платформу; 1 платформа на камеру) на 90 хв. при 35°C. ACSF у таких камерах і атмосферу над нею безперервно обробляють газом 95% O₂/5% CO₂. У деяких випадках після перших 60 хв. періоду стабілізації зрізи одержують передтравматичну обробку перенесенням зрізів на їх нейлонові сітчасті платформи в іншу камеру на 30 хв. інкубації у відповідній ACSF. Зрізи, які піддають 10-хв. кисень-глюкозній депривації (OGD), переносять на їх нейлонових сітчастих платформах у камери для інкубації, і атмосферу над сітками безперервно обробляють газом 95% N₂/5% CO₂. Після такого 10-хв. ушкодження платформи, що містять зрізи, повертають в їх вихідні камери для інкубації і витримують протягом 4 годин.

Групи обробки. Для кожного експерименту готують три контрольні групи: контроль live (4 години після уявного ушкодження), контроль dead (4 години після 10 хв. ушкодження OGD) і контроль protection (4 години після 10 хв. ушкодження OGD в 0,3 mM Ca з 30-хв. попередньою інкубацією). Експерименти, в яких зрізи контролю live не виживають, контролю dead не гинуть або контролю protection істотно не краще, ніж у контрольній dead групі, повністю виключають.

(а) Збереження викликаних потенціалів полів. Ефективність синаптичного перенесення у таких зрізах оцінюють з використанням електрофізіологічних методів. Зрізи переносять у сполучену реєструючу камеру (Haas et al., *J. Neurosci. Meth.*, 1: 323-325, 1979) і перфузують зі швидкістю 1 мл/хв. при 35±0,5°C. Ортодромні потенціали полів викликають стимуляцією колатералей Шеффера концентричним двохолюсним вольфрамовим електродом. Стимуляція включає імпульси постійного струму, що тривають 2 мс, з інтервалами 30 сек. Викликані потенціали (EP) реєструють у CA1 з stratum pyramidale з використанням скляних мікропіпеток (2-5 мегом), наповнених 150 mM NaCl. Амплітуду спайку популяції (PS) вимірюють з відхилення нижче піку на півшляху між 2 позитивними піками. Амплітуду PS оптимізують, регулюючи електрод, що відводить, у зрізі, як правило, на глибину приблизно 50 мкм. У зрізах, в яких PS менше 3 мВ за амплітудою, роблять 2-у і, за необхідності, 3-ю спробу одержання більш стійкого PS переміщенням електроду, що відводить, у межах CA1. У таблицю вносять найбільшу амплітуду PS з таких декількох спроб реєстрації.

У контрольних зрізах сполука 12 при 50 мкМ на амплітуду PS не впливає (Фігура 14, контроль ліворуч, сполука 12 праворуч). На Фігурі 15 штрихи показують PS, зареєстровані з контрольних зрізів (ліворуч), зрізів, підданих OGD (посередині), і зрізів, підданих OGD в 0,3 mM Ca²⁺. Кожний

штрих є середнім з 10 послідовно зареєстрованих потенціалів поля; збудження 0,03 Гц. Зрізи гіпокампів, що не піддавалися травмі OGD (контроль live), мають амплітуду PS $3,5 \pm 0,5$ мВ ($n=12$). Зрізи, що піддавалися 10-хв. OGD (контроль dead), показують скорочення волокон, але не PS ($n=5$), у той час як зрізи, що піддавалися такій самій травмі, але інкубовані в $0,3$ мМ Ca^{2+} 30 хв. перед і під час травми (контроль protective), мають амплітуду PS $1,4 \pm 0,3$ мВ ($n=3$) (Фігура 16).

Зрізи, що інкубовані в одному $0,05\%$ ДМСО (максимальна концентрація носія, використовуюваного для 7-NI) і піддані OGD як у групах обробки, мають амплітуди PS, що істотно не відрізняються від контрольної dead групи. Зрізи, інкубовані зі 100 мкМ 7-NI, показують скорочення волокон, але не PS ($n=3$). Зрізи, оброблені 50 мкМ сполуки 12, мають амплітуди PS $2,1 \pm 1,5$ мВ ($n=3$). Всі ці результати вказують на нейрозахисну дію сполуки 12.

(b) Збереження мітохондріальної метаболічної активності сполукою 12 з використанням забарвлювання ТТС. Зрізи гіпокампу, піддані 10-хв. OGD (контроль dead), зберігають $25 \pm 5\%$ ($n=5$ груп з 4-5 зрізів) від поглинання зрізів, які не піддавалися травмі (контроль live - нормалізований до 100%), у той час як зрізи, попередньо інкубовані в $0,3$ мМ кальції 30 хв. перед і під час OGD, зберігають $107 \pm 27\%$ ($n=5$) їх поглинання (контроль protective). Зрізи, що інкубовані в одному $0,05\%$ ДМСО (максимальна концентрація носія, використовуюваного для 7-M) і піддані OGD як у групах обробки, мають поглинання, що істотно не відрізняється від контрольної dead групи (дані не наводяться). Зрізи, інкубовані зі 100 мкМ 7-NI, зберігають $81 \pm 18\%$ ($n=5$) їх поглинання, у той час як зрізи, оброблені 50 мкМ сполуки 12, зберігають $92 \pm 18\%$ ($n=8$) їх поглинання (див. Фігуру 17). Такі результати знову вказують на нейрозахисну дію сполуки 12.

Приклад 60. Ефективність на моделях станів передбачуваного болю, подібного до невропатичного

Ефективність сполук винаходу для лікування невропатичного болю оцінюють з використанням стандартної моделі передбачуваної антигіпералгезивної і антиалодинічної активності, викликаних різними способами, кожний з яких більш докладно описаний нижче.

(a) Модель Чанга викликаного травмою болю, подібного до невропатичного болю. Експериментальні рішення аналізу моделі лігування спинномозкового нерва SNL за Чангом відображені на Фігурі 18. Ушкодження лігування нерва здійснюють відповідно до способу, описаного Kim and Chung (Kim and Chung, Pain, 50: 355-363, 1992). Даний метод продукує ознаки невропатичної дизестезії, включаючи тактильну алодинію, термічну гіпералгезію і захисну фіксацію ушкодженої лапи. Щурам дають наркоз галотаном, і розтинають хребет у ділянці L4-S2. Розтинають спинномозкові нерви L5 і L6, обережно ізолюють і туго лігують шовковим кетгетом $4-0$ дистально до DRG. Після досягнення впевненості у гомеостатичній стійкості рани зашивають, і тваринам дають можливість відновлюватися в окремих кліт-

ках. Псевдо оперованих щурів одержують ідентичним способом за винятком того, що спинномозкові нерви L5/L6 не лігують. Всіх щурів, які виявляють ознаки рухового розладу, умертвляють. Після періоду відновлення після хірургічного втручання щурі показують підвищену чутливість до хворобливих і звичайно безболісних подразників.

Після однієї стандартної дози (10 мг/кг), ін'єктованої IP відповідно до описаної процедури, спостерігається явна антигіпералгезивна дія селективних відносно nNOS сполук 32(-), 32(+) (див. Фігуру 19) і 12 (див. Фігуру 21). Введення сполук 32(-), 32(+) і 12 піддослідним тваринам також проявляється у реверсуванні тактильної гіпертензії (див. Фігури 20 і 22, відповідно). На даній моделі невропатичного болю спостерігають чітку різницю між двома енантіомерами сполуки 32.

Приклад 61. Експериментальна модель мігрени

Тварини. Самців щурів Sprague Dawley ($275-300$ г) купують в Harlan Sprague Dawley (Indianapolis, IN). Тваринам надають вільний доступ до корму і води. Тварин витримують при 12-годинному чергуванні циклів світла (від 7 години ранку до 7 години вечора) і темряви (від 7 години вечора до 7 години ранку). Всі процедури проводять відповідно до установок і рекомендацій Міжнародної асоціації з вивчення болю і керівництва Національного інституту здоров'я і застосування піддослідних тварин, також схваленого Комітетом з охорони і використання тварин Університету Аризони.

Підготовка операції

Канюляція для викликання мігрени. Самцям щурів Sprague Dawley дають наркоз з використанням кетаміну/ксилазіну (80 мг/кг, внутрішньочеревинно), верхню частину голови голять з використанням машинки для стриження гризунів (Oster Golden A5, ширина/розмір лез 50), і поголені ділянки очищають бетадином і 70% етанолом. Тварин поміщають у стереотаксичний апарат (Stoelting, модель 51600), і підтримують температуру тіла 37°C з використанням підстилки, що підігрівається, під тваринами. У виголеній і очищеній ділянці голови роблять 2 -см розріз з використанням скальпеля з лезом #10, і будь-яку кровотечу зупиняють з використанням стерильних ватних тампонів. Місце розташування брегми і серединні кісткові шви ідентифікують як координати, і роблять невеликий отвір 1 мм у діаметрі з використанням ручного дреля без руйнування твердої мозкової оболонки, але досить глибокий, щоб впливати на тверду мозкову оболонку. Роблять ще два отвори (1 мм у діаметрі) у $4-5$ мм від попереднього місця для того, щоб встановити гвинти з нержавіючої сталі (Small Parts #A-MPX-080-3F), що закріплюють канюлю, через яку можна доставляти запальну рідину для того, щоб викликати експериментальну мігрень. Модифіковану інтрацеребровентрикулярну (ICV) канюлю (Plastic One #C313G) поміщають в отвір без пенетрації в або крізь тверду мозкову оболонку. ICV канюлю модифікують, обрізаючи її до довжини 1 мм від нижньої частини пластикової різи з використанням мотоінструменту Dremel, і підпилюють

для видалення будь-яких металевих задилок. Як тільки модифікована канюля для викликання мігрени стане на місце, навколо її і гвинтів з нержавіючої сталі розміщують зубну акрилову смолу для того, щоб гарантувати, що канюля встановлена надійно. Як тільки зубна акрилова смола висохне (тобто, через 10-15 хв.), кришку канюлі закріплюють зверху для того, щоб уникнути потрапляння забруднень у канюлю, і шкіру знову зашивають з використанням шовкового кетгуту 3-0. Тваринам дають ін'єкцію антибіотику (амікацин С, 5 мг/кг, внутрішньом'язово) і дістають зі стереотаксичної рамки, і дають відновлюватися від наркозу на підстилці, що підігрівається. Тварин поміщають у чисту окрему клітку на відновлювальний період у 5 діб.

Ін'єкції. Підшкірні ін'єкції: Підшкірні ін'єкції (підшкірно) здійснюють, взявши тварину у руки і вводячи знімну голку для ін'єкцій 25 розміру на 1-см³ шприці одноразового застосування в абдомінальну область тварини, переконуючись, що голка залишається між м'язом і шкірою тварини. Ін'єкції сполук здійснюють протягом 5 сек. і відмічають як позитивні по розвитку випинання шкіри у місці ін'єкції. Пероральну доставку здійснюють з використанням голки для внутрішньозондового харчування розміром 18, приєднаної до 1-см³ шприца.

Ін'єкції канюлею для викликання мігрени: Канюлю для ін'єкцій (Plastics One C313G, обрізану для підгонки до модифікованих ICV канюль), з'єднану зі шприцом 25:1 Hamilton (1702SN) трубочкою tygon (Cole-Palmer, 95601-14), використовують для ін'єкції розчину 10:1 медіаторів запалення у тверду мозкову оболонку.

Поведінкове випробування. Тварин, яких не використовували раніше, за день до операції для викликання мігрени поміщають у підвішені плексигласові камери (довжина - 30 см × ширина - 15 см

× висота 20 см) з дном з дрітної сітки (1 см²) і витримують для акліматизації у дослідних камерах протягом 30 хвилин.

Пороги чутливості задніх лап на нешкідливі тактильні подразники у щурів

Пороги згинання лап у відповідь на тактильні подразники визначають за реакцією на зондування каліброваними нитками фон Фрея (Stoelting, 58011). Нитки фон Фрея застосовують перпендикулярно до плоскої поверхні задньої лапи тварини доти, доки вона злегка не зігнеться, і витримують 3-6 сек. На позитивну реакцію вказує різке згинання лапи. Визначають 50% поріг згинання лапи непараметричним методом Діксона (1980). Застосовують перший зонд, еквівалентний 2,00 г, і якщо реакція на подразник негативна, збільшують навантаження на один інкремент, у той час як у випадку позитивної реакції - зменшують на один інкремент. Подразник диференційовано підсилюють доти, доки не одержать позитивну реакцію, а потім ослаблюють доти, доки не одержать негативний результат. Такий спосіб "вверх-вниз" повторюють до визначення трьох змін у поведінці. Картину позитивних і негативних реакцій вносять у таблицю. Визначають 50% поріг згинання лапи як $(10^{(Xf+kM)})/10000$, де Xf =величина останньої використовуваної нитки фон Фрея, k =показник Діксона для позитивної/негативної картини, і M =середнє (log) розходження між подразниками. В експерименті використовують тільки тих тварин, які не використовувалися раніше, з вихідними показниками 11-15 г. П'ятнадцять грамів використовують як максимальний поріг. Через п'ять днів після операції для викликання мігрени тварин повторно випробовують на граничну чутливість згинання лап з використанням тієї ж підготовки і процедури фон Фрея, що зазначена вище. Дані переводять у % "антиалодинії" за формулою

$$\% \text{ активності} = 100 \times (\text{величина після мігрени} - \text{базова величина}) / (15 \text{ г} - \text{базова величина}).$$

У всіх дослідженнях використовують тільки тварин, які не демонструють відмінності в їх тактильній гіперчутливості у порівнянні з їх показниками перед операцією з викликання мігрени.

Після встановлення базової величини порогів чутливості згинання лап окремих тварин дістають з дослідної камери, знімають кришку з канюлі для викликання мігрени, і тварини одержують ін'єкцію або суміші медіаторів запалення (1 мМ гістаміну, 1 мМ 5-HT [серотоніну], 1 мМ брадикиніну, 1 мМ

PGE₂) або носія в об'ємі 10 мкл через канюлю для викликання мігрени протягом 5-10 секунд. Коктейль медіаторів запалення (IM) заново готують у день кожного експерименту. Кришку канюлі для викликання мігрени повертають на місце, окремих тварин знову поміщають у їх відповідні дослідні камери, і вимірюють пороги згинання лап з інтервалами в 1 годину протягом 6 годин. Результати переводять у % "антиалодинії" за формулою

$$\% \text{ активності} = 100 \times (\text{величина після IM} - \text{базова величина до IM}) / (15 \text{ г} - \text{базова величина до IM}).$$

Результати з вибраними сполуками за винаходом, одержані з використанням такої моделі, наводяться на Фігурі 23. Застосування запальної рідини (IS) до твердої мозкової оболонки приводить до падіння порога згинання задніх лап після подразнення нитками фон Фрея. Введення сукцинату суматриптану (1 мг/кг, підшкірно) за 5 хвилин до додавання рідини приводить до запобігання розвитку алодинії задніх лап при вимірюванні через дві години після введення IS. Подібним чином, неселективний інгібітор NOS L-NMMA

(10 мг/кг, внутрішньовенно) або 42 і 97 (6 мг/кг, внутрішньовенно) за 10 хвилин до IS запобігають розвитку алодинії задніх лап. Таким чином, неселективні інгібітори NOS, такі як L-NMMA, або більш селективні інгібітори nNOS (наприклад, сполука 97) або змішані сполуки nNOS/5HT_{1D}/IB (наприклад, сполука 42) повинні бути ефективні для лікування мігрени.

Приклад 62. Аналізи зв'язування 5HT_{1D}/1B серотоніну

Аналізи зв'язування 5-HT_{1D} (радіоліганд агоніст) здійснюються з використанням мембран бичачих хвостатих ядер відповідно до способів Neuring and Peroutka (J. Neurosci., 1987, 7: 894-903). Аналізи зв'язування 5-HT_{1B} (кора головного мозку щура) (радіоліганд агоніст) здійснюються відповідно до способу Hoyer et al. (Eur. J. Pharmacol, 1995, 118: 1-12). Для цілі здійснення аналізу специфічне зв'язування ліганду з рецепторами визначають як відмінність між загальним зв'язуванням і неспецифічним зв'язуванням, визначеним у присутності надлишку неміченого ліганду. Результати виражають у вигляді відсотка від контрольного специфічного зв'язування, одержаного у присутності випробовуваних сполук. Величини IC₅₀ (концентрація, що викликає напівмаксимальне інгібування контрольного специфічного зв'язування) і коефіцієнти Хіла (n_H) визначають нелінійним регресійним аналізом конкурентних кривих з використанням підбору кривої для рівняння Хіла, і константи інгібування (K_i) обчислюють з рівняння Cheng Prusoff ($K_i = IC_{50} / (1 + (L/K_D))$),

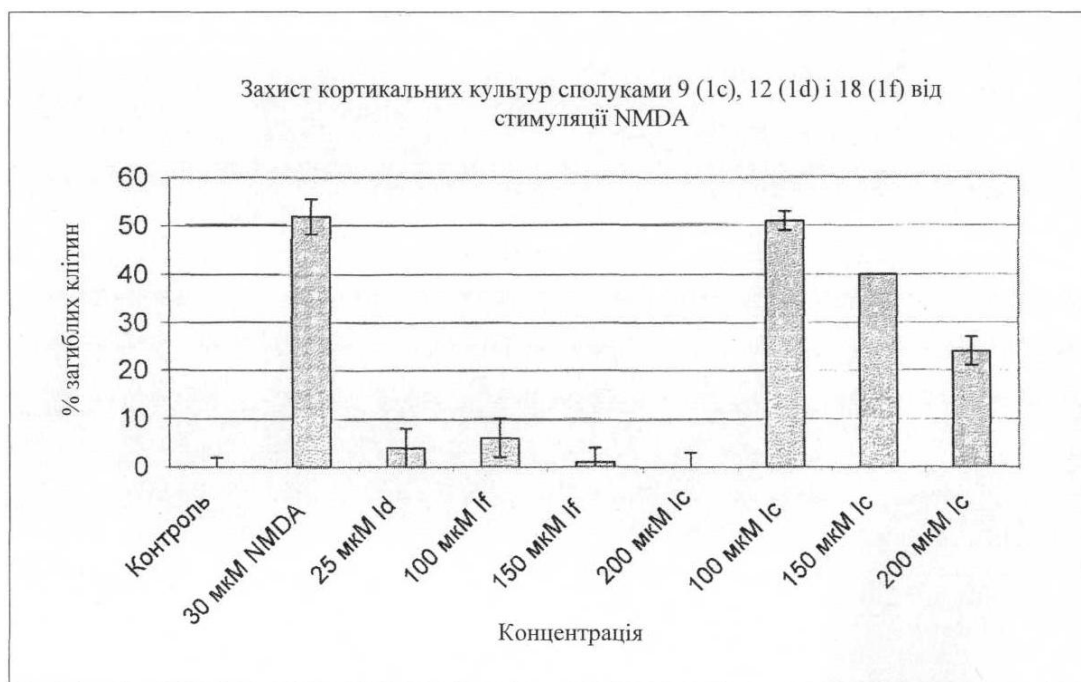
де L=концентрація радіоліганду в аналізі, і K_D=афінність радіоліганду до рецептора).

Інші втілення

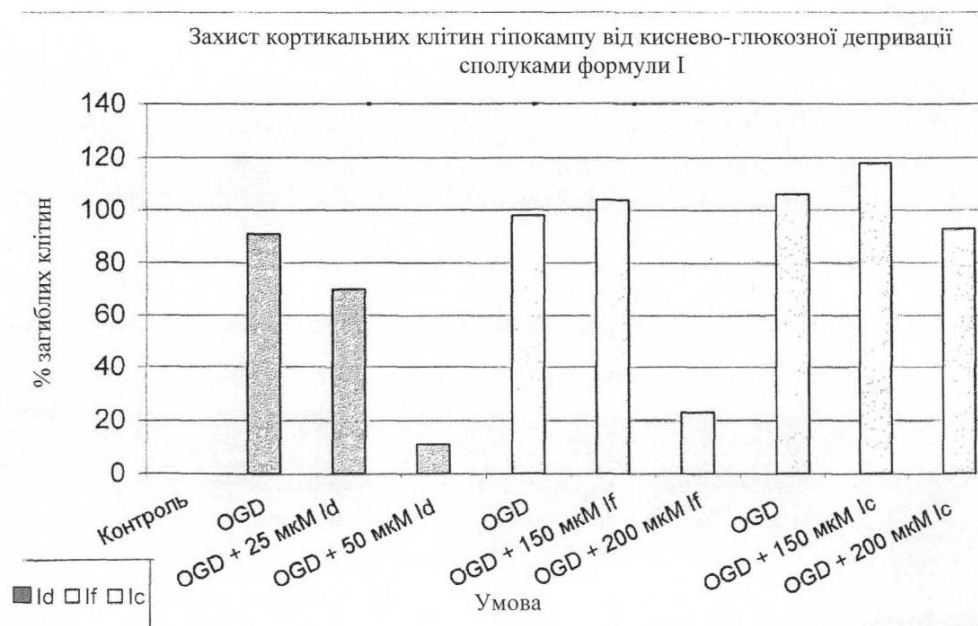
Хоча даний винахід описаний з посиланням на представлені переважні приклади, слід мати на увазі, що винахід не обмежується розкритими прикладами. Навпаки, мається на увазі, що винахід охоплює різні модифікації і еквівалентні варіанти, які відповідають суті і об'єму доданої формули винаходу.

Всі публікації, патенти і заявки на патенти, включені у даний опис, включені у нього як посилання, як якщо б кожна з зазначених публікацій, патентів і заявок на патент включалася у даний опис як посилання окремо. Коли виявляється, що термін, використовуваний у даній заявці, визначається інакше у документі, включеному у даний опис як посилання, визначенням для даного терміну має служити визначення, наведене у даному описі.

Інші втілення охоплюються формулою винаходу.



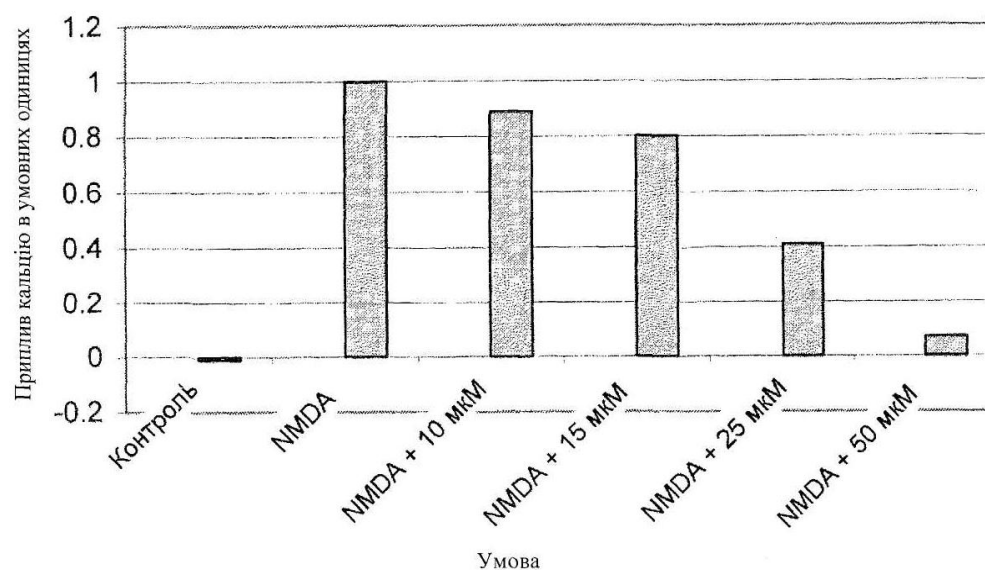
Фіг. 1



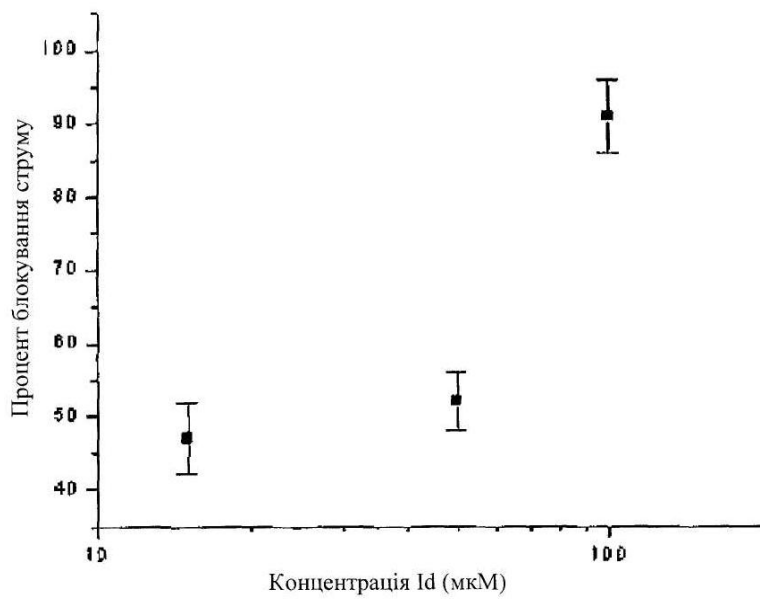
(сполука Ic являє собою сполуку 9; сполука Id являє собою сполуку 12; і сполука If являє собою сполуку 18)

Фіг. 2

Інгібування опосередкованого NMDA припливу кальцію різними
концентраціями сполуки 12

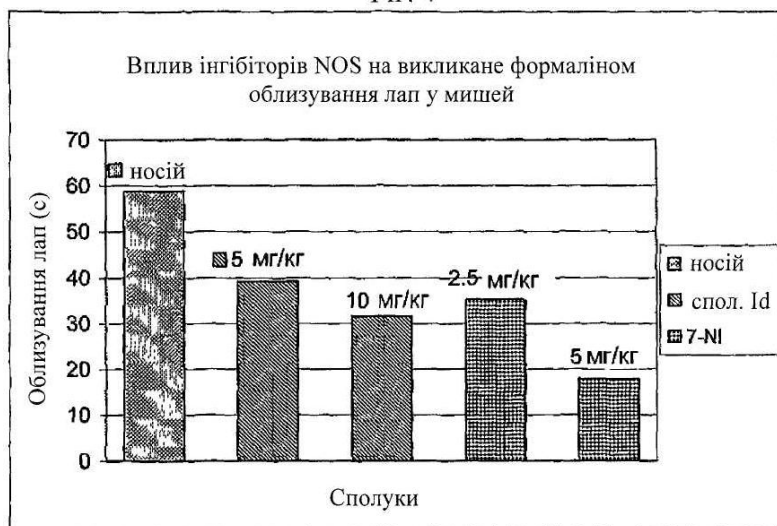


Фіг. 3



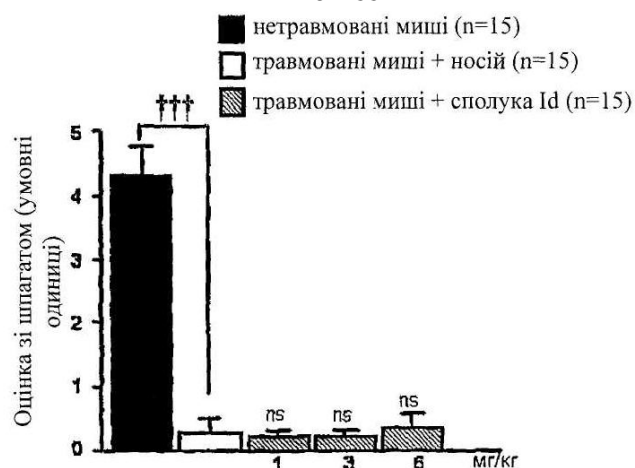
(сполука Id являє собою сполуку 12)

Фіг. 4



(сполука Id являє собою сполуку 12)

Фіг. 5



Фігура 6. Вплив спол. Id, який залежить від дози, на оцінку у випробуванні зі шпагатом, здійснену через 1 годину після травматичного ушкодження головного мозку у мишей. Спол. Id або носій вводять підшкірно через 5 хв. після травми.

††† $P < 0,001$ у порівнянні з нетравмованими мишами

ns - незначно у порівнянні з травмованими мишами, обробленими носієм

	n	Оцінка зі шпагатом: середнє \pm сер. - кв. пох. (умовні одиниці)
Нетравмовані миші	15	$4,3 \pm 0,4$
Травмовані миші + носій	15	$0,3 \pm 0,2$ †††
Травмовані миші + сполука Id, 1 мг/кг	15	$0,2 \pm 0,1$, ns
Травмовані миші + сполука Id, 3 мг/кг	15	$0,2 \pm 0,1$, ns
Травмовані миші + сполука Id, 6 мг/кг	15	$0,3 \pm 0,3$, ns

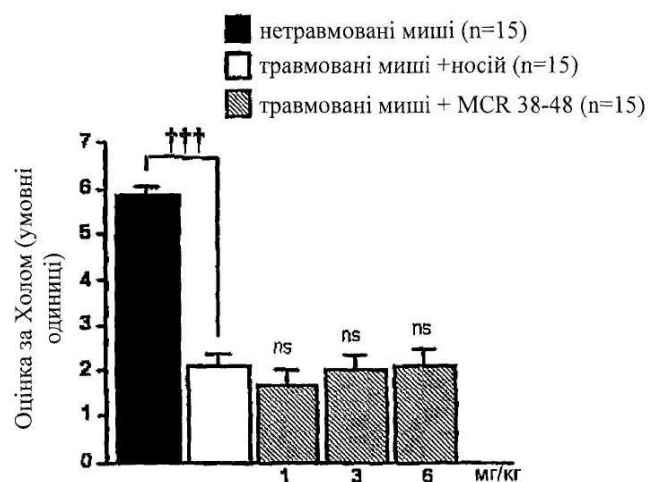
Таблиця III. Вплив спол. Id, який залежить від дози, на оцінку у випробуванні зі шпагатом, здійснену через 1 годину після травматичного ушкодження головного мозку у мишей. Спол. Id або носій вводять підшкірно через 5 хв. після травми.

††† $P < 0,001$ у порівнянні з нетравмованими мишами

ns - незначно у порівнянні з травмованими мишами, обробленими носієм

(сполука Id являє собою сполуку 12)

Фіг. 6



Фігура 7. Вплив спол. Id, який залежить від дози, на оцінку за Холмом, здійснену через 1 годину після травматичного ушкодження головного мозку у мишей. Спол. Id або носій вводять підшкірно через 5 хв. після травми.

††† P < 0,001 у порівнянні з нетравмованими мишами

ns - незначно у порівнянні з травмованими мишами, обробленими носієм

	n	Оцінка по Холу: середнє ± ср. - кв. помилка (умовні одиниці)
Нетравмовані миші	15	5,8 ± 0,2
Травмовані миші + носій	15	2,1 ± 3,2 †††
Травмовані миші + сполука Id (1 мг/кг)	15	1,7 ± 0,4, ns
Травмовані миші + сполука Id (3 мг/кг)	15	2,0 ± 0,3, ns
Травмовані миші + сполука Id (6 мг/кг)	15	2,1 ± 0,4, ns

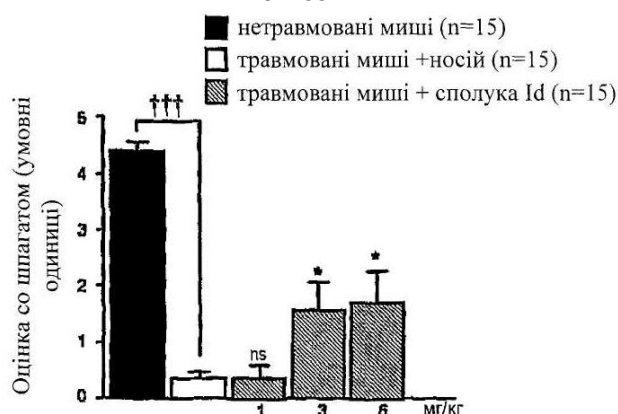
Таблиця IV. Вплив спол. Id, який залежить від дози, на оцінку за Холмом, здійснену через 1 годину після травматичного ушкодження головного мозку у мишей. Спол. Id або носій вводять підшкірно через 5 хв. після травми.

††† P < 0,001 в порівнянні з нетравмованими мишами

ns - незначно в порівнянні з травмованими мишами, обробленими носієм

(сполука Id являє собою сполуку 12)

Fig. 7



Фігура 8. Вплив спол. Id, який залежить від дози, на оцінку у випробуванні зі шпагатом, здійснену через 4 години після травматичного ушкодження головного мозку у мишей. Спол. Id або носій вводять підшкірно через 5 хв. після травми.

††† $P < 0,001$ у порівнянні з нетравмованими мишами

* $P < 0,05$ у порівнянні з травмованими мишами, обробленими носієм

ns - незначно у порівнянні з травмованими мишами, обробленими носієм

	n	Оцінка зі шпагатом: середнє ± ср.-кв. помилка (умовні одиниці)
Нетравмовані миші	15	4,5 ± 0,2
Травмовані миші + носій	15	0,3 ± 0,1 †††
Травмовані миші + сполука Id (1 мг/кг)	15	0,3 ± 0,2, ns
Травмовані миші + сполука Id (3 мг/кг)	15	1,6 ± 0,5*
Травмовані миші + сполука Id (6 мг/кг)	15	1,7 ± 0,6*

Таблиця V. Вплив спол. Id, який залежить від дози, на оцінку у випробуванні зі шпагатом, здійснену через 4 години після травматичного ушкодження головного мозку у мишей. Спол. Id або носій вводять підшкірно через 5 хв. після травми.

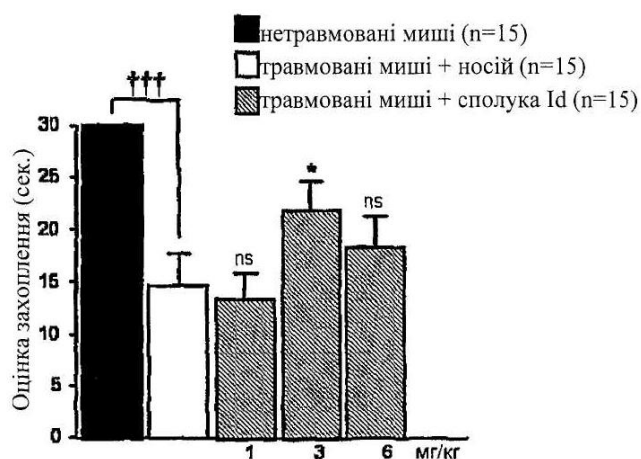
††† $P < 0,001$ у порівнянні з нетравмованими мишами

* $P < 0,05$ у порівнянні з травмованими мишами, обробленими носієм

ns - незначно у порівнянні з травмованими мишами, обробленими носієм

(сполука Id являє собою сполуку 12)

Фіг. 8



Фігура 9. Вплив, що залежить від дози, спол. Id на оцінку захоплення, здійснену через 4 години після травматичного ушкодження головного мозку у мишей. Спол. Id або носій вводять підшкірно через 5 хв. після травми.

*** $P < 0,001$ у порівнянні з нетравмованими мишами

* $P < 0,05$ у порівнянні з травмованими мишами, обробленими носієм

ns - незначно у порівнянні з травмованими мишами, обробленими носієм

	n	Оцінка захоплення: середнє ± ср. - кв. помилка (сек.)
Нетравмовані миші	15	30,0 ± 0,0
Травмовані миші + носій	15	14,6 ± 3,2 ***
Травмовані миші + сполука Id (1 мг/кг)	15	13,4 ± 2,6, ns
Травмовані миші + сполука Id (3 мг/кг)	15	21,9 ± 2,9*
Травмовані миші + сполука Id (6 мг/кг)	15	18,4 ± 3,0, ns

Таблиця VI. Вплив спол. Id, який залежить від дози, на оцінку захоплення, здійснену через 4 години після травматичного ушкодження головного мозку у мишей. Спол. Id або носій вводять підшкірно через 5 хв. після травми.

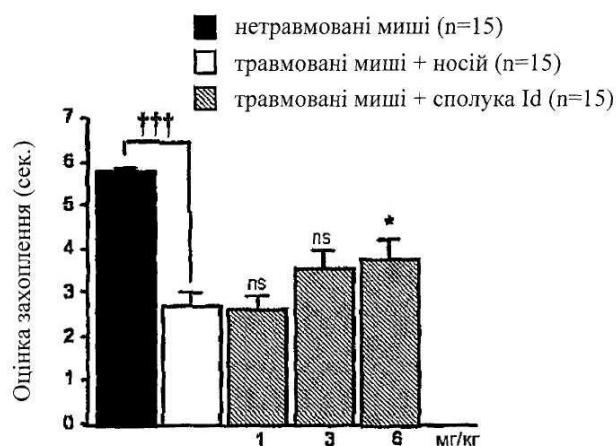
*** $P < 0,001$ у порівнянні з нетравмованими мишами

* $P < 0,05$ у порівнянні з травмованими мишами, обробленими носієм

ns - незначно у порівнянні з травмованими мишами, обробленими носієм

(сполука Id являє собою сполуку 12)

Фіг. 9



Фігура 10. Вплив спол. Id, який залежить від дози, на оцінку за Холмом, здійснену через 4 години після травматичного ушкодження головного мозку у мишей. Спол. Id або носій вводять підшкірно через 5 хв. після травми.

††† $P < 0,001$ у порівнянні з нетравмованими мишами

* $P < 0,05$ у порівнянні з травмованими мишами, обробленими носієм

ns - незначно у порівнянні з травмованими мишами, обробленими носієм

	n	Оцінка по Холму: середнє \pm ср. - кв. помилка (умовні одиниці)
Нетравмовані миші	15	$5,8 \pm 0,1$
Травмовані миші + носій	15	$2,7 \pm 0,3$ †††
Травмовані миші + сполука Id, 1 мг/кг	15	$2,7 \pm 0,4$, ns
Травмовані миші + сполука Id, 3 мг/кг	15	$3,6 \pm 0,4$, ns
Травмовані миші + сполука Id, 6 мг/кг	15	$3,8 \pm 0,1$ *

Таблиця VII. Вплив, що залежить від дози, спол. Id на оцінку за Холмом, здійснену через 4 години після травматичного ушкодження головного мозку у мишей. Спол. Id або носій вводять підшкірно через 5 хв. після травми.

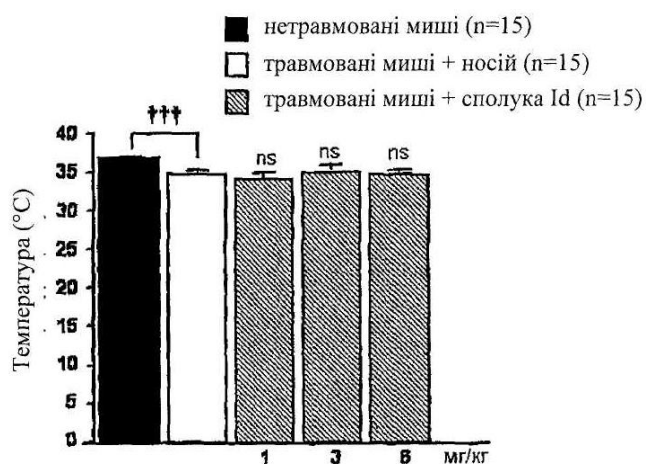
††† $P < 0,001$ у порівнянні з нетравмованими мишами

* $P < 0,05$ у порівнянні з травмованими мишами, обробленими носієм

ns - незначно у порівнянні з травмованими мишами, обробленими носієм

(сполука Id являє собою сполуку 12)

Фіг. 10



Фігура 11. Вплив спол. Id, який залежить від дози, на температуру тіла, виміряну через 1 годину після травматичного ушкодження головного мозку у мишей. Спол. Id або носій вводять підшкірно через 5 хв. після травми.

††† P < 0,001 у порівнянні з нетравмованими мишами

ns - незначно у порівнянні з травмованими мишами, обробленими носієм

	n	Температура тіла: середнє ± сер. - кв. помилка (°C)
Нетравмовані миші	15	36,9 ± 0,08
Травмовані миші + носій	15	35,0 ± 0,29 †††
Травмовані миші + сполука Id, 1 мг/кг	15	34,4 ± 0,37, ns
Травмовані миші + сполука Id, 3 мг/кг	15	35,3 ± 0,42, ns
Травмовані миші + сполука Id, 6 мг/кг	15	34,8 ± 0,34, ns

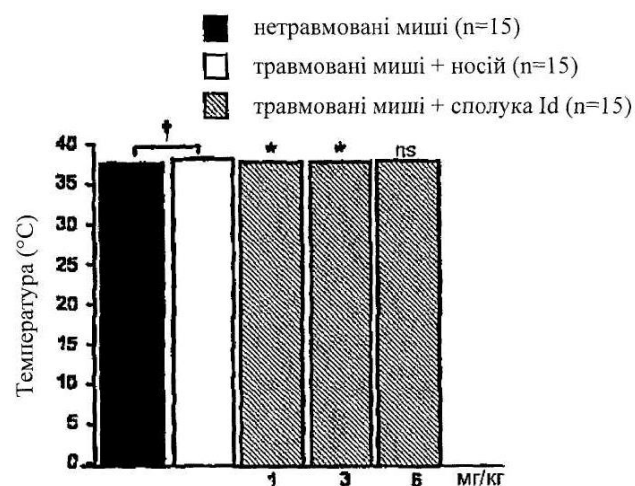
Таблиця VIII. Вплив, що залежить від дози, спол. Id на температуру тіла, виміряну через 1 годину після травматичного ушкодження головного мозку у мишей. Спол. Id або носій вводять підшкірно через 5 хв. після травми.

††† P < 0,001 у порівнянні з нетравмованими мишами

ns - незначно у порівнянні з травмованими мишами, обробленими носієм

(сполука Id являє собою сполуку 12)

Фіг. 11



Фігура 12. Вплив спол. Id, який залежить від дози, на температуру тіла, виміряну через 4 години після травматичного ушкодження головного мозку у мишей. Спол. Id або носій вводять підшкірно через 5 хв. після травми.

† $P < 0,05$ у порівнянні з нетравмованими мишами

* $P < 0,05$ у порівнянні з травмованими мишами, обробленими носієм

ns - незначно у порівнянні з травмованими мишами, обробленими носієм

	n	Температура тіла: середнє \pm сер. - кв. помилка (°C)
Нетравмовані миші	15	$36,9 \pm 0,11$
Травмовані миші + носій	15	$37,1 \pm 0,14$ †
Травмовані миші + сполука Id (1 мг/кг)	15	$36,7 \pm 0,14$ *
Травмовані миші + сполука Id (3 мг/кг)	15	$36,7 \pm 0,17$ *
Травмовані миші + сполука Id (6 мг/кг)	15	$36,8 \pm 0,12$, ns

Таблиця IX. Вплив спол. Id, який залежить від дози, на температуру тіла, виміряну через 4 години після травматичного ушкодження головного мозку у мишей. Спол. Id або носій вводять підшкірно через 5 хв. після травми.

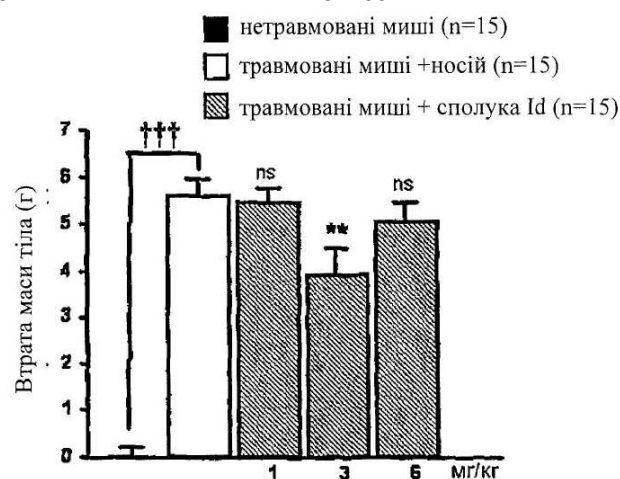
† $P < 0,05$ у порівнянні з нетравмованими мишами

* $P < 0,05$ у порівнянні з травмованими мишами, обробленими носієм

ns - незначно у порівнянні з травмованими мишами, обробленими носієм

(сполука Id являє собою сполуку 12)

Фіг. 12



Фігура 13. Вплив спол. Id, який залежить від дози, на втрату маси тіла, оцінену через 24 години після травматичного ушкодження головного мозку у мишей. Спол. Id або носій вводять підшкірно через 5 хв. після травми.

††† $P < 0,001$ у порівнянні з нетравмованими мишами

** $P < 0,01$ у порівнянні з травмованими мишами, обробленими носієм

ns - незначно у порівнянні з травмованими мишами, обробленими носієм

	п	Втрата маси тіла: середнє \pm сер. - кв. помилка (г)
Нетравмовані миші	15	$0,0 \pm 0,2$
Травмовані миші + носій	14	$5,6 \pm 0,3$ †††
Травмовані миші + сполука Id (1 мг/кг)	15	$5,5 \pm 0,3$ ns
Травмовані миші + сполука Id (3 мг/кг)	15	$3,9 \pm 0,6$ **
Травмовані миші + сполука Id (6 мг/кг)	15	$5,0 \pm 0,5$ ns

Таблиця X. Вплив спол. Id, який залежить від дози, на втрату маси тіла, виміряну через 24 години після травматичного ушкодження головного мозку у мишей. Спол. Id або носій вводять підшкірно через 5 хв. після травми.

††† $P < 0,001$ у порівнянні з нетравмованими мишами

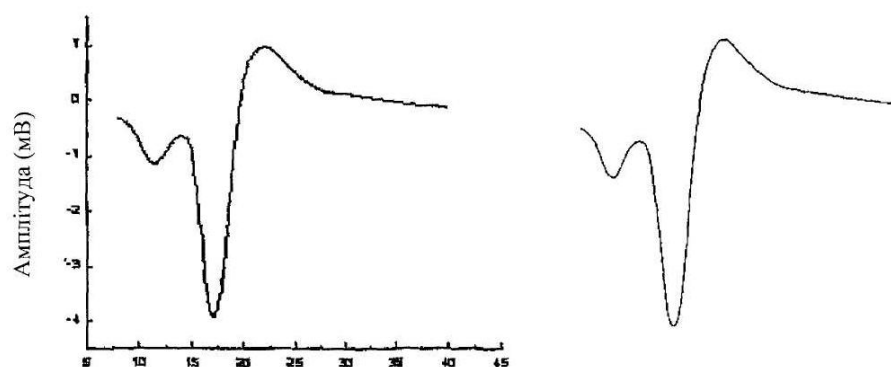
** $P < 0,01$ у порівнянні з травмованими мишами, обробленими носієм

ns - незначно у порівнянні з травмованими мишами, обробленими носієм

(сполука Id являє собою сполуку 12)

Фіг. 13

Вплив сполуки 12 на амплітуду спайку популяції у клітинах CA1

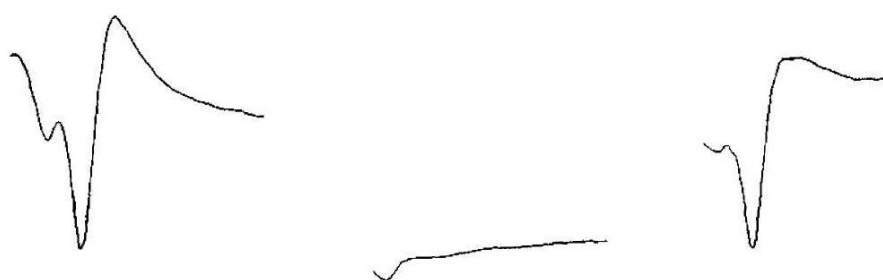


Фіг. 14:

- а) Зліва показаний спайк популяції у нормальних клітинах гіпокампу CA1, викликаний стимуляцією коларекталь Шейфера з імпульсами 2 мілісекунди.
- б) Застосування сполуки 12 (праворуч) не модифікує нормальні викликані потенціали поля у нормальних клітинах CA1.

Фіг. 14

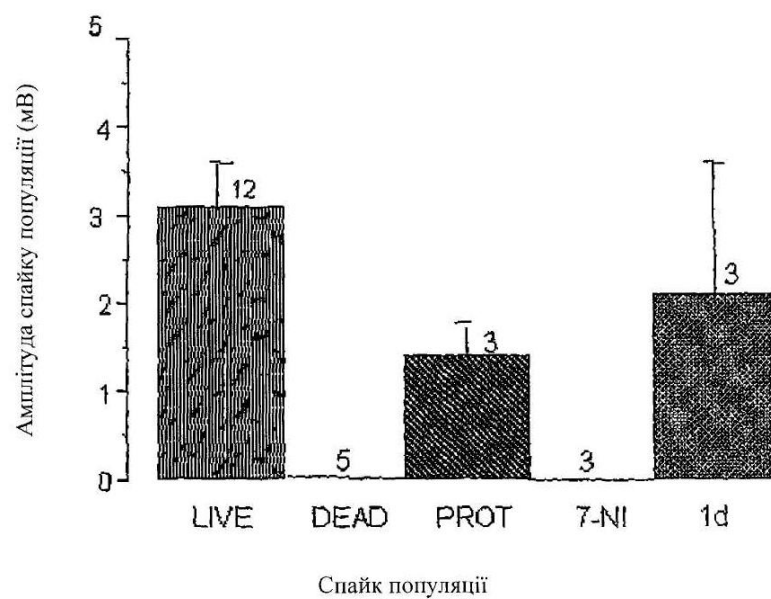
Вплив сполуки 12 на амплітуду спайку популяції у клітинах CA1 після стимуляції OGD



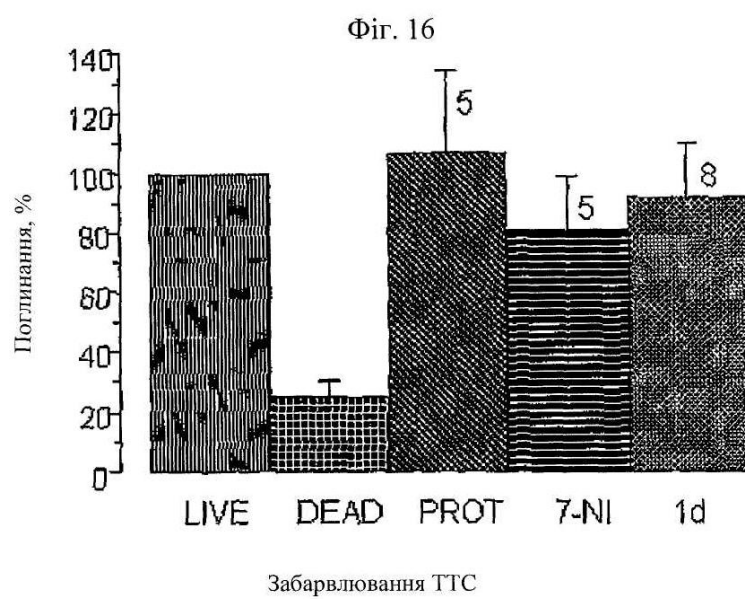
Фіг. 15:

- а) Зліва -PS у контрольних клітинах.
- б) Посередині - PS після 10-хв. OGD (контроль dead).
- с) Справа - PS у клітинах (контроль leave), захищених від OGD 0,3 мМ Ca^{2+} .

Фіг. 15

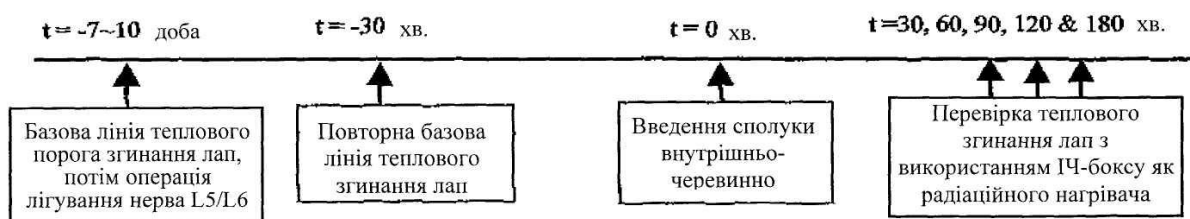


(сполука 1d являє собою сполуку 12)

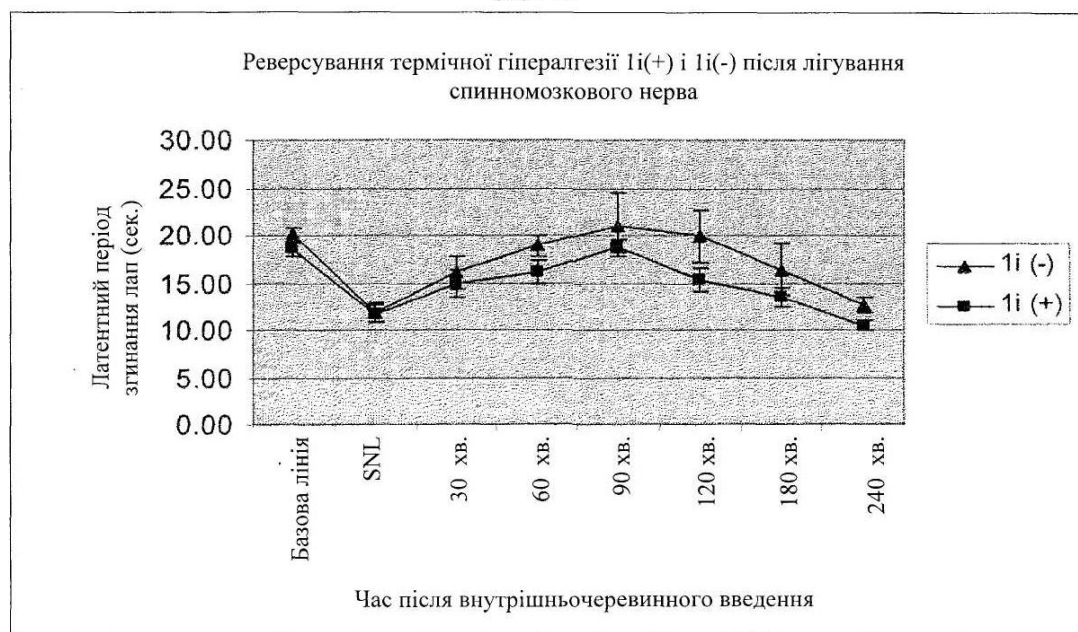


(сполука 1d являє собою сполуку 12)

Фіг. 17

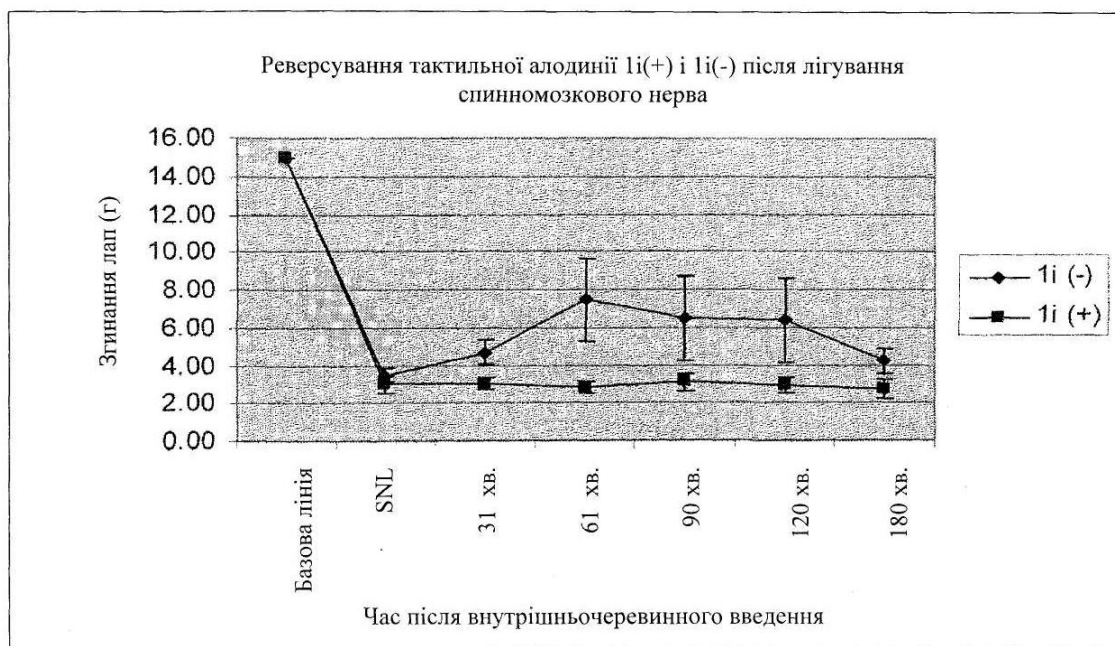


Фіг. 18



сполука $li(-)$ являє собою сполуку 32(-);
 сполука $li(+)$ являє собою сполуку 32(+)

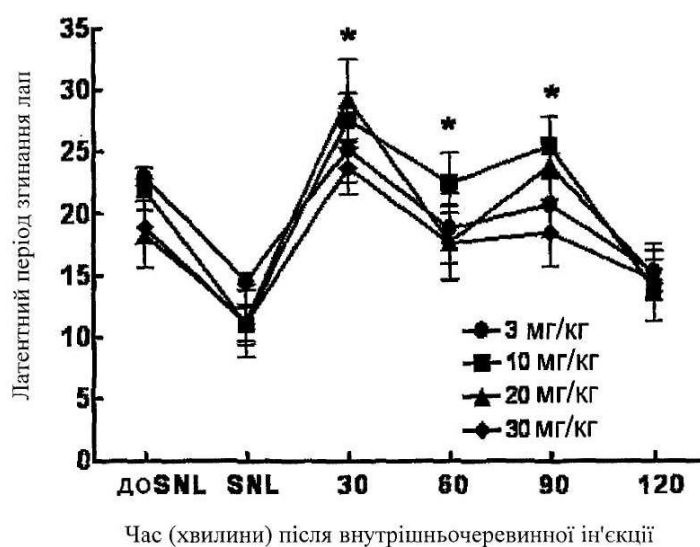
Фіг. 19



сполука 1i(-) являє собою сполуку 32(-);
сполука 1i(+) являє собою сполуку 32(+)

Фіг. 20

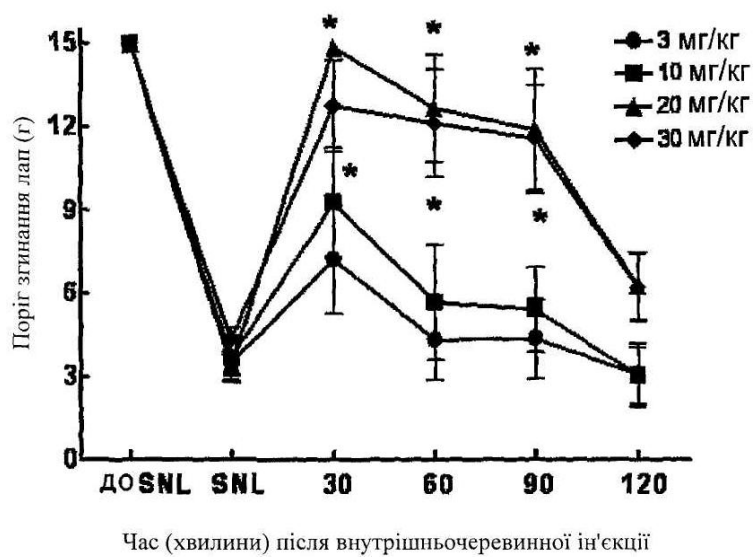
Сполука Id реверсує термічну гіпералгезію у щурів з SNL L₅/L₆



(сполука Id являє собою сполуку 12)

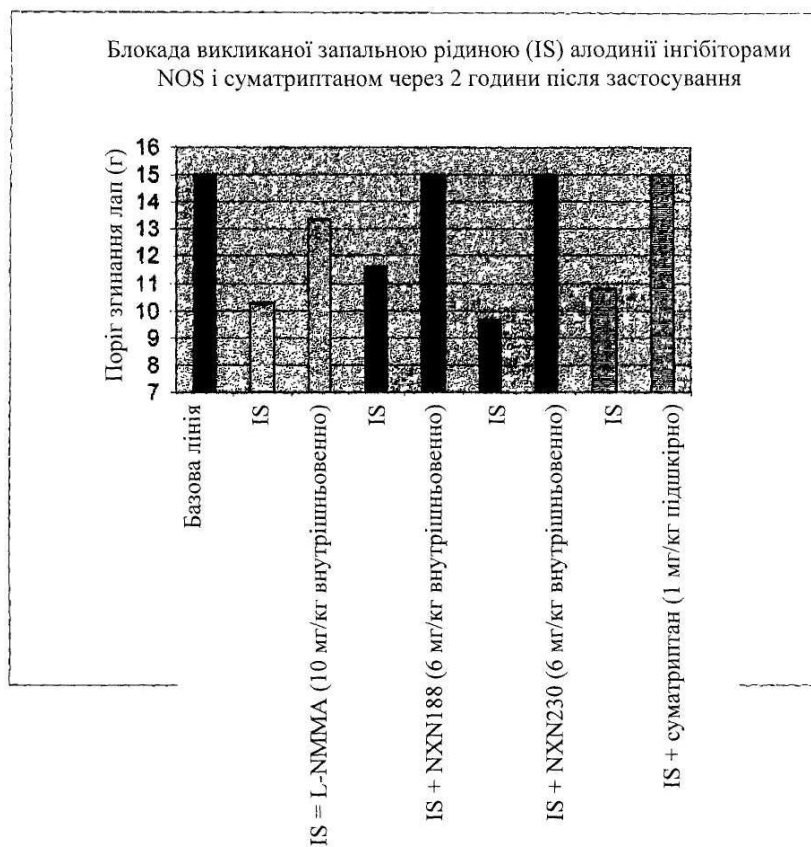
Фіг. 21

Сполука Іd реверсує тактильну гіперестезію у щурів з SNL L₅/L₆



(сполука Іd являє собою сполуку 12)

Фіг. 22



Фіг. 23

В описі до патенту на винахід графічні зображення та текст подаються в редакції заявника

Комп'ютерна верстка О. Гапоненко

Підписне

Тираж 28 прим.

Міністерство освіти і науки України

Державний департамент інтелектуальної власності, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601