



УКРАЇНА

(19) UA (11) 80733 (13) C2

(51) МПК (2006)

A61P 35/00

C07D 487/06 (2006.01)

C07D 498/06 (2006.01)

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

(54) ПОХІДНІ ДІАЗЕПІНОІНДОЛУ ЯК ІНГІБІТОРИ КІНАЗИ

1

2

(21) a200506730

(22) 05.01.2004

(24) 25.10.2007

(86) PCT/IB2004/000026, 05.01.2004

(31) 60/439,396

(32) 09.01.2003

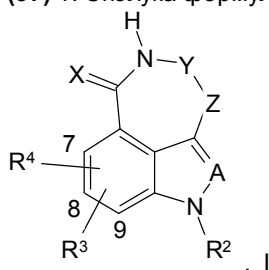
(33) US

(72) НІНКОВІЧ САША, БЕННЕТТ МАЙКЛ ДЖОН,
РУІ ЮДЖИН ЮАНДЖІН, ВАНГ ФЕН, БЕНЕДІКТ
СЬЮЗАНН ПРІТЧЕТТ, ТЕНГ МІН, ВАНГ ЙОНГ, ЖУ
ДЖІНДЖЯНГ

(73) ПФАЙЗЕР ІНК.

(56) WO 0244183, A, 06.06.2002
WO 0042040, A, 20.07.2000

(57) 1. Сполука формули:



в якій:

X є =O або =S;

A є =CR¹- або =N-;група -Y-Z- має формулу -O-CH₂- або -N=CH-;R¹ є:(a) (C₁-C₈)алкілом;(b) -C(=O)-R⁵;(c) -C(=O)-NR⁶R⁷; або(d) R³⁵ або R³⁶, (C₂-C₈)алкенілом або (C₂-C₈)алкінілом {де кожний (C₂-C₈)алкеніл або (C₂-C₈)алкініл є незаміщеним або заміщеним одним-чотирма замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з F, Cl, OH, -NH₂, R⁴⁰ і R⁴²}; R² є:(a) H, OH або (C₁-C₈)алкілом;(b) -C(=O)-R⁸;(c) -C(=S)-R⁹ або -C(=S)-NR¹⁰R¹¹; або(d) R³⁸ або R³⁹;R³ є:(a) (C₁-C₈)алкілом;(b) -C(=O)-R¹²;(c) -C(=O)-NR¹³R¹⁴.(d) -NR¹⁵-C(=O)-R¹⁶;(e) -NR¹⁷-SO₂R¹⁸.(f) -NR¹⁹-SO_n-NR²⁰R²¹ {де n є 1 або 2};(g) -NR²²-(C=S)-R²³ або -NR²²-(C=S)-NR²³R²⁴;(h) R³⁶, (C₂-C₈)алкенілом або (C₂-C₈)алкінілом {де кожний із вказаних R³ (C₂-C₈)алкенілу або (C₂-C₈)алкінілу є незаміщеним або заміщеним одним-чотирма замісниками, незалежно вибраними з групи, яка включає -(C=O)-O-(C₁-C₈)алкіл, -O-(C=O)-(C₁-C₈)алкіл, -(C=O)-(C₁-C₈)алкіл, R⁴⁰, R⁴¹ і R⁴²};(i) R³⁷, -NH₂, -NH((C₂-C₈)алкеніл), -NH((C₂-C₈)алкініл), -N((C₁-C₈)алкіл)((C₂-C₈)алкеніл), або -N((C₁-C₈)алкіл)((C₂-C₈)алкініл) {де кожний із вказаних R²⁶ (C₂-C₈)алкенілу або (C₂-C₈)алкінілу є незаміщеним або заміщеним одним-чотирма замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з R⁴⁰, R⁴¹ і R⁴²}; або(j) R³⁸;R⁴ вибраний з групи, яка включає H, F, Br, Cl і (C₁-C₈)алкіл;R⁸ вибраний з групи, яка включає H, (C₁-C₈)алкіл, (C₁-C₈)алкіл-O- і R³⁶;кожний з R⁶ і R⁷ незалежно вибраний з групи, яка складається з H, (C₁-C₈)алкілу і R³⁶;R⁸ вибраний з групи, яка включає (C₁-C₈)алкіл, (C₂-C₈)алкеніл, (C₂-C₈)алкініл, -NH₂, R³⁶ і R³⁷;кожний з R⁹, R¹⁰ і R¹¹ незалежно вибраний з групи, яка складається з H, (C₁-C₈)алкілу і R³⁶;R¹² вибраний з групи, яка включає H, OH, (C₁-C₈)алкіл, (C₁-C₈)алкіл-O- і R³⁶;R¹³ є H або (C₁-C₈)алкілом;R¹⁴ вибраний з групи, яка включає H, (C₁-C₈)алкіл, -CH₂-(C=O)-O-(C₁-C₈)алкіл і R³⁶;R¹⁵ є H або (C₁-C₈)алкілом;R¹⁶ вибраний з групи, яка включає H, (C₁-C₈)алкіл, (C₂-C₈)алкеніл, (C₁-C₈)алкініл, -NH₂, R³⁶ і R³⁷;де кожний R¹⁵ і R¹⁶ (C₂-C₈)алкеніл або (C₂-C₈)алкініл є незаміщеним або заміщеним одним-чотирма замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з R⁴⁰, R⁴¹ і R⁴²;R¹⁷ вибраний з групи, яка включає H, (C₁-C₈)алкіл і R³⁶;R¹⁸ є (C₁-C₈)алкіл або R³⁶;

(13) C2

(11) 80733

(19) UA

R^{19} , R^{20} і R^{21} незалежно вибрані з групи, яка складається з H, (C_1-C_8) алкілу і R^{36} ;
 R^{22} , R^{23} і R^{24} незалежно вибрані з групи, яка складається з H, (C_1-C_8) алкілу і R^{36} ;
 R^{25} є H або (C_1-C_8) алкілом;
 R^{26} вибраний з групи, яка включає $-C(=O)-O-C(CH_3)_3$, (C_1-C_8) алкіл, (C_3-C_{10}) циклоалкіл, (C_2-C_{10}) гетероцикліл, (C_6-C_{10}) арил і (C_1-C_{10}) гетероарил;
або R^{25} і R^{26} можуть необов'язково бути взяті разом з азотом, до якого вони приєднані, з утворенням 5-8-членного гетероарильного або гетероциклільного кільця;
 R^{27} вибраний з групи, яка включає (C_1-C_8) алкіл, (C_3-C_{10}) циклоалкіл, (C_2-C_{10}) гетероцикліл, (C_6-C_{10}) арил і (C_1-C_{10}) гетероарил;
 R^{28} вибраний з групи, яка включає (C_1-C_8) алкіл, (C_3-C_{10}) циклоалкіл, (C_2-C_{10}) гетероцикліл, (C_6-C_{10}) арил і (C_1-C_{10}) гетероарил;
 R^{29} є H або (C_1-C_8) алкілом;
 R^{30} є (C_1-C_8) алкілом, (C_3-C_{10}) циклоалкілом, (C_2-C_{10}) гетероциклілом, (C_6-C_{10}) арилом або (C_1-C_{10}) гетероарилом;
або R^{29} і R^{30} можуть необов'язково бути взяті разом з азотом, до якого вони приєднані, з утворенням 5-8-членного гетероарильного або гетероциклільного кільця;
 R^{31} є H або (C_1-C_8) алкілом;
 R^{32} незалежно вибраний з групи, яка складається з (C_1-C_8) алкілу, (C_3-C_{10}) циклоалкілу, (C_2-C_{10}) гетероциклілу, (C_6-C_{10}) арилу і (C_1-C_{10}) гетероарилу;
або R^{31} і R^{32} можуть необов'язково бути взяті разом з азотом, до якого вони приєднані, з утворенням 5-8-членного гетероарильного або гетероциклільного кільця;
 R^{33} є (C_1-C_8) алкілом, (C_3-C_{10}) циклоалкілом, (C_2-C_{10}) гетероциклілом, (C_6-C_{10}) арилом або (C_1-C_{10}) гетероарилом;
 R^{34} є (C_1-C_8) алкілом, (C_3-C_{10}) циклоалкілом, (C_2-C_{10}) гетероциклілом, (C_6-C_{10}) арилом або (C_1-C_{10}) гетероарилом;
кожний R^{35} незалежно вибраний з групи, яка складається з H, F, Cl, Br, I, CN, OH, NO_2 , $-NH_2$, $-NH-C(=O)-O-C(CH_3)_3$ і CF_3 ;
кожний R^{36} незалежно вибраний з групи, яка складається з (C_3-C_{10}) циклоалкілу, (C_2-C_{10}) гетероциклілу, (C_6-C_{10}) арилу і (C_1-C_{10}) гетероарилу;
кожний R^{37} незалежно вибраний з групи, яка складається з:
(c) $-NR^{25}R^{26}$ і
(d) $R^{27}-O-$;
 R^{38} є $R^{28}-SO_n-$; де n є 0, 1 або 2, якщо $-SO_n-$ зв'язаний із R^{28} через атом вуглецю R^{28} , або де n є 1 або 2, якщо $-SO_n-$ зв'язаний із R^{28} через кільцевий атом азоту R^{28} ;
 R^{39} є $R^{29}R^{30}N-SO_n-$; де n є 1 або 2;
де кожний (C_1-C_8) алкіл, де б він не з'являвся у будь-яких із вказаних $R^1(a)-(d)$, $R^2(a)-(d)$, $R^3(a)-(j)$, R^4 , R^{37} , R^{38} або R^{39} , є незаміщеним або заміщеним одним-чотирма замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з (C_2-C_8) алкенілу, R^{40} , R^{41} і R^{42} ;

де кожний (C_3-C_{10}) циклоалкіл, (C_2-C_{10}) гетероцикліл, (C_6-C_{10}) арил або (C_1-C_{10}) гетероарил, де б він не з'являвся у вказаних R^{38} , R^{37} , R^{38} або R^{39} , є, незалежно, незаміщеним або заміщеним одним-чотирма замісниками, незалежно вибраними з R^{40} ;
 R^{40} вибраний з групи, яка включає (C_1-C_8) алкіл, R^{41} , R^{42} і R^{43} ;
кожний R^{41} незалежно вибраний з групи, яка складається з F, Cl, Br, I, CN, OH, NO_2 , $-NH_2$, $-NH-C(=O)-O-C(CH_3)_3$, $COOH$, $-C(=O)(C_1-C_8)$ алкілу, $-C(=O)-O-(C_1-C_8)$ алкілу, $-NH-SO_2-(C_1-C_8)$ алкілу, $-NH-SO_2-(C_6-C_{10})$ арилу і CF_3 ;
кожний R^{42} незалежно вибраний з групи, яка складається з (C_3-C_{10}) циклоалкілу, (C_2-C_{10}) гетероциклілу, (C_6-C_{10}) арилу і (C_1-C_{10}) гетероарилу;
кожний R^{43} незалежно вибраний з групи, яка складається з:
(c) $-NR^{31}R^{32}$;
(d) $R^{33}-O-$ і
(c) $R^{34}-SO_n-$; де n є 0, 1, або 2, якщо $-SO_n-$ зв'язаний із R^{34} через атом вуглецю R^{34} , або де n є 1 або 2, якщо $-SO_n-$ зв'язаний із R^{34} через кільцевий атом азоту R^{34} ;
де кожний (C_1-C_8) алкіл, де б він не з'являвся у будь-якому R^{40} є, незалежно, незаміщеним або заміщеним одним-чотирма замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з R^{44} і R^{45} ;
де кожний (C_3-C_{10}) циклоалкіл, (C_2-C_{10}) гетероцикліл, (C_6-C_{10}) арил або (C_1-C_{10}) гетероарил, де б він не з'являвся у будь-яких із вказаних R^{42} або R^{43} , є, незалежно, незаміщеним або заміщеним одним-чотирма замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з R^{47} , вибраного з групи, яка включає (C_1-C_8) алкіл, R^{44} і R^{45} ;
кожний R^{44} незалежно вибраний з групи, яка складається з F, Cl, Br, I, CN, OH, NO_2 , $-NH_2$, $-CF_3$, $-C(=NH)-NH_2$, $-C(=NH)-NH-OH$, $-C(=NH)-NH-O-(C_1-C_8)$ алкілу, $-(C=O)-O-(C_1-C_8)$ алкілу, $-O-(C=O)-(C_1-C_8)$ алкілу, $-(C=O)-(C_1-C_8)$ алкілу, $-(C=O)-NH_2$, $-(C=O)-NH(C_1-C_8)$ алкілу, $-(C=O)-N<[(C_1-C_8)алкіл]_2$, $-NH-(C=O)-(C_1-C_8)$ алкілу, R^{37} і R^{38} ;
кожний R^{45} незалежно вибраний з групи, яка складається з (C_3-C_{10}) циклоалкілу, (C_2-C_{10}) гетероциклілу, (C_6-C_{10}) арилу і (C_1-C_{10}) гетероарилу;
де кожний (C_1-C_8) алкіл, де б він не з'являвся у будь-яких із вказаних R^{44} або R^{45} є, незалежно, незаміщеним або заміщеним одним-чотирма замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з R^{46} і R^{47} ;
де кожний (C_3-C_{10}) циклоалкіл, (C_2-C_{10}) гетероцикліл, (C_6-C_{10}) арил або (C_1-C_{10}) гетероарил, де б він не з'являвся у будь-яких із вказаних R^{43} або R^{44} , є, незалежно, незаміщеним, або заміщеним одним-чотирма замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з (C_1-C_8) алкілу, R^{46} і R^{47} ;
кожний R^{46} незалежно вибраний з групи, яка складається з F, Cl, Br, I, CN, OH, NO_2 , $-C(=NH)-NH_2$, $-C(=NH)-NH-OH$, $-C(=NH)-NH-O-(C_1-C_8)$ алкілу, $-(C=O)-O-(C_1-C_8)$ алкілу, $-O-(C=O)-(C_1-C_8)$ алкілу, -

(C=O)-(C₁-C₈)алкілу, -(C=O)-NH₂, -(C=O)-NH(C₁-C₈)алкілу, -(C=O)-N<[(C₁-C₈)алкіл]₂, -NH-(C=O)-(C₁-C₈)алкілу, -C(=NH)-NH₂, -C(=NH)-NH-OH, -C(=NH)-NH-O-(C₁-C₈)алкілу, -(C=O)-O-(C₁-C₈)алкілу, -O-(C=O)-(C₁-C₈)алкілу, -(C=O)-(C₁-C₈)алкілу, -(C=O)-NH₂, -(C=O)-NH(C₁-C₈)алкілу, -(C=O)-N<[(C₁-C₈)алкіл]₂, -NH-(C=O)-(C₁-C₈)алкілу, R³⁷ і R³⁸; і кожний R⁴⁷ незалежно вибраний з групи, яка складається з (C₃-C₁₀)циклоалкілу, (C₂-C₁₀)гетероциклілу, (C₆-C₁₀)арилу і (C₁-C₁₀)гетероарилу;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

2. Сполука за пунктом 1, в якій R³ є -NR¹⁵-C(=O)-R¹⁶; де R¹⁶ є (C₃-C₁₀)циклоалкілом, незаміщеним або заміщеним одним або двома замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з (C₁-C₈)алкілу, F, Cl, CN, OH, NH₂, CF₃, (C₂-C₁₀)гетероциклілу, (C₆-C₁₀)арилу і (C₁-C₁₀)гетероарилу; де вказаний (C₆-C₁₀)арильний замісник є незаміщеним або заміщеним одним-чотирма замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з (C₁-C₈)алкілу, F, Cl, Br, CN, OH і CF₃, і де вказаний (C₂-C₁₀)гетероциклільний замісник є незаміщеним або заміщеним одним або двома замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з (C₁-C₈)алкілу, -(C=O)-(C₁-C₈)алкілу, -(C=O)-O-(C₁-C₈)алкілу, -S-(C₁-C₈)алкілу, F, Br, OH і CF₃.

3. Сполука за пунктом 1, в якій R² є H або (C₁-C₈)алкілом, незаміщеним або заміщеним одним-чотирма замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з OH, -NH₂, (C₁-C₈)алкіл-NH-, [(C₁-C₈)алкіл]₂>N-, (C₂-C₁₀)гетероциклілу і (C₁-C₁₀)гетероарилу.

4. Сполука за пунктом 1, в якій X є =O.

5. Сполука за пунктом 1, в якій група -Y-Z- має формулу -N=CH-.

6. Сполука за пунктом 1, вибрана з групи, яка включає:

N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сд]індол-8-іл)-2-фенілацетамід;
2-циклогексил-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сд]індол-8-іл)-ацетамід;
N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сд]індол-8-іл)-4-фенілбутирамід;
N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сд]індол-8-іл)-3-фенілпропіонамід;
3-фтор-2-метил-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сд]індол-8-іл)-бензамід;
2-фтор-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сд]індол-8-іл)-3-трифторметилбензамід;
N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сд]індол-8-іл)-2-трифторметилбензамід;
(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сд]індол-8-іл)-амід (1R,2R)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти;
2-(3-хлорфеніл)-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сд]індол-8-іл)ацетамід;
N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сд]індол-8-іл)-4-тієн-2-ілбутанамід;

1-ацетил-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сд]індол-8-іл)піперидин-4-карбоксамід;

3-(2-метилфеніл)-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сд]індол-8-іл)пропанамід;
(2S)-2-аміно-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сд]індол-8-іл)-4-фенілбутирамід, сполука із трифтороцтовою кислотою;

(2R)-2-аміно-2-циклогексил-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сд]індол-8-іл)етанаміду трифторацетат;
(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сд]індол-8-іл)-амід (1R,2R)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти;

2-етилсульфаніл-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сд]індол-8-іл)-нікотинамід;
(6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сд]індол-8-іл)-амід (1R,2R)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти;

N-[2-(3-диметиламінометилфеніл)-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сд]індол-8-іл]-2-фтор-3-трифторметилбензамід;

6-оксо-2-феніл-N-(2-фенілциклопропіл)-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сд]індол-8-карбоксамід;

N-[1-(4-фторфеніл)етил]-6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сд]індол-8-карбоксамід;

[2-(3-диметиламінометилфеніл)-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сд]індол-8-іл]-амід (1R,2R)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти;

[2-(3-диметиламінометилфеніл)-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сд]індол-8-іл]-амід (сіль з хлорводневою кислотою) (1R,2R)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти;

3-{6-оксо-8-[(1R,2R)-2-фенілциклопропанкарбоніл]-аміно]-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сд]індол-2-іл}-бензиловий естер оцтової кислоти;

[2-(3-гідроксиметилфеніл)-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сд]індол-8-іл]-амід (1R,2R)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти;

(2R)-2-аміно-2-циклогексил-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сд]індол-8-іл)-ацетамід (сіль з хлорводневою кислотою);

N-[1-(4-гідроксифеніл)етил]-6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сд]індол-8-карбоксамід;

2,3-дифтор-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сд]індол-8-іл)-бензамід;
(6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сд]індол-8-іл)-амід (1R,2R)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти;

N-(4-фторбензил)-6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сд]індол-8-карбоксамід;

[2-(3-циклобутиламінометилфеніл)-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сд]індол-8-іл]-амід (сіль з хлорводневою кислотою) (1R,2R)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти;

[6-оксо-2-(3-піролідин-1-ілметилфеніл)-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сд]індол-8-іл]-амід (сіль з хлорводневою кислотою) (1R,2R)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти;

[6-оксо-2-(3-піролідин-1-ілметилфеніл)-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сд]індол-8-іл]-амід (сіль з хлорводневою кислотою) (1R,2R)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти;

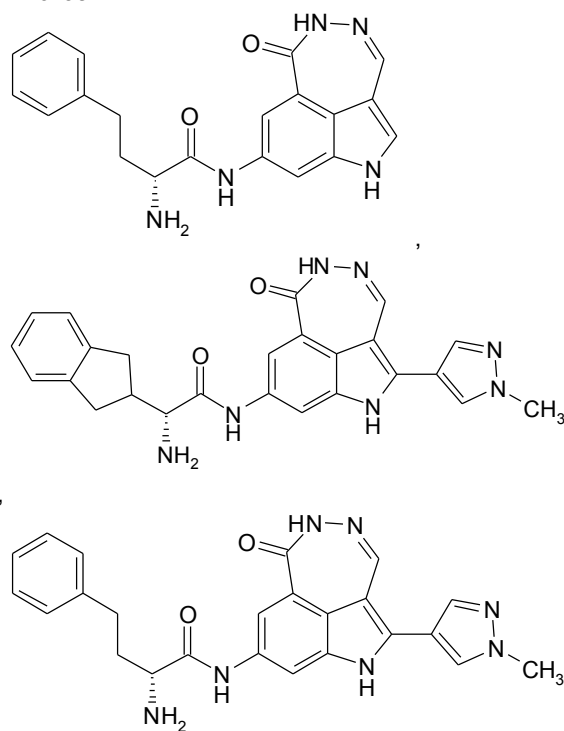
(1,2-транс)-N-[1-(2-гідроксietил)-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл]-2-фенілциклопропанкарбонксамід;
 (2-диметиламінометил-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл)-амід (1R,2R)-2-фенілциклопропанкарбонксаміди;
 [1-(2-аміноетил)-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл)-амід (1R,2R)-2-фенілциклопропанкарбонксаміди;
 [2-(3-морфолін-4-ілпроп-1-ініл)-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл)-амід (1R,2R)-2-фенілциклопропанкарбонксаміди;
 [6-оксо-2-(3-піролідін-1-ілпроп-1-ініл)-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл)-амід (1R,2R)-2-фенілциклопропанкарбонксаміди;
 [1-(2-аміноетил)-2-хлор-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл)-амід (1R,2R)-2-фенілциклопропанкарбонксаміди;
 [2-(1H-імідазол-2-іл)-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл)-амід (1R,2R)-2-фенілциклопропанкарбонксаміди;
 (2-ціано-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл)-амід (1R,2R)-2-фенілциклопропанкарбонксаміди;
 [2-(1H-імідазол-2-іл)-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл)-амід (1R,2R)-2-фенілциклопропанкарбонксаміди;
 або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват.
 7. Сполука за пунктом 1, вибрана з групи, яка включає:
 3-фтор-2-метил-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл)-бензамід;
 2-фтор-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл)-3-трифторметилбензамід;
 N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл)-4-тієн-2-ілбутанамід;
 (6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл)-амід (1R,2R)-2-фенілциклопропанкарбонксаміди;
 [2-(3-диметиламінометилфеніл)-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл)-амід (1R,2R)-2-фенілциклопропанкарбонксаміди;
 [2-(3-гідроксиметилфеніл)-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл)-амід (1R,2R)-2-фенілциклопропанкарбонксаміди;
 (2R)-2-аміно-2-циклогексил-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл)-ацетамід;
 (6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл)-амід (1R,2R)-2-фенілциклопропанкарбонксаміди;
 [2-(3-циклобутиламінометилфеніл)-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл)-амід (1R,2R)-2-фенілциклопропанкарбонксаміди;
 [6-оксо-2-(3-піролідін-1-ілметилфеніл)-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл)-амід (1R,2R)-2-фенілциклопропанкарбонксаміди;
 2-індан-2-іл-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл)-ацетамід;

(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл)-амід (1,2-транс)-2-(4-фторфеніл)-циклопропанкарбонксаміди;
 (2R)-2-аміно-3-(4-гідроксифеніл)-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл)пропанамід;
 метиловий естер (1R,2R)-6-оксо-8-[(2-фенілциклопропанкарбоніл)-аміно]-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-2-карбонксаміди;
 метиламід (1R,2R)-6-оксо-8-[(2-фенілциклопропанкарбоніл)-аміно]-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-2-карбонксаміди;
 (2-гідроксietил)-амід (1R,2R)-6-оксо-8-[(2-фенілциклопропанкарбоніл)-аміно]-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-2-карбонксаміди;
 (2-гідроксietил)-амід (1R,2R)-6-оксо-8-[(2-фенілциклопропанкарбоніл)-аміно]-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-2-карбонксаміди;
 (2R)-2-аміно-2-(4-гідроксифеніл)-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл)етанамід;
 (6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл)-амід (1,2-транс)-2-(4-гідроксифеніл)-циклопропанкарбонксаміди;
 (6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл)-амід (1,2-транс)-2-(4-гідроксифеніл)-циклопропанкарбонксаміди;
 (2-етил-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл)-амід (1R,2R)-2-фенілциклопропанкарбонксаміди;
 (2-етил-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл)-амід (1R,2R)-2-фенілциклопропанкарбонксаміди;
 2-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл)ацетамід;
 2-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл)ацетамід;
 [6-оксо-2-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл)-амід (1R,2R)-2-фенілциклопропанкарбонксаміди;
 (1R,2R)-N-(6-оксо-2-піридин-4-іл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл)-2-фенілциклопропанкарбонксаміди;
 (1R,2R)-N-(6-оксо-2-піридин-3-іл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл)-2-фенілциклопропанкарбонксаміди;
 [2-(3-диметиламінопроп-1-ініл)-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл)-амід (1R,2R)-2-фенілциклопропанкарбонксаміди;
 [2-(3-диметиламінопропеніл)-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл)-амід (1R,2R)-2-фенілциклопропанкарбонксаміди;
 [2-(3-метиламінопроп-1-ініл)-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл)-амід (1R,2R)-2-фенілциклопропанкарбонксаміди;
 (2R)-2-аміно-2-циклогексил-N-[2-(3-метиламінопроп-1-ініл)-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл)-ацетамід;
 (2-гідроксиметил-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2-сd]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл)-амід (1R,2R)-2-фенілциклопропанкарбонксаміди;

[6-оксо-2-(3-піролідин-1-ілпроп-1-ініл)-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл]-амід (1R,2R)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти;
 [2-(1H-імідазол-2-іл)-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл]-амід (1R,2R)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти;
 (2-ціано-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл)-амід (1R,2R)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти і
 (2R)-2-аміно-2-(4-гідроксифеніл)-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл)етанаміду гідрохлорид;
 або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват.
 8. Сполука за пунктом 1, вибрана з групи, яка включає:
 2-фтор-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл)-3-трифторметилбензамід;
 N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл)-4-тієн-2-ілбутанамід;
 N-[2-(3-диметиламінометилфеніл)-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл]-2-фтор-3-трифторметилбензамід;
 (2R)-2-аміно-2-циклогексил-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл)-ацетамід (гідрохлорид);
 (6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл)-амід (1R,2R)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти;
 (2-диметиламіноетил)-амід (1R,2R)-6-оксо-8-[(2-фенілциклопропанкарбоніл)-аміно]-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-2-карбонової кислоти;
 (2R)-2-аміно-2-(4-гідроксифеніл)-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл)етанаміду гідрохлорид;
 (6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1-[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл)-амід (1,2-транс)-2-(4-гідроксифеніл)-циклопропанкарбонової кислоти і
 (2-етил-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл)-амід (1R,2R)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти
 або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват.
 9. Сполука за пунктом 1, вибрана з групи, яка включає:

2-фтор-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл)-3-трифторметилбензамід;
 N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл)-2-фтор-3-трифторметилбензамід;
 N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл)-4-тієн-2-ілбутанамід;
 N-[2-(3-диметиламінометилфеніл)-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл]-2-фтор-3-трифторметилбензамід;
 (2R)-2-аміно-2-циклогексил-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл)-ацетамід (гідрохлорид);
 (6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл)-амід (1R,2R)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти;
 (2-диметиламіноетил)-амід (1R,2R)-6-оксо-8-[(2-фенілциклопропанкарбоніл)-аміно]-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-2-карбонової кислоти;
 (2R)-2-аміно-2-(4-гідроксифеніл)-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл)етанаміду гідрохлорид;
 (6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1-[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл)-амід (1,2-транс)-2-(4-гідроксифеніл)-циклопропанкарбонової кислоти і
 (2-етил-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл)-амід (1R,2R)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти
 або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват.

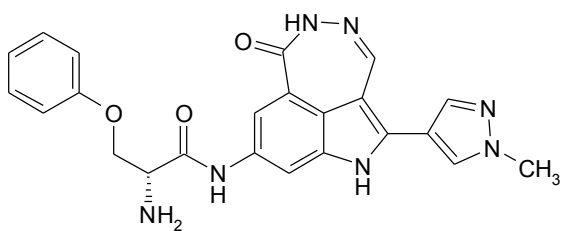
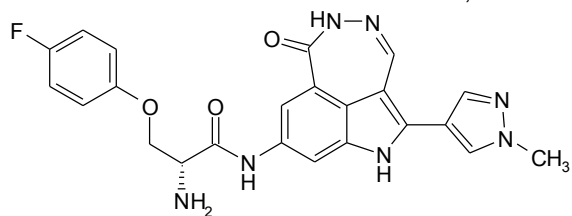
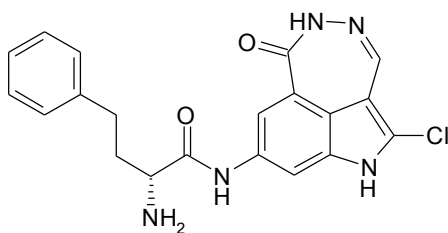
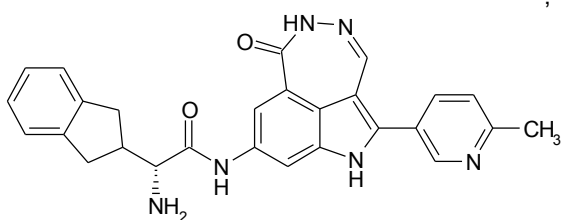
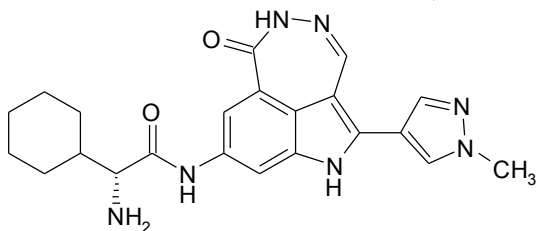
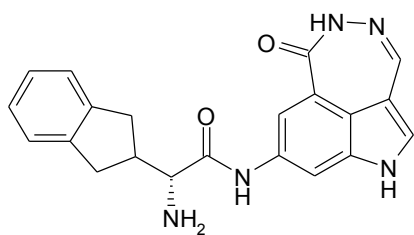
10. Сполука за пунктом 1, вибрана з групи, яка включає:



13

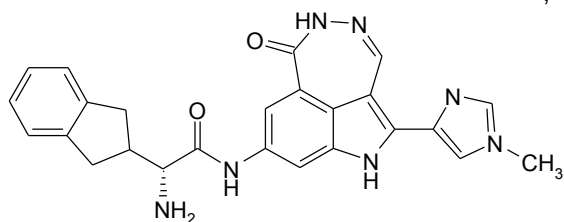
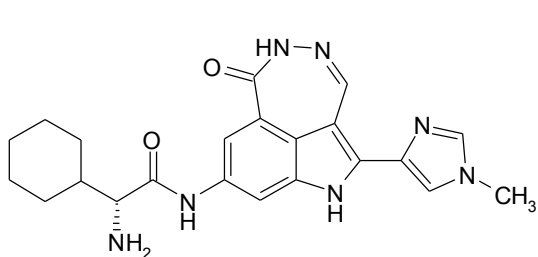
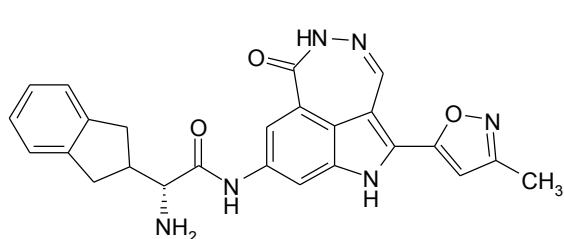
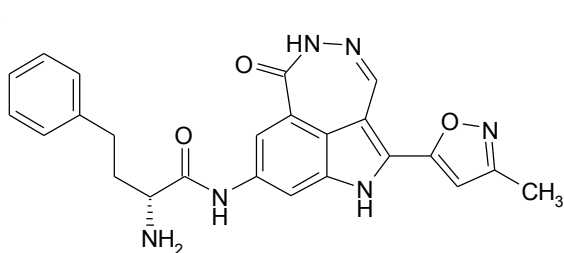
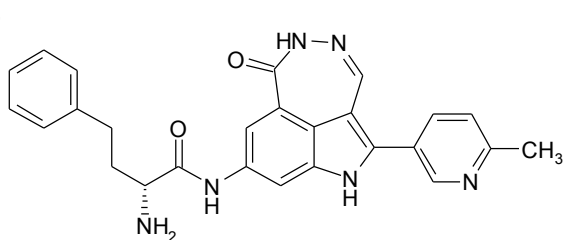
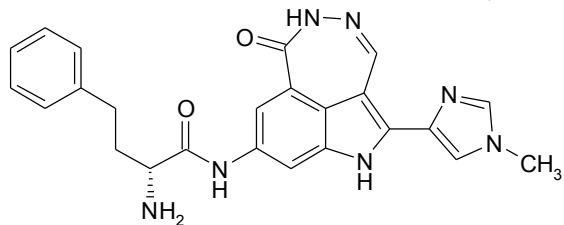
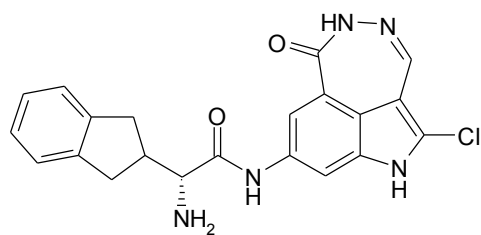
80733

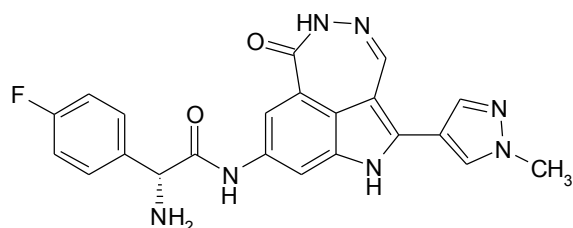
14



або її фармацевтично прийнятна сіль.

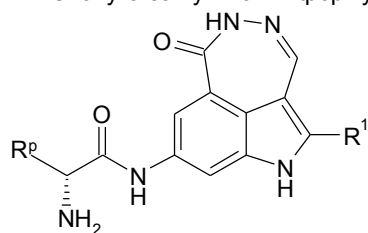
11. Сполука за пунктом 1, вибрана з групи, яка включає:





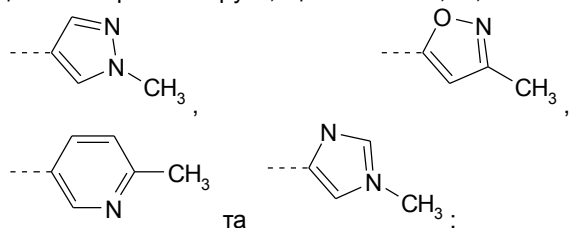
, або її фармацевтично прийнятна сіль.

12. Сполука за пунктом 1 формули I(a)



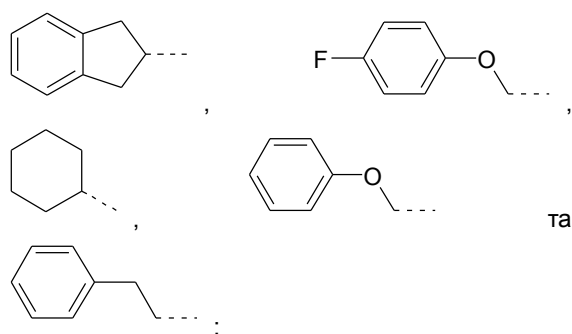
, I(a)

де R^1 вибирають з групи, що включає H, Cl,



та

R^p вибирають з групи, що включає



та

де "----" вказує точку приєднання;
або її фармацевтично прийнятна сіль.

13. Фармацевтична композиція, яка містить:

- (а) ефективну кількість СНК-1-інгібуючого агента, який є сполукою за пунктом 1 або її фармацевтично прийнятною сіллю;
- (б) фармацевтично прийнятний носій для вказаного СНК-1-інгібуючого агента.

14. Композиція, що містить сполуку за пунктом 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, або сольват і антинеопластичний агент у вигляді комбінованої рецептури для одночасного, окремого або послідовного застосування при лікуванні неоплазми.

15. Застосування сполуки за пунктом 1 або її фармацевтично прийнятної солі, або сольвату у комбінації із антинеопластичним агентом або терапевтичним опроміненням, що має антинеопластичну дію, для лікування неоплазми у ссавця.

16. Застосування сполуки за пунктом 1 або її фармацевтично прийнятної солі, або сольвату для лікування стану, який можна лікувати шляхом інгібування протеїнкіназ у ссавця, включаючи людину.

Цей винахід стосується нових трициклічних сполук формули I, які інгібують протеїнкінази, переважно СНК-1. Винахід також стосується фармацевтичних композицій, які містять такі сполуки, а також способів лікування стану, який можна лікувати шляхом інгібування протеїнкіназ, переважно СНК-1, у ссавців шляхом введення ефективної кількості таких сполук у поєднанні із антинеопластичним агентом, разом із радіаційною терапією, або як окремого агента.

Цикл еукаріотичних клітин має точно відрегульовану послідовність фаз: пресинтетична фаза (G_1), синтезування ДНК (S), постсинтетична фаза (G_2) і мітоз (M). G_1 , S і G_2 складають інтерфазу. У фазі G_1 клітини, біосинтетичні процеси в якій були уповільнені під час мітозу, активізується біосинтез РНК і протеїну. S фаза починається з синтезування ДНК і закінчується повною реплікацією ДНК ядра. Потім клітина входить в G_2 фазу, в якій знову проходить

синтезування РНК і протеїну. Після G_2 фази, клітини входять в M фазу, яка починається діленням ядра і закінчується повним розділенням цитоплазми у дві дочірні клітини. Це є точкою з якої починається інтерфаза нових клітин. Клітини, які не діляться, знаходять у фазі G_0 , проміжку часу після мітозу і перед синтезом ДНК.

Ензимами контрольної точки, такі як серин/треонін протеїнкіназа, називають кіназою контрольної точки 1 (СНК-1 або p56СНК-1), відповідальні за дотриманням послідовності і точності подій у клітинному циклі. СНК-1 перетворює сигнали від сенсорного комплексу пошкодження ДНК до інгібування активації Cdc2-циклін В комплексу, який промотує входження в стан мітозу [Science, 277, 1501-1505 (1997); Science, 277, 1497-1501 (1997)]. В еукаріотах, Cdc2 відома як Cdk1 (циклінзалежна кіназа 1). СНК-1 регулює Cdc25, фосфатазу подвійної специфічності, яка активує Cdc2. Таким чином,

CHK-1 виступає прямою ланкою між G_2 фазою і негативною регуляцією Cdc2.

Здорові клітини мають як G_1 , так і G_2 фази і пов'язані з ними процеси регенерації для забезпечення життєздатності після лікування пошкодження ДНК (хіміотерапією і/або опроміненням). А ракові клітини спираються лише на G_2 фазу і пов'язані з нею процеси регенерації для забезпечення життєздатності і продовження реплікації. Пропущення фази G_2 не буде дозволяти раковим клітинам відстрочувати фазу мітозу після пошкодження ДНК. Було виявлено, що інактивація CHK-1 перешкоджає пропуску G_2 фази, індукованому пошкодженням ДНК, яке викликане або протираковими агентами або ендогенним пошкодженням ДНК. Окрім того, внаслідок інактивації CHK-1 відбувається бажане знищення одержаних ненормальних відносно фази клітин із ушкодженою ДНК [Cell, 91, 865-867 (1997); Science, 277, 1450-1451 (1997); Nature, 363, 368-371 (1993); Molec. Biol. Cell, 5, 147-160 (1994)]. Тому існує необхідність у низькомолекулярних інгібіторах CHK-1 для уникнення переходу до фази G_2 через G_1 фазу і для ефективного видалення єдиної системи фазового контролю, яка притаманна багатьом видам раку. При введенні під час процедури пошкодження ДНК, такої як введення антинеопластичних агентів із застосуванням хіміотерапії, радіаційної терапії, імунотерапії і антиангіогенної терапії, інгібітор CHK-1 може сенсibilізувати ракові клітини, таким чином ініціюючи опосередкований пошкодженням апоптоз. Таким чином існує необхідність у комбінованій терапії із застосуванням інгібітору CHK-1 під час процедури пошкодження ДНК.

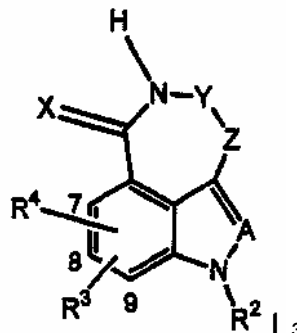
Через те, що протеїнкінази є всюди і пов'язані одна з одною, селективне модулювання однієї кінази, такої як CHK-1, або родини кіназ може бути нерезультативним при лікуванні. Тому існує необхідність у низькомолекулярних інгібіторах для здійснення впливу на одну або більшу кількість цільових протеїнкіназ, інгібування яких в цілому може зумовити бажаний терапевтичний ефект. Хоча селективність відносно кіназ і її зв'язок із загальною токсичністю є важливим, терапевтична ефективність може досягатись внаслідок інгібування більше, ніж одної протеїнкінази. Хімічні основні структури, які можна придатно приєднати до цільових протеїнкіназ для пов'язання селективності і дієвості, є цінним засобом при винайденні лікарських засобів і наукових досліджень. Тому існує необхідність у такій основній структурі у якості інгібітора однієї або більшої кількості протеїнкіназ. При введенні як окремого агента або як допоміжної терапії, інгібітори протеїнкінази, такі як інгібітори CHK-1, за цим винаходом можуть стати корисними при лікуванні багатьох людських захворювань, таких як рак.

Деякі інгібітори CHK-1 були запропоновані для протиракової терапії [Див. Sanchez, Y. et.al. (1997) Science 277: 1497-1501 і Flaggs, G. et. al. (1997) Current Biology 7: 977-986; Патенти США №№ 6 413755, 6 383 744 і 6 211 164; і міжнародні

публікації №№ WO 01/16306, WO 01/21771, WO 00/16781 і WO 02/070494].

Предметом цього винаходу є одержання сполук, які інгібують активність одної або декількох протеїнкіназ, таких як CHK-1.

В цілому, винахід стосується інгібітора протеїнкінази, переважно інгібітора CHK-1, трициклічних сполук Формули I:



в якій:

X є =O або =S; A є =CR¹- або =N-;

Група -Y-Z- має формулу -O-CH₂- або -N=CH-;

R¹ є:

(a) (C₁-C₈)алкілом;

(b) -C(=O)-R⁵;

(c) -C(=O)-NR⁶R⁷; або

(d) R³⁵, або R³⁶, (C₂-C₈)алкенілом, або (C₂-C₈)алкінілом {де кожний (C₂-C₈)алкеніл або (C₂-C₈)алкініл є незаміщеним, або заміщеним одним-чотирма замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з F, Cl, OH, -NH₂, R⁴⁰, і R⁴²};

R² є

(a) H, OH, або (C₁-C₈)алкілом;

(b) -C(=O)-R⁸;

(c) -(C=S)-R⁹ або -(C=S)-NR¹⁰R¹¹; або (d) R³⁸ або R³⁹;

R³ є

(a) (C₁-C₈)алкілом;

(b) -C(=O)-R¹²;

(c) -C(=O)-NR¹³R¹⁴;

(d) -NR¹⁵-C(=O)-R¹⁶;

(e) -NR¹⁷-SO₂R¹⁸;

(f) -NR¹⁹-SO_n-NR²⁰R²¹ {де n є 1 або 2};

(g) -NR²²-(C=S)-R²³ або -NR²²-(C=S)-NR²³R²⁴;

(h) R³⁶, (C₂-C₈)алкенілом, або (C₂-C₈)алкінілом {де кожний із вказаних R³, (C₂-C₈)алкеніл або (C₂-C₈)алкініл, є незаміщеним, або заміщеним одним-чотирма замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з -(C=O)-O-(C₁-C₈)алкілу, -O-(C=O)-(C₁-C₈)алкілу, -(C≡)-O-(C₁-C₈)алкілу, R⁴⁰, R⁴¹, і R⁴²};

(i) R³⁷, -NH₂, -NH((C₂-C₈)алкеніл), -NH((C₁-C₈)алкініл), -N((C₁-C₈)алкіл)((C₂-C₈)алкеніл), або -N((C₁-C₈)алкіл)((C₂-C₈)алкініл) {де кожний із вказаних R²⁶, (C₂-C₈)алкеніл або (C₂-C₈)алкініл, є незаміщеним, або заміщеним одним-чотирма замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з R⁴⁰, R⁴¹ і R⁴²}; або

(j) R³⁸;

R⁴ вибраний з групи, яка включає H, F, Br, Cl, і (C₁-C₈)алкіл;

R⁵ вибраний з групи, яка включає H, (C₁-C₈)алкіл, (C₁-C₈)алкіл-O- і R;

Кожний з R^6 і R^7 незалежно вибраний з групи, яка складається з H, (C₁-C₈)алкілу і R^{36} ;

R^8 вибраний з групи, яка включає (C₁-C₈)алкіл, (C₂-C₈)алкеніл, (C₂-C₈)алкініл, -NH₂, R^{36} , і R^{37} ;

Кожний з R^9 , R^{10} і R^{11} незалежно вибраний з групи, яка складається з H, (C₁-C₈)алкілу і R^{36} ;

R^{12} вибраний з групи, яка включає H, OH, (C₁-C₈)алкіл, (C₁-C₈)алкіл-О- і R^{36} ;

R^{13} є N або (C₁-C₈)алкілом;

R^{14} вибраний з групи, яка включає H, (C₁-C₈)алкіл, -CH₂-(C=O)-O-(C₁-C₈)алкіл і R^{36} ;

R^{15} є N або (C₁-C₈)алкілом;

R^{16} вибраний з групи, яка включає H, (C₁-C₈)алкіл, (C₂-C₈)алкеніл, (C₂-C₈)алкініл, -NH₂, R^{36} і R^{37} ;

де кожний R^{15} і R^{16} (C₂-C₈)алкеніл або (C₁-C₈)алкініл є незаміщеним, або заміщеним одним-чотирма замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з R^{40} , R^{41} і R^{42} ;

R^{17} вибраний з групи, яка включає H, (C₁-C₈)алкіл і R^{36} ;

R^{18} є (C₁-C₈)алкілом або R^{36} ;

R^{19} , R^{20} і R^{21} незалежно вибрані з групи, яка складається з H, (C₁-C₈)алкілу і R^{36} ;

R^{22} , R^{23} і R^{24} незалежно вибрані з групи, яка складається з H, (C₁-C₈)алкілу і R^{36} ;

R^{25} є N або (C₁-C₈)алкілом;

R^{26} вибраний з групи, яка включає -C(=O)-O-C(CH₃)₃, (C₁-C₈)алкіл, (C₃-C₁₀)циклоалкіл, (C₂-C₁₀)гетероцикліл, (C₆-C₁₀)арил і (C₁-C₁₀)гетероарил;

або R^{25} і R^{26} можуть необов'язково бути взяті разом з азотом до якого вони приєднані з утворенням 5-8-членного гетероарильного або гетероциклільного кільця;

R^{27} вибраний з групи, яка включає (C₁-C₈)алкіл, (C₃-C₁₀)циклоалкіл, (C₂-C₁₀)гетероцикліл, (C₆-C₁₀)арил, і (C₁-C₁₀)гетероарил;

R^{28} вибраний з групи, яка включає (C₁-C₈)алкіл, (C₃-C₁₀)циклоалкіл, (C₂-C₁₀)гетероцикліл, (C₆-C₁₀)арил, і (C₁-C₁₀)гетероарил;

R^{29} є N або (C₁-C₈)алкілом;

R^{30} є (C₁-C₈)алкілом, (C₁-C₁₀)циклоалкілом, (C₂-C₁₀)гетероциклілом, (C₆-C₁₀)арилом, або (C₁-C₁₀)гетероарилом;

або R^{29} і R^{30} можуть необов'язково бути взяті разом з азотом, до якого вони приєднані, з утворенням 5-8-членного гетероарильного або гетероциклільного кільця;

R^{31} є N або (C₁-C₈)алкілом;

R^{32} незалежно вибраний з групи, яка складається з (C₁-C₈)алкілу, (C₃-C₁₀)циклоалкілу, (C₂-C₁₀)гетероциклілу, (C₆-C₁₀)арилу і (C₁-C₁₀)гетероарилу;

або R^{31} і R^{32} можуть необов'язково бути взяті разом з азотом, до якого вони приєднані з утворенням 5-8-членного гетероарильного або гетероциклільного кільця;

R^{33} є (C₁-C₈)алкілом, (C₃-C₁₀)циклоалкілом, (C₂-C₁₀)гетероциклілом, (C₆-C₁₀)арилом, або (C₁-C₁₀)гетероарилом;

R^{34} є (C₁-C₈)алкілом, (C₃-C₁₀)циклоалкілом, (C₂-C₁₀)гетероциклілом, (C₆-C₁₀)арилом, або (C₁-C₁₀)гетероарилом;

Кожний R^{35} незалежно вибраний з групи, яка складається з H, F, Cl, Br, I, CN, OH, NO₂, -NH₂, -NH-C(=O)-O-C(CH₃)₃ і CF₃;

Кожний R^{36} незалежно вибраний з групи, яка складається з (C₃-C₁₀)циклоалкілу, (C₂-C₁₀)гетероциклілу, (C₆-C₁₀)арилу і (C₁-C₁₀)гетероарилу;

Кожний R^{37} незалежно вибраний з групи, яка складається з:

(a) -NR²⁵R²⁶; і

(b) R²⁷-O-;

R^{38} є R²⁸-SO_n-; де n є 0,1, або 2, якщо -SO_n- зв'язаний із R²⁸ через R²⁸ атом вуглецю, або де n є 1 або 2, якщо -SO_n- зв'язаний із R²⁸ через атом азоту R²⁸ кільця;

R^{39} є R²⁹R³¹N-SO_n-; де n є 1 або 2;

де кожний (C₁-C₈)алкіл, де б він не з'являвся у будь-яких із вказаних R¹(a)-(d), R²(a)-(d), R³(a)-(j), R⁴, R³⁷, R³⁸, або R³⁹, є незаміщеним, або заміщеним одним-чотирма замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з (C₂-C₈)алкенілу, R⁴⁰, R⁴¹ і R⁴²;

де кожний (C₃-C₁₀)циклоалкіл, (C₂-C₁₀)гетероцикліл, (C₆-C₁₀)арил, або (C₁-C₁₀)гетероарил, де б він не з'являвся у вказаних R³⁶, R³⁷, R³⁸, або R³⁹, є, незалежно, незаміщеним, або заміщеним одним-чотирма замісниками, незалежно вибраними з R⁴⁰;

R⁴⁰ вибраний з групи, яка включає (C₁-C₈)алкіл, R⁴¹, R⁴² і R⁴³;

Кожний R⁴¹ незалежно вибраний з групи, яка складається з F, Cl, Br, I, CN, OH, NO₂, -NH₂, -NH-C(=O)-O-C(CH₃)₃, COOH, -C(=O) (C₁-C₈)алкілу, -C(=O)-O-(C₁-C₈)алкілу, -NH-SO₂-(C₁-C₈)алкілу, -NH-SO₂-(C₆-C₁₀)арилу і CF₃;

Кожний R⁴² незалежно вибраний з групи, яка складається з (C₃-C₁₀)циклоалкілу, (C₂-C₁₀)гетероциклілу, (C₆-C₁₀)арилу і (C₁-C₁₀)гетероарилу;

Кожний R⁴³ незалежно вибраний з групи, яка складається з:

(a) -NR³¹R³²;

(b) R³³-O-; і

(c) R³⁴-SO_n-; де n є 0,1, або 2, якщо -SO_n- зв'язаний із R³⁴ через R³⁴ атом вуглецю, або де n є 1 або 2, якщо -SO_n- зв'язаний із R³⁴ через атом азоту R³⁴ кільця;

де кожний (C₁-C₈)алкіл, де б він не з'являвся у будь-якому R⁴⁰ є, незалежно, незаміщеним, або заміщеним одним-чотирма замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з R⁴⁴ і R⁴⁵;

де кожний (C₃-C₁₀)циклоалкіл, (C₂-C₁₀)гетероцикліл, (C₆-C₁₀)арил, або (C₁-C₁₀)гетероарил, де б він не з'являвся у будь-яких із вказаних R⁴² або R⁴³, є, незалежно, незаміщеним або заміщеним одним-чотирма замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з R⁴⁷, вибраного з групи, яка включає (C₁-C₈)алкіл, R⁴⁴ і R⁴⁵;

Кожний R⁴⁴ незалежно вибраний з групи, яка складається з F, Cl, Br, I, CN, OH, NO₂, -NH₂, -CF₃, -C(=NH)-NH₂, -C(=NH)-NH-OH, -C(=NH)-NH-O-(C₁-C₈)алкілу, -(O)O-(C₁-C₈)алкілу, -O-(O)O-(C₁-C₈)алкілу, -(C=O)-(C₁-C₈)алкілу, -(C=O)-NH₂, -

(C=O)-NH(C₁-C₈)алкілу, -(C=O)-N<[(C₁-C₈)алкіл]₂, -NH-(C=O)-(C₁-C₈)алкілу, R³⁷ і R³⁸;

Кожний R⁴⁵ незалежно вибраний з групи, яка складається з (C₃-C₁₀)циклоалкілу, (C₂-C₁₀)гетероциклілу, (C₆-C₁₀)арилу і (C₁-C₁₀)гетероарилу;

де кожний (C₁-C₈)алкіл, де б він не з'являвся у будь-яких із вказаних R⁴⁴ або R⁴⁵, є, незалежно, незаміщеним, або заміщеним одним-чотирма замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з R⁴⁶ і R⁴⁷;

де кожний (C₃-C₁₀)циклоалкіл, (C₁-C₈)гетероцикліл, (C₆-C₁₀)арил, або (C₁-C₁₀)гетероарил, де б він не з'являвся у будь-яких із вказаних R⁴³ або R⁴⁴, є, незалежно, незаміщеним, або заміщеним одним-чотирма замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з (C₁-C₈)алкілу, R⁴⁶ і R⁴⁷;

Кожний R⁴⁶ незалежно вибраний з групи, яка складається з F, Cl, Br, I, CN, OH, NO₂, -C(=NH)-NH₂, -C(=NH)-NH-OH, -C(=NH)-NH-O-(C₁-C₈)алкілу, (C=O)-O-(C₁-C₈)алкілу, -O-(C=O)-(C₁-C₈)алкілу, -(C=O)-(C₁-C₈)алкілу, -(C=O)-NH₂, -(C=O)-NH(C₁-C₈)алкілу, -(C=O)-N<[(C₁-C₈)алкіл]₂, -NH-(C=O)-(C₁-C₈)алкілу, -C(=NH)-NH₂, -C(=NH)-NH-OH, -C(=NH)-NH-O-(C₁-C₈)алкілу, -(C=O)-O-(C₁-C₈)алкілу, -O-(C=O)-(C₁-C₈)алкілу, -(C=O)-(C₁-C₈)алкілу, -(C=O)-NH₂, -(C=O)-NH(C₁-C₈)алкілу, -(C=O)-N<[(C₁-C₈)алкіл]₂, NH-(C=O)-(C₁-C₈)алкілу, R³⁷ і R³⁸; і

Кожний R⁴⁷ незалежно вибраний з групи, яка складається з (C₃-C₁₀)циклоалкілу; (C₂-C₁₀)гетероциклілу, (C₆-C₁₀)арилу і (C₁-C₁₀)гетероарилу;

або їх фармацевтично прийнятних солей.

Винахід також стосується фоармацевтично прийнятних проліків, фармацевтично активних метаболітів і фармацевтично прийнятних солей сполук Формули I. Фармацевтично активні солі таких активних метаболітів також включені до цього винаходу. Також описані переважні способи одержання сполук Формули I.

Сполуки за цим винаходом включають всі стереоізомери (наприклад, цис і транс ізомери) і всі оптичні ізомери сполук Формули I (наприклад, R і S енантіомери), а також рацемічні, діастереомерні і інші суміші таких ізомерів.

Сполуки за цим винаходом можуть також існувати у різних таутомерних формах. Цей винахід стосується всіх таутомерів Формули I.

Сполуки за цим винаходом можуть мати олефіно-подібні подвійні зв'язки. При наявності таких зв'язків сполуки за винаходом існують як в цис, так і в транс конфігураціях, а також як їх суміші.

В одному втіленні, винахід стосується сполук Формули I, де R³ є (C₁-C₈)алкілом, заміщеним одним-чотирма замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з F, OH, -NH₂, (C₁-C₈)алкіл-NH-, (C₃-C₁₀)циклоалкілу, (C₁-C₁₀)гетероциклілу, (C₆-C₁₀)арилу і (C₆-C₁₀)гетероарилу.

В іншому втіленні, винахід стосується сполук Формули I, де R³ вибраний з групи, яка включає (C₂-C₈)алкеніл, (C₂-C₈)алкініл, (C₃-C₆)циклоалкіл, (C₂-C₁₀)гетероцикліл, феніл і (C₁-C₁₀)гетероарил;

де кожний (C₂-C₈)алкеніл або (C₂-C₈)алкініл є незаміщеним, або заміщеним одним - трьома замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з F, OH, -NH₂, (C₁-C₈)алкіл-NH-, [(C₁-C₈)алкіл]₂>N-, (C₃-C₁₀)циклоалкілу, (C₂-C₁₀)гетероциклілу, (C₆-C₁₀)арилу і (C₁-C₁₀)гетероарилу; і де кожний (C₃-C₆)циклоалкіл, (C₂-C₁₀)гетероцикліл, феніл, або (C₁-C₁₀)гетероарил є незаміщеним, або заміщеним одним-чотирма замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з (C₁-C₈)алкілу, F, OH, -NH₂, (C₁-C₈)алкіл-NH-, [(C₁-C₈)алкіл]₂>N-, (C₃-C₁₀)циклоалкілу, (C₂-C₁₀)гетероциклілу, (C₆-C₁₀)арилу і (C₁-C₁₀)гетероарилу.

У переважному втіленні, винахід стосується сполук Формули I, де R³ є -C(=O)-NR¹³R¹⁴ {де R¹³ є N або (C₁-C₈)алкілом}, в якій вказаний R¹³ (C₁-C₄)алкіл є незаміщеним, або заміщеним одним - чотирма замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з F, OH, -NH₂, R⁴¹ і R⁴², де кожний із вказаних R³⁶ є незаміщеним, або заміщеним одним або двома замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з (C₆-C₁₀)арилу, (C₁-C₁₀)гетероарилу, (C₂-C₁₀)гетероциклілу, (C₁-C₈)алкіл-NH- і [(C₁-C₈)алкіл]₂>N-; і де кожний (C₆-C₁₀)арильний замісник є незаміщеним, або заміщеним одним - трьома замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з (C₁-C₈)алкілу, F, Cl, -CF₃ і OH.

В іншому втіленні, винахід стосується сполук Формули I, де R¹⁵ є (C₁-C₈)алкілом, незаміщеним, або заміщеним одним-чотирма замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з OH, CN, -NH₂, (C₁-C₈)алкіл-NH-, [(C₁-C₈)алкіл]₂>N-, [(C₁-C₈)алкіл][(C₃-C₁₀)циклоалкіл]>N-, (C₃-C₁₀)циклоалкілу, (C₂-C₁₀)гетероциклілу, (C₆-C₁₀)арилу і (C₁-C₁₀)гетероарилу; де вказаний (C₆-C₁₀)арильний замісник є незаміщеним, або заміщеним одним-чотирма замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з (C₁-C₈)алкілу, F, Cl, Br, CN, OH і CF₃; і де вказаний (C₂-C₁₀)гетероциклільний замісник є незаміщеним, або заміщеним одним або двома замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з (C₁-C₈)алкілу, -(C=O)-(C₁-C₈)алкілу, -(C=O)-O-(C₁-C₈)алкілу, -S-(C₁-C₈)алкілу, F, Br, OH і CF₃.

В іншому втіленні, винахід стосується сполук Формули I, де R³ є -NR¹⁵-C(=O)-R¹⁶; де R¹⁶ є (C₂-C₈)алкенілом, незаміщеним, або заміщеним одним-чотирма замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з (C₃-C₁₀)циклоалкілу, (C₂-C₁₀)гетероциклілу, (C₆-C₁₀)арилу і (C₁-C₈)гетероарилу; де вказаний (C₆-C₁₀)арильний замісник є незаміщеним, або заміщеним одним-чотирма замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з (C₁-C₈)алкілу, F, Cl, Br, CN, OH і CF₃; і де вказаний (C₂-C₁₀)гетероциклільний замісник є незаміщеним, або заміщеним одним або двома замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з (C₁-C₈)алкілу, -(C=O)-(C₁-C₈)алкілу, -(C=O)-O-(C₁-C₈)алкілу, -S-(C₁-C₈)алкілу, F, Br, OH і CF₃.

У переважному втіленні, винахід стосується сполук Формули I, де R^3 є $-NR^{15}-C(=O)-R^{16}$, де R^{16} є (C_1-C_{10}) гетероарилом, незаміщеним, або заміщеним одним або двома замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з (C_1-C_8) алкілу, $-(C=O)-(C_1-C_8)$ алкілу, $-S-(C_1-C_8)$ алкілу, F, Cl, CN, OH, і CF_3 . Більш переважно R^{16} (C_1-C_{10}) гетероарил є піридинілом.

В іншому переважному втіленні, винахід стосується сполук Формули I, де R^3 є $-NR^{15}-C(=O)-R^{16}$; де R^{16} є (C_3-C_{10}) циклоалкілом, незаміщеним, або заміщеним одним або двома замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з (C_1-C_8) алкілу, F, Cl, CN, OH, NH_2 , CF_3 , (C_2-C_{10}) гетероциклілу, (C_6-C_{10}) арилу і (C_1-C_{10}) гетероарилу; де вказаний (C_6-C_{10}) арильний замісник є незаміщеним, або заміщеним одним-чотирма замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з (C_1-C_8) алкілу, F, Cl, Br, CN, OH і CF_3 ; і де вказаний (C_1-C_{10}) гетероциклільний замісник є незаміщеним, або заміщеним одним або двома замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з (C_1-C_8) алкілу, $-(C\equiv C)-(C_1-C_8)$ алкілу, $-(C\equiv C)-O-(C_1-C_8)$ алкілу, $S-(C_1-C_8)$ алкілу, F, Br, OH і CF_3 . Більш переважно, вказаний R^{16} (C_3-C_{10}) циклоалкіл вибраний з групи, яка включає циклопропіл і циклогексил. Більш переважно вказані (C_6-C_{10}) арильні замісники є незаміщеними.

В іншому переважному втіленні, винахід стосується сполук Формули I, де R^3 є $-NR^{15}-C(=O)-R^{16}$; де R^{16} є (C_2-C_{10}) гетероциклілом, незаміщеним, або заміщеним одним-чотирма замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з (C_1-C_8) алкілу, $-(C\equiv C)-(C_1-C_8)$ алкілу, $-(C\equiv C)-O-(C_1-C_8)$ алкілу, F, Cl, CN, OH, і CF_3 . Більш переважно, вказаний R^{16} (C_2-C_{10}) гетероцикліл вибраний з групи, яка включає піперазиніл, піперидиніл, піролідиніл, піролідиноніл, тіадіазоліл, тетрагідроізохінолініл, тетрагідронафталініл і інданіл.

В іншому переважному втіленні, винахід стосується сполук Формули I, де R^3 є $-NR^{15}-C(=O)-R^{16}$; де R^{16} є фенілом, незаміщеним, або заміщеним одним - трьома замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з (C_1-C_8) алкілу, (C_1-C_8) алкіл-О-, F, Cl, Br, CN, OH і CF_3 .

В іншому втіленні, винахід стосується сполук Формули I, де R^1 є (C_1-C_8) алкілом, заміщеним одним або двома замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з F, Cl, -OH, $-NH_2$, (C_1-C_8) алкіл-NH-, $[(C_1-C_8)$ алкіл] $_2$ N-, і (C_1-C_8) алкіл-О-; де кожний (C_1-C_8) алкільний замісник, де б він не з'являвся, є, незалежно, незаміщеним, або заміщеним одним - трьома замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з $-NH_2$, (C_1-C_8) алкіл-NH-, $[(C_1-C_8)$ алкіл] $_2$ N-, $-O-(C=O)-(C_1-C_8)$ алкілу, (C_2-C_{10}) гетероциклілу, (C_6-C_{10}) арилу і (C_1-C_{10}) гетероарилу.

В іншому втіленні, винахід стосується сполук Формули I, де R^1 є незаміщеним (C_1-C_8) алкілом; таким як метил або етил.

В іншому втіленні, винахід стосується сполук Формули I, де R^1 є (C_2-C_8) алкенілом або $(C_1-$

$C_8)$ алкінілом; де кожний (C_2-C_8) алкеніл або (C_2-C_8) алкініл є незаміщеним або заміщеним одним або двома замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з $-NH_2$, (C_1-C_8) алкіл-NH-, $[(C_1-C_8)$ алкіл] $_2$ N-, (C_2-C_{10}) гетероциклілу і (C_2-C_{10}) гетероарилу; де кожний (C_1-C_{10}) алкільний замісник, де б він не з'являвся, є, незалежно, незаміщеним, або заміщеним одним - трьома замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з $-NH_2$, (C_1-C_8) алкіл-NH-, $[(C_1-C_8)$ алкіл] $_2$ N-, $-O-(C=O)-(C_1-C_8)$ алкілу, (C_2-C_{10}) гетероциклілу, (C_6-C_{10}) арилу і (C_1-C_{10}) гетероарилу.

В іншому переважному втіленні, винахід стосується сполук Формули I, де R^1 є R^{36} , вибраним з групи, яка включає H, Cl і Br.

В іншому втіленні, винахід стосується сполук Формули I, де R^1 вибраний з групи, яка включає (C_3-C_6) циклоалкіл, (C_2-C_{10}) гетероцикліл, феніл і (C_1-C_{10}) гетероарил; де кожний (C_2-C_{10}) гетероцикліл, феніл, або (C_1-C_{10}) гетероарил є незаміщеним, або заміщеним одним - трьома замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з (C_1-C_8) алкілу, F, Cl, $-NH_2$, -OH, (C_1-C_8) алкіл-NH- і $[(C_1-C_8)$ алкіл] $_2$ N-; де кожний (C_1-C_8) алкільний замісник, де б він не з'являвся, є незаміщеним, або заміщеним одним - трьома замісниками, вибраними з $-NH_2$, (C_1-C_8) алкіл-NH-, $[(C_1-C_8)$ алкіл] $_2$ N-, $-O-(C\equiv C)-(C_1-C_8)$ алкілу, (C_2-C_{10}) гетероциклілу, (C_6-C_{10}) арилу і (C_1-C_{10}) гетероарилу. У цьому втіленні, переважно R^1 є фенілом, тетрагідропіридинілом, піперидинілом або піридинілом.

В іншому втіленні, винахід стосується сполук Формули I, де R^1 є $-C(=O)-R^5$, і R^5 є (C_1-C_8) алкіл-О- або (C_2-C_{10}) гетероциклілом, таким як морфолініл; де вказаний R^5 (C_2-C_{10}) гетероцикліл є незаміщеним або заміщеним (C_1-C_8) алкілом, таким як метил або етил.

В іншому переважному втіленні, винахід стосується сполук Формули I, де R^1 є $-C(=O)-NR^6R^7$; де кожний R^6 і R^7 є, незалежно, H або (C_1-C_8) алкілом; і де кожний R^6 і R^7 (C_1-C_8) алкіл є незаміщеним, або заміщеним одним-трьома замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з OH, $-NH_2$, (C_1-C_8) алкіл-NH-, $[(C_1-C_8)$ алкіл] $_2$ N-, (C_2-C_{10}) гетероциклілу і (C_1-C_{10}) гетероарилу.

В іншому переважному втіленні, винахід стосується сполук Формули I, де R^2 є H, або (C_1-C_8) алкілом, незаміщеним, або заміщеним одним-чотирма замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з OH, $-NN_2$, (C_1-C_8) алкіл-NH-, $[(C_1-C_8)$ алкіл] $_2$ N-, (C_2-C_{10}) гетероциклілу і (C_1-C_{10}) гетероарилу.

В іншому втіленні, винахід стосується сполук Формули I, де A є N.

В іншому втіленні, винахід стосується сполук Формули I, де R^2 є $-C(=O)-R^8$, де R^8 вибраний з групи, яка включає (C_1-C_8) алкіл, (C_2-C_8) алкеніл, (C_2-C_8) алкініл, $-NH_2$, і R^{37} вибраний з групи, яка включає (C_1-C_8) алкіл-NH-, $[(C_1-C_8)$ алкіл] $_2$ N- і (C_1-C_8) алкіл-О-; де кожний R^8 і R^{37} (C_1-C_8) алкіл, де б він не з'являвся, є, незалежно, незаміщеним, або заміщеним одним-чотирма замісниками,

незалежно вибраними з R^{40} , вибраного з групи, яка включає F, OH, $-NH_2$ (C_3-C_{10})циклоалкіл, (C_2-C_{10})гетероцикліл, (C_6-C_{10})арил, (C_1-C_{10})гетероарил; (C_1-C_8)алкіл-NH- і $[(C_1-C_8)алкіл]_2>N-$;

де кожний R^{40} (C_1-C_8)алкіл, де б він не з'являвся, є, незалежно, незаміщеним, або заміщеним одним-чотирма замісниками, незалежно вибраними з R^{44} , незалежно вибраного з групи, яка складається з OH, $-NH_2$, (C_1-C_8)алкіл-NH-, $[(C_1-C_8)алкіл]_2>N-$ і (C_3-C_{10})циклоалкіл-NH-;

де кожний з вказаних R^{40} (C_3-C_{10})циклоалкіл, (C_2-C_{10})гетероциклілу, (C_6-C_{10})арилу, або (C_1-C_{10})гетероарилу, де б він не з'являвся, є, незалежно, незаміщеним, або заміщеним одним-чотирма замісниками, незалежно вибраними з R^{47} , вибраного з групи, яка включає (C_1-C_8)алкіл, OH, $-NH_2$, (C_1-C_8)алкіл-NH-, $[(C_1-C_8)алкіл]_2>N-$ і (C_3-C_{10})циклоалкіл-NH-;

де кожний R^{47} (C_1-C_8)алкіл, де б він не з'являвся, є, незалежно, незаміщеним, або заміщеним одним-чотирма замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з OH, NH_2 , (C_1-C_8)алкіл-NH-, $[(C_1-C_8)алкіл]_2>N-$ і (C_3-C_{10})циклоалкіл-NH-.

В іншому втіленні, винахід стосується сполук Формули I, де R^2 є $-C(=O)-R^8$, де R^8 вибраний з групи, яка включає (C_3-C_6)циклоалкіл, (C_2-C_{10})гетероцикліл, феніл, або (C_1-C_{10})гетероарил; де кожний R^8 (C_3-C_8)циклоалкіл, (C_2-C_{10})гетероцикліл, феніл, або (C_1-C_{10})гетероарил є незаміщеним, або заміщеним одним-чотирма замісниками, незалежно вибраними з R^{40} , вибраного з групи, яка включає (C_1-C_8)алкіл, F, OH, $-NH_2$, (C_1-C_8)алкіл-NH-, $[(C_1-C_8)алкіл]_2>N-$, (C_3-C_{10})циклоалкіл, (C_2-C_{10})гетероцикліл, (C_6-C_{10})арил і (C_1-C_{10})гетероарил; де кожний R^{40} (C_1-C_8)алкіл, де б він не з'являвся, є, незалежно, незаміщеним, або заміщеним одним-чотирма замісниками, незалежно вибраними з R^{44} , незалежно вибраного з групи, яка включає OH, $-NH_2$, (C_1-C_8)алкіл-NH-, $[(C_1-C_8)алкіл]_2>N-$ і (C_3-C_{10})циклоалкіл-NH-; де кожний R^{40} (C_3-C_{10})циклоалкіл, (C_2-C_{10})гетероцикліл, (C_6-C_{10})арил, або (C_1-C_{10})гетероарил є незаміщеним, або заміщеним одним-чотирма замісниками, незалежно вибраними з R^{47} , вибраного з групи, яка включає (C_1-C_8)алкіл, OH, $-NH_2$, (C_1-C_8)алкіл-NH-, $[(C_1-C_8)алкіл]_2>N-$ і (C_3-C_{10})циклоалкіл-NH-; де кожний R^{47} (C_1-C_8)алкіл, де б він не з'являвся, є, незалежно, незаміщеним, або заміщеним одним-чотирма замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з OH, $-NH_2$, (C_1-C_8)алкіл-NH-, $[(C_1-C_8)алкіл]_2>N-$ і (C_3-C_{10})циклоалкіл-NH-.

В іншому втіленні, винахід стосується сполук Формули I, де вказаний R^3 знаходиться у будь-якому з положень 7, 8, або 9 вказаної сполуки формули I. Переважно, винахід стосується сполук Формули I, де вказаний R^3 знаходиться у положенні 8 вказаної сполуки формули I.

В іншому переважному втіленні, винахід стосується сполук Формули I, де вказаний R^4 знаходиться у положенні 7 вказаної сполуки формули I. Більш переважно, вказаний R^3 знаходиться у положенні 8 вказаної сполуки

формули I, і вказаний R^4 знаходиться у положенні 7 вказаної сполуки формули I.

В іншому втіленні, винахід стосується сполук Формули I, де вказаний R^4 є Cl або Br у 7 положенні вказаної сполуки формули I.

В іншому переважному втіленні, винахід стосується сполук Формули I, де вказаний R^4 є N у 7 положенні вказаної сполуки формули I.

В іншому переважному втіленні, винахід стосується сполук Формули I, де X є O.

В іншому переважному втіленні, винахід стосується сполук Формули I, де група $-Y-Z-$ має формулу $-N=CH-$.

Переважно винахід стосується сполук Формули I вибраної з групи, що включає

N-(6-Оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-2-феніл-ацетамід;

2-Циклогексил-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-ацетамід;

N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-4-феніл-бутирамід;

N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-3-феніл-пропіонамід;

3-фтор-2-метил-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-бензамід;

2-фтор-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-3-трифторметил-бензамід;

N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-2-трифторметил-бензамід;

(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-амід(1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбонової кислоти;

2-(3-хлорфеніл)-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-ацетамід;

N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-4-тиєн-2-ілбутанамід;

1-ацетил-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)піперидин-4-карбоксамід;

3-(2-метилфеніл)-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)пропанамід;

(2S)-2-аміно-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-4-феніл-бутирамід із трифтороцтовою кислотою;

(2R)-2-аміно-2-циклогексил-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)етанаміду трифторацетат;

(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-амід(1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбонової кислоти;

2-етилсульфаніл-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-нікотинамід;

(6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-амід(1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбонової кислоти;

N-[2-(3-диметиламінометил-феніл)-6-оксо-5,6-дигідро-1Н[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл]-2-фтор-3-трифторметил-бензамід;

6-оксо-2-феніл-N-(2-фенілциклопропіл)-5,6-дигідро-1Н[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-карбоксамід;

N-[1-(4-фторфеніл)етил]-6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1Н[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-карбоксамід;

[2-(3-диметиламінометил-феніл)-6-оксо-5,6-дигідро-1Н[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл]-амід (1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбонової кислоти;

[2-(3-диметиламінометил-феніл)-6-оксо-5,6-дигідро-1Н[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл]-амід (сіль соляної кислоти) (1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбонової кислоти;

оцтової кислоти 3-{6-оксо-8-[(1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбоніл]-аміно}-5,6-дигідро-1Н[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-2-іл}-бензиловий естер;

[2-(3-гідроксиметил-феніл)-6-оксо-5,6-дигідро-1Н[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл]-амід (1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбонової кислоти;

(2R)-2-аміно-2-циклогексил-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1Н[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл)-ацетамід (сіль соляної кислоти);

N-[1-(4-гідроксифеніл)етил]-6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1Н[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-карбоксамід;

2,3-дифтор-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1Н[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл)-бензамід;

(6-оксо-5,6-дигідро-1Н[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл)-амід (1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбонової кислоти;

N-(4-фторбензил)-6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1Н[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-карбоксамід;

[2-(3-циклобутиламінометил-феніл)-6-оксо-5,6-дигідро-1Н[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл]-амід (сіль соляної кислоти) (1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбонової кислоти;

[6-оксо-2-(3-піролідин-1-ілметил-феніл)-5,6-дигідро-1Н[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл]-амід (сіль соляної кислоти) (1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбонової кислоти;

N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1Н[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл)-(1,2-транс)-2-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]циклопропанкарбоксаміду трифторацетат;

(2R)-2-аміно-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1Н[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл)-2-феніл-ацетамід (сіль соляної кислоти);

(2R)-2-аміно-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1Н[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл)-3-феніл-пропіонамід (сіль соляної кислоти);

(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1Н[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл)-амід (3E)-4-феніл-бут-3-енової кислоти;

2-індан-2-іл-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1Н[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл)-ацетамід;

(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1Н[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл)-амід (1,2-транс)-2-(4-фтор-феніл)-циклопропанкарбонової кислоти;

(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1Н[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл)-амід (сіль соляної

кислоти)

(1,2-транс)-2-піридин-3-іл-циклопропанкарбонової кислоти;

(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1Н[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл)-амід (1,2-транс)-2-(3-метокси-феніл)-циклопропанкарбонової

кислоти;

2-індан-2-іл-(6-оксо-5,6-дигідро-1-

[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл)-ацетамід;

(2R)-2-гідрокси-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1Н[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл)-2-фенілетанамід;

(1,2-транс)-2-піридин-2-іл-циклопропанкарбонової кислоти (6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1Н[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл)-аміду ацетат;

(1,2-транс)-2-(1Н-імідазол-4-іл)-циклопропанкарбонової кислоти (6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1Н[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл)-аміду ацетат;

(2R)-піперидин-2-карбонової кислоти (6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1Н[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл)-амід (сіль соляної кислоти);

(2S)-2-аміно-3-ціано-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1Н[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл)-пропіонамід оцтової кислоти;

(2R)-2-аміно-3-(4-гідроксифеніл)-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1Н[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл)пропанамід (сіль соляної кислоти);

метиловий естер (1R,2R)-6-оксо-8-[(2-феніл-циклопропанкарбоніл)-аміно]-5,6-дигідро-1Н[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-2-карбонової кислоти;

(2R)-3-(4-гідроксифеніл)-2-(метиламіно)-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1Н[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл)пропанамід (сіль соляної кислоти);

(2R)-2-аміно-3-(4-фторфеніл)-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1Н[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл)пропанамід (сіль соляної кислоти);

метиламід (1R,2R)-6-оксо-8-[(2-феніл-циклопропанкарбоніл)-аміно]-5,6-дигідро-1Н[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-2-карбонової кислоти;

(2-гідрокси-етил)-амід (1R,2R)-6-оксо-8-[(2-феніл-циклопропанкарбоніл)-аміно]-5,6-дигідро-1Н[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-2-карбонової кислоти;

(2-диметиламіно-етил)-амід (1R,2R)-6-оксо-8-[(2-феніл-циклопропанкарбоніл)-аміно]-5,6-дигідро-1Н[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-2-карбонової кислоти;

(2Н)-2-аміно-2-(4-гідроксифеніл)-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1Н[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл)етанамід (сіль соляної кислоти);

(6-оксо-5,6-дигідро-1-[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл)-амід (1,2-транс)-2-(4-гідрокси-феніл)-циклопропанкарбонової кислоти;

(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1-[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл)-амід (1,2-транс)-2-(4-гідрокси-феніл)-циклопропанкарбонової кислоти;

(2-етил-6-оксо-5,6-дигідро-1Н[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл)-амід (1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбонової кислоти;

(2-хлор-6-оксо-5,6-дигідро-1Н[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл)-амід (1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбонової кислоти;

(6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-амід(1,2-транс)-2-(3-бром-феніл)-циклопропанкарбонової кислоти;

(6-оксо-5,6-дигідро-1-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-амід(1,2-транс)-2-(3-гідрокси-феніл)-циклопропанкарбонової кислоти;

2-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)ацетамід;

(2-бром-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-амід(1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбонової кислоти;

[6-оксо-2-(1,2,3,6-тетрагідро-піридин-4-іл)-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-амід (сіль соляної кислоти) (1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбонової кислоти;

(1R,2R)-N-(6-оксо-2-піридин-4-іл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-2-фенілциклопропанкарбоксамід;

N-(6-оксо-2-піридин-4-іл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-(1,2-транс)-2-піридин-3-ілциклопропанкарбоксамід;

N-(6-оксо-2-піридин-3-іл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-(1,2-транс)-2-піридин-3-ілциклопропанкарбоксамід;

(1R,2R)-N-(6-оксо-2-піридин-3-іл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-2-фенілциклопропанкарбоксамід;

[2-(3-диметиламіно-проп-1-ініл)-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-амід (1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбонової кислоти;

[2-(3-диметиламіно-пропіл)-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-амід (1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбонової кислоти;

[2-(3-диметиламіно-пропеніл)-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-амід(1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбонової кислоти;

[2-(3-метиламіно-проп-1-ініл)-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-амід (сіль соляної кислоти) (1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбонової кислоти;

[2-(3-метиламіно-проп-1-ініл)-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-амід (дигідрохлоридна сіль) (1,2-транс)-2-піридин-3-іл-циклопропанкарбонової кислоти;

(2R)-2-аміно-2-циклогексил-N-[2-(3-метиламіно-проп-1-ініл)-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-ацетамід (дигідрохлоридна сіль);

(1,2-транс)-N-(2-гідроксиетил)-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-2-фенілциклопропанкарбоксамід;

(2-диметиламінометил-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-амід (1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбонової кислоти;

[1-(2-аміно-етил)-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-амід(1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбонової кислоти;

[2-(3-морфолін-4-іл-проп-1-ініл)-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-амід (1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбонової кислоти;

[6-оксо-2-(3-піролідін-1-іл-проп-1-ініл)-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-амід (1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбонової кислоти; і

[1-(2-аміно-етил)-2-хлор-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-амід (1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбонової кислоти;

[2-(1H-імідазол-2-іл)-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-амід (1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбонової кислоти;

(2-ціано-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-амід(1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбонової кислоти; і

[2-(1H-імідазол-2-іл)-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-амід (1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбонової кислоти; або

їх фармацевтично прийнятні солі або сольвати.

Іншими переважними сполуками є вибрані з групи, яка включає:

3-фтор-2-метил-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-бензамід;

2-фтор-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-3-трифторметил-бензамід;

N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-4-тиєн-2-ілбутанамід;

(1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбонової кислоти (6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-амід;

[2-(3-диметиламінометил-феніл)-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-амід (1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбонової кислоти;

3-{6-оксо-8-[(1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбоніл]-аміно}-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-2-іл)-бензиловий естер оцтової кислоти;

[2-(3-гідроксиметил-феніл)-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-амід(1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбонової кислоти;

(2R)-2-аміно-2-циклогексил-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-ацетамід;

(6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-амід(1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбонової кислоти;

[2-(3-циклобутиламінометил-феніл)-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-амід (1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбонової кислоти;

[6-оксо-2-(3-піролідін-1-ілметил-феніл)-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-амід (1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбонової кислоти;

2-індан-2-іл-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-ацетамід;

(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-амід(1,2-транс)-2-(4-фтор-феніл)-циклопропанкарбонової кислоти;

(2H)-2-аміно-3-(4-гідроксифеніл)-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)пропанамід;

метиловий естер (1R,2R)-6-оксо-8-[(2-феніл-циклопропанкарбоніл)-аміно]-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-2-карбонової кислоти;

метиламід (1R,2R)-6-оксо-8-[(2-феніл-циклопропанкарбоніл)-аміно]-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-2-карбонової кислоти;

(2-гідрокси-етил)-амід(1R,2R)-6-оксо-8-[(2-феніл-циклопропанкарбоніл)-аміно]-5,6-дигідро-

1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-2-карбонової кислоти;

(2-гідрокси-етил)-амід(1R,2R)-6-оксо-8-[(2-феніл-циклопропанкарбоніл)-аміно]-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-2-карбонової кислоти;

(2R)-2-аміно-2-(4-гідроксифеніл)-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)етанамід;

(6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-амід(1,2-транс)-2-(4-гідрокси-феніл)-циклопропанкарбонової кислоти;

(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-амід(1,2-транс)-2-(4-гідрокси-феніл)-циклопропанкарбонової кислоти;

(2-етил-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-амід(1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбонової кислоти;

(2-етил-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-амід(1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбонової кислоти;

2-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)ацетамід;

2-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)ацетамід;

[6-оксо-2-(1,2,3,6-тетрагідро-піридин-4-іл)-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-амід(1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбонової кислоти;

(1R,2R)-N-(6-оксо-2-тридин-4-іл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-2-фенілциклопропанкарбоксамід;

(1R,2R)-N-(6-оксо-2-тридин-3-іл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-2-фенілциклопропанкарбоксамід;

[2-(3-диметиламіно-проп-1-ініл)-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-амід(1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбонової кислоти;

[2-(3-диметиламіно-пропеніл)-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-амід(1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбонової кислоти;

[2-(3-метиламіно-проп-1-ініл)-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-амід(1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбонової кислоти;

(2R)-2-аміно-2-циклогексил-N-[2-(3-метиламіно-проп-1-ініл)-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-ацетамід;

(2-гідроксиметил-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2cd]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-амід(1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбонової кислоти;

[6-оксо-2-(3-піролідін-1-іл-проп-1-ініл)-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-амід(1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбонової кислоти;

[2-(1H-імідазол-2-іл)-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-амід(1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбонової кислоти;

(2-ціано-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-амід(1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбонової кислоти; і

(2R)-2-аміно-2-(4-гідроксифеніл)-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)етанаміду гідрохлорид; або

їх фармацевтично прийнятні солі або сольвати.

Інші переважні сполуки Формули I вибрані з групи, яка включає:

2-фтор-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-3-трифторметил-бензамід;

N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-4-тиєн-2-ілбутанамід;

[2-(3-гідроксиметил-феніл)-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-амід(1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбонової кислоти;

(2H)-2-аміно-2-циклогексил-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-ацетамід (гідрохлорид);

6-оксо-2-феніл-N-[(1R)-1-фенілетил]-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-карбоксамід;

(6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-амід(1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбонової кислоти;

(2H)-2-гідрокси-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-2-фенілетанамід;

(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-амід(ацетат)(1,2-транс)-2-піридин-2-іл-циклопропанкарбонової кислоти;

(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-амід(ацетат)(1,2-транс)-2-(1H-імідазол-4-іл)-циклопропанкарбонової кислоти;

(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-амід (сіль соляної кислоти) (2R)-піперидин-2-карбонової кислоти;

(2R)-2-аміно-3-(4-гідроксифеніл)-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)пропанаміду гідрохлорид;

(2-диметиламіно-етил)-амід(1R,2R)-6-оксо-8-[(2-феніл-циклопропанкарбоніл)-аміно]-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-2-карбонової кислоти;

Приклад 182: (6-Оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-амід(1,2-транс)-2-(4-гідрокси-феніл)-циклопропанкарбонової кислоти;

(2-етил-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-амід(1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбонової кислоти;

(1R,2R)-N-(6-оксо-2-піридин-3-іл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-2-фенілциклопропанкарбоксамід; і

[1-(2-аміно-етил)-2-хлор-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-амід(1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбонової кислоти; або

їх фармацевтично прийнятні солі або сольвати.

В іншому втіленні, винахід також стосується сполук Формули I, які є селективними відносно СНК-1 порівняно з СНК-2 із співвідношенням селективності між приблизно 5-кратним і приблизно 5000-кратним; переважно між, приблизно, 50-кратним і приблизно 1000-кратним; і

більш переважно між приблизно 70-кратним і приблизно 830-кратним. У цьому втіленні, більш переважними сполуками є вибрані з групи, яка включає:

2-фтор-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-3-трифторметил-бензамід;

N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-2-трифторметил-бензамід;

N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-4-тиєн-2-ілбутанамід;

N-[2-(3-диметиламінометил-феніл)-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл]-2-фтор-3-трифторметил-бензамід;

(2R)-2-аміно-2-циклогексил-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-ацетамід (гідрохлорид);

(6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-амід (1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбонової кислоти;

(2-диметиламіно-етил)-амід(1R,2R)-6-оксо-8-[(2-феніл-циклопропанкарбоніл)-аміно]-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-2-карбонової кислоти;

(2R)-2-аміно-2-(4-гідроксифеніл)-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)етанаміду гідрохлорид;

(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-амід(1,2-транс)-2-(4-гідрокси-феніл)-циклопропанкарбонової кислоти; і

(2-етил-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-амід(1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбонової кислоти; або їх фармацевтично прийнятні солі або сольвати.

Іншим предметом цього винаходу є одержання композиції для лікування неоплазм і для покращення антинеопластичної дії антинеопластичних агентів і терапевтичного опромінення.

В одному втіленні, винахід стосується композиції, яка містить сполуку Формули I, її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, або проліки, і антинеопластичний агент у вигляді комбінованої рецептури для одночасного, окремого або послідовного застосування при лікування неоплазми.

В іншому втіленні, винахід стосується композиції, яка містить сполуку Формули I, її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, або проліки, і антинеопластичний агент у вигляді комбінованої рецептури для одночасного, окремого або послідовного застосування при лікування неоплазми, в якій антинеопластичний агент вибраний з групи, яка включає алкілюючі агенти, антибіотики і рослинні алкалоїди, гормони і стероїди, синтетичні агенти, які мають антинеопластичну активність, антиметаболіти і біологічні молекули, які мають антинеопластичну активність.

В іншому втіленні, винахід стосується композиції, яка містить сполуку Формули I, її

фармацевтично прийнятну сіль, сольват, або проліки, і антинеопластичний агент у вигляді комбінованої рецептури для одночасного, окремого або послідовного застосування при лікування неоплазми, в якій антинеопластичний агент вибраний з групи, яка включає Ага-с, VP-16, цис-платин, адриаміцин, 2-хлор-2-деоксиаденозин, 9-(3-D-арабінозил-2-фтораденін, карбоплатин, гемцитабін, камптотецин, паклітаксел, BCNU, 5-фторурацил, іринотекан і доксорубіцин.

Іншим предметом цього винаходу є спосіб лікування неоплазм.

В одному втіленні, винахід стосується способу лікування неоплазм, який включає введення ссавцю, якому необхідне таке лікування, антинеопластичного агента у комбінації із сполукою Формули I, її фармацевтично прийнятною сіллю, сольватом, або проліками.

В іншому втіленні, винахід стосується способу лікування неоплазми, який включає введення ссавцю, якому необхідне таке лікування, антинеопластичного агента у комбінації із сполукою Формули I, її фармацевтично прийнятною сіллю, сольватом, або проліками, в якому антинеопластичний агент вибраний з групи, яка включає Ага-с, VP-16, цис-платин, адриаміцин, 2-хлор-2-деоксиаденозин, 9-p-D-арабінозил-2-фтораденін, карбоплатин, гемцитабін, камптотецин, паклітаксел, BCNU, 5-фторурацил, іринотекан і доксорубіцин. В іншому втіленні, більше, ніж один антинеопластичний агент можна застосовувати у комбінації із сполукою Формули I, її фармацевтично прийнятними солями, сольватами або проліками.

Іншим предметом цього винаходу є способи покращення антинеопластичної дії терапевтичного опромінення.

В одному втіленні, винахід стосується способу лікування пухлини, який включає призначення ссавцю, якому необхідне таке лікування, терапевтичне опромінення, яке має антинеопластичну дію, у комбінації із сполукою Формули I, її фармацевтично прийнятною сіллю, сольватом, або проліками.

Іншим предметом цього винаходу є одержання способів покращення антинеопластичної дії антинеопластичного агента.

В одному втіленні, винахід стосується способу покращення антинеопластичної дії антинеопластичного агента у ссавця, який включає введення ссавцю, якому необхідне таке лікування, сполуки Формули I, її фармацевтично прийнятної солі, сольвату, або проліків, у комбінації із антинеопластичним агентом. Антинеопластичними агентами є алкілюючі агенти, антибіотики і рослинні алкалоїди, гормони і стероїди, синтетичні агенти, які мають антинеопластичну активність, антиметаболіти і біологічні молекули, які мають антинеопластичну активність. Окремими антинеопластичними агентами є Ага-с, VP-16, цис-платин, адриаміцин, 2-хлор-2-деоксиаденозин, 9-p-D-арабінозил-2-фтораденін, карбоплатин, гемцитабін, камптотецин, паклітаксел, BCNU, 5-фторурацил, іринотекан і доксорубіцин.

В іншому втіленні, винахід стосується способу покращення антинеопластичної дії терапевтичного опромінення у ссавця, який включає введення ссавцю, якому необхідне таке лікування, сполуки Формули I, її фармацевтично прийнятної солі, сольвату, або проліків, у комбінації з терапевтичним опроміненням, яке має антинеопластичну дію.

Іншим предметом цього винаходу є одержання способу лікування стану, який можна лікувати шляхом інгібування протеїнкіназ. В одному втіленні винаходу протеїнкінази вибрані з групи, яка включає кіназу контрольної точки 1 (CHK-1), кіназу контрольної точки 2 (CHK-2), цикліназалежну кіназу 1 (CDK1), кіназу, що регулюється сироваткою та глюкокортикоїдами (SGK), аденозин 5'-монофосфат (AMP)-активовану протеїнкіназу (AMPK), тирозинкіназу лімфоїдних Т-клітин (LCK), мітогенактивовану протеїнкіназу-2 (MAPK-2), протеїнкіназу-1, активовану мітогеном та стресом 1 (MSK1), Rho кіназу (ROCK-II), P70 S6 кіназу (p70S6K), cAMP (аденозин 3',5' циклічний монофосфат)-залежну протеїнкіназу (PKA), мітогенактивовану протеїнкіназу (MAPK), мітогенактивовану протеїнкіназу-1 (MAPK-1), протеїнкіназу 2, зв'язану з протеїнкіназою C (PRK2), 3'-фосфоінозитидзалежну кіназу 1 (PDK1), Fyn кіназу (FYN), протеїнкіназу C (PKC), протеїнкіназу C бета 2 (PKCβ2), протеїнкіназу C гамма (PKCγ), рецептор 2 фактора росту судинного ендотелію (VEGFR-2), рецептор фактора росту фібробластів (FGFR), фосфорилазу-кіназу (PHK), Wee1 кіназу (Wee1), і протеїнкіназу B (PKB). Переважно, протеїнкінази вибрані з групи, яка включає кіназу контрольної точки 1 (CHK-1), кіназу контрольної точки 2 (CHK-2), мітогенактивовану протеїнкіназу (MAPK), мітогенактивовану протеїнкіназу-1 (MAPK-1), мітогенактивовану протеїнкіназу-2 (MAPK-2), рецептор 2 фактора росту судинного ендотелію (VEGFR-2), рецептор фактора росту фібробластів (FGFR), фосфорилазу-кіназу (PHK), протеїнкіназу B альфа (PKBα), і Wee1 кіназу (Wee1).

В одному втіленні, винахід стосується способу лікування стану, який можна лікувати шляхом інгібування протеїнкіназ у ссавця, включаючи людину, який включає введення ссавцю, якому необхідне таке лікування, сполуки Формули I, її фармацевтично прийнятної солі, сольвату, або проліків.

В іншому втіленні, вказаним станом, який можна лікувати шляхом інгібування протеїнкіназ, є вибраний з групи, яка включає захворювання сполучних тканин, запальні захворювання, імунологічні розлади/алергії, інфекційні захворювання, респіраторні захворювання, серцево-судинні захворювання, захворювання ока, порушення обміну речовин, розлади центральної нервової системи (ЦНС), захворювання печінки/нирок, порушення репродуктивного здоров'я, шлункові захворювання, захворювання шкіри і рак.

Інші аспекти, переваги і переважні ознаки цього винаходу стануть очевидними з детального опису, який представлений нижче.

Для цілей цього винаходу, описаного і заявленого тут, наступні терміни і скорочення мають наступні значення:

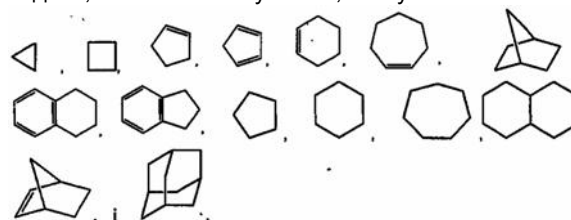
Якщо не вказано інше, термін "де б він не з'являвся" стосується наявності будь-якої функціональної групи (такої як R¹, R² або будь-яких їх замісників), включно із наявністю будь-якого компонента будь-яких функціональних груп, які описані тут (наприклад, "(C₁-C₈)алкільний компонент (C₁-C₈)алкіл-O-").

Якщо не вказано інше, термін "(C₁-C₈)алкіл", а також (C₁-C₈)алкільний компонент в інших термінах, описаних тут (наприклад, "(C₁-C₈)алкільний компонент (C₁-C₈)алкіл-O-"), може бути прямим або розгалуженим (такий як метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізо-бутил, вторинний-бутил, третинний-бутил).

Якщо не вказано інше, термін "(C₂-C₈)алкєніл" означає нерозгалужений або розгалужений вуглеводневий радикал, замісник, групу, або підгрупу, описану тут, яка має 2-8 атомів вуглецю і яка має принаймні один подвійний зв'язок включаючи, але не обмежуючись, етеніл, 1-пропеніл, 2-пропеніл (аліл), ізо-пропеніл, 2-метил-1-пропеніл, 1-бутеніл, або 2-бутеніл.

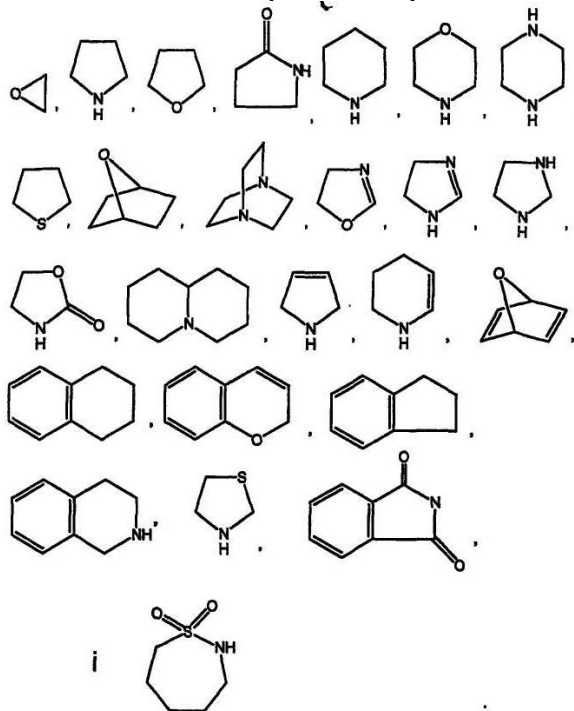
Якщо не вказано інше, термін "(C₂-C₈)алкініл" вживається тут для визначення вказаного тут нерозгалуженого або розгалуженого вуглеводневого радикалу, замісника, групи, або підгрупи, яка має 2-8 атомів вуглецю і має один потрійний зв'язок включаючи, але не обмежуючись, етеніл (-C≡C-H), пропініл (-CH₂-C≡C-H або -C≡C-CH₃), або бутиніл (-CH₂-CH₂-C≡C-H, або -CH₂-OC≡CH₃, або -C≡C-CH₂CH₃).

Якщо не вказано інше, термін "(C₃-C₁₀)циклоалкіл" означає неароматичний, насичений або частково насичений, моноциклічний або конденсований, спіро або неконденсований біциклічний або трициклічний вуглеводневий радикал, замісник, групу або підгрупу, яка зазначена тут, і яка містить загалом 3-10 атомів вуглецю. Прикладами (C₃-C₁₀)циклоалкілів є моноциклічні кільця, які мають 3-7, переважно 3-6, атомів вуглецю, такі як циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил і подібні. Ілюстративними прикладами (C₃-C₁₀)циклоалкілу є подібні, але не обмежуючись, наступним:



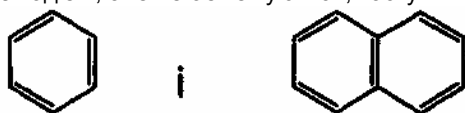
Якщо не вказано інше, термін "(C₂-C₁₀)гетероцикліл" означає неароматичний, насичений або частково насичений, моновалентний, моноциклічний або конденсований, спіро або неконденсований біциклічний або трициклічний радикал, замісник, групу, або підгрупу, яка вказана тут, яка містить в цілому 2-10 атомів вуглецю кільця і 1-5 гетероатомів кільця, вибраних з азоту, кисню і

сірки. Ілюстративними прикладами (C_2 - C_{10})гетероциклілу є азетидиніл, піролідил, піперидил, піперазиніл, морфолініл, хроменіл, тетрагідро-2H-1,4-тіазиніл, тетрагідрофурил, дигідрофурил, тетрагідропіраніл, дигідропіраніл, 1,3-діоксоланіл, 1,3-діоксаніл, 1,4-діоксаніл, 1,3-оксатіоланіл, 1,3-оксатіаніл, 1,3-дитіаніл, азабіцикло[3.2.1]октил, азабіцикло[3.3.1]ноніл, азабіцикло[4.3.0]ноніл, оксабіцикло[2.2.1]гептил, 1,5,9-тріазабіциклододецил і подібні. Додатковими ілюстративними прикладами (C_2 - C_{10})гетероциклілу є подібні, але не обмежуючись, наступним:



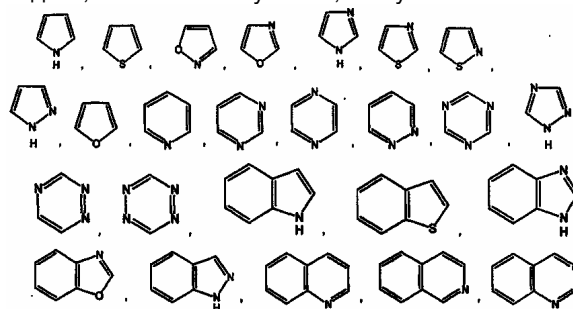
якщо не вказано інше, вищезазначений (C_2 - C_{10})гетероцикліл може бути С-приєднаним або N-приєднаним, де це є можливим. Наприклад, піперидил може бути піперид-1-ил (N-приєднаним) або піперид-2-ил (С-приєднаним).

Якщо не вказано інше, термін "(C_6 - C_{10})арил" означає ароматичний, моновалентний, моноциклічний або конденсований або неконденсований біциклічний або трициклічний радикал, замісник, групу, або підгрупу, яка вказана тут, яка містить в цілому 6-10 атомів вуглецю кільця. Ілюстративними прикладами (C_6 - C_{10})арилу є подібні, але не обмежуючись, наступним:



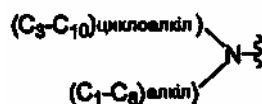
Якщо не вказано інше, термін "(C_1 - C_{10})гетероарил" означає ароматичний, моновалентний моноциклічний, конденсований або неконденсований біциклічний або трициклічний радикал, замісник, групу, або підгрупу, яка вказана тут, яка містить в цілому 1-10 атомів вуглецю кільця і 1-5 гетероатомів кільця, вибраних з азоту, кисню і сірки. Ілюстративними прикладами (C_1 - C_{10})гетероарилу є, але не обмежуючись, тиєніл, піроліл, імідазоліл,

піразоліл, фурил, ізотіазоліл, фуразиніл, ізоксазоліл, тіазоліл, піридил, піразиніл, прімідиніл, піридазиніл, триазиніл, бензо[*b*]тиєніл, нафто[2,3-*b*]тіантрєніл, ізобензофураніл, хроменіл, ксантеніл, феноксатієніл, індолізиніл, ізоіндоліл, індоліл, індазоліл, пуриніл, іхіноліл, хіноліл, фталазиніл, нафтирідиніл, хіноксиалініл, хінзолініл, бензотіазоліл, бензімідазоліл, тетрагідрохінолініл, цинолініл, піперидиніл, карбазоліл, бета-карболініл, фенантридиніл, акридиніл, перимідиніл, фенантролініл, феназиніл, ізотіазоліл, фенотіазиніл і феноксазиніл. Додатковими прикладами (C_1 - C_{10})гетероарилу є подібні, але не обмежуючись, наступним:

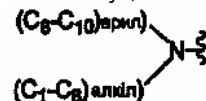


якщо не вказано інше, вищезазначений (C_1 - C_{10})гетероарил може бути С-приєднаним або N-приєднаним, де це є можливим. Наприклад, піридил може бути пірид-1-ил (N-приєднаним) або пірид-3-ил (С-приєднаним).

Якщо не вказано інше, термін "((C_3 - C_{10})циклоалкіл)((C_1 - C_8)алкіл)>N-" означає радикал, замісник, групу, або підгрупу, яка вказана тут, яка має формулу:

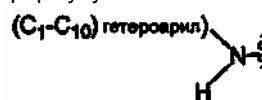


де терміни "(C_3 - C_{10})циклоалкіл" і "(C_1 - C_8)алкіл" мають вказані вище значення. Якщо не вказано інше, термін "((C_6 - C_{10})арил)((C_1 - C_8)алкіл)>N-" означає радикал, замісник, групу, або підгрупу, яка вказана тут, яка має формулу:



де терміни "(C_6 - C_{10})арил" і "(C_1 - C_8)алкіл" мають вказані вище значення.

Якщо не вказано інше, термін "(C_1 - C_{10})гетероарил-NH-" означає радикал, замісник, групу, або підгрупу, яка вказана тут, яка має формулу:



в якій термін "(C_1 - C_{10})гетероарил" має вказане вище значення і

де вказаний (C_1 - C_{10})гетероарил зв'язаний із -NH- через атом вуглецю (C_1 - C_{10})гетероарильного кільця.

Якщо не вказано інше, термін "(C_1 - C_{10})гетероцикліл-NH-" означає радикал, замісник,

групу, або підгрупу, яка вказана тут, яка має формулу:



в якій термін " (C_1-C_{10}) гетероцикліл" має вказане вище значення і

де вказаний (C_1-C_{10}) гетероцикліл зв'язаний із - NH- через атом вуглецю (C_2-C_{10}) гетероциклільного кільця.

Термін "фармацевтично прийнятна сіль" означає сіль, яка зберігає біологічну ефективність вільних кислот і основ вказаних сполук, і яка не є біологічно або з іншого аспекту небажаною. Сполука за винаходом може мати достатньо кислотні, достатньо основні, або обидві функціональні групи, і відповідно взаємодіяти із будь-якими неорганічними або органічними основами, неорганічними і органічними кислотами і утворювати фармацевтично прийнятну сіль. Прикладами фармацевтично прийнятних солей є солі, одержані в результаті взаємодії сполук за цим винаходом із мінеральною або органічною кислотою, або неорганічною основою, тобто такі солі як сульфати, піросульфати, бісульфати, сульфіти, бісульфіти, фосфати, моногідрофосфати, дигідрофосфати, метафосфати, пірофосфати, хлориди, броміди, йодиди, ацетати, пропіонати, деканоати, каприлати, акрилати, формиати, ізобутирати, капроати, гептаноати, пропіолати, оксалати, малонати, сукцинати, суберати, себацати, фумарати, малеати, бутин-1,4-діоати, гексин-1,6-діоати, бензоати, хлорбензоати, метилбензоати, динітробензоати, гідроксibenзоати, метоксибензоати, фталати, сульфонати, ксилосульфонати, фенілацетати, фенілпропіонати, фенілбутирати, цитрати, лактати, γ -гідроксibутрати, гліколяти, тартрати, метансульфонати, пропансульфонати, нафталін-1-сульфонати, нафталін-2-сульфонати і манделати.

Термін "проліки", як він вживається тут, означає метаболічний прекурсор сполуки Формули I (або її солі), який є фармацевтично прийнятним. Проліки можуть бути інертними при введенні пацієнту, але вони перетворюються *in vivo* у активну сполуку Формули I. Термін "активний метаболіт", як він вживається тут, означає метаболічний продукт сполуки Формули I, який є фармацевтично прийнятним і ефективним. Проліки і активні метаболіти сполук Формули I можна визначити за допомогою методик, відомих у цій галузі. Проліки і активні метаболіти сполуки можна визначити шляхом звичайних методик, відомих у галузі. Див., [наприклад, Bertolini et al., J. Med. Chem., 40, 2011-2016 (1997); Shan, et al., J. Pharm. Sci., 86 (7), 765-767; Bagshawe, Drug Dev. Res., 34,220-230 (1995); Bodor, Advances in Drug Res., 13, 224-331 (1984); Bundgaard, Design of Prodrugs (Elsevier Press 1985); i Larsen, Design and Application of Prodrugs. Drug Design and Development (Krogsgaard-Larsen et al., eds., Harwood Academic Publishers, 1991)].

Інгібітор СНК-1 за цим винаходом можна призначати у комбінації із іншими антинеопластичними терапіями, включаючи антинеопластичні агенти і радіаційну терапію.

СНК-1 інгібітор згідно з даним винаходом може вводитися у комбінації з іншими антинеопластичними терапіями, включаючи антинеопластичні агенти та радіаційну терапію.

Термін «у комбінації з» означає, що сполука формули (I) може вводитися незадовго перед, після, одночасно або у будь-якій комбінації попереднього, послідовного або одночасного введення з такими іншими антинеопластичними терапіями. Таким чином, сполука та антинеопластичний агент можуть вводитися або одночасно у вигляді однієї композиції або як дві окремі композиції, або послідовно як дві окремі композиції. Введення сполуки та радіаційна терапія можуть здійснюватися одночасно, окремо або послідовно. Сполука може вводитися у комбінації з більше, ніж однією антинеопластичною терапією. У бажаному втіленні сполука може вводитися за 2 тижні - 1 день перед хіміотерапією, або за 2 тижні - 1 день перед радіаційною терапією. В іншому переважному втіленні СНК-1 інгібітор може вводитися після такої хіміотерапії або радіаційної терапії. В іншому бажаному втіленні СНК-1 інгібітор може вводитися під час проведення антинеопластичної хіміотерапії та радіаційної терапії. У випадку, коли сполука вводиться після такої хіміотерапії або радіаційної терапії, СНК-1 інгібітор може призначатися у період 1-14 днів після первинної обробки. СНК-1 інгібітор може також вводитися постійно або напівпостійно протягом періоду часу від приблизно 2 тижнів до приблизно 5 років. Спеціаліст у даній галузі визнає, що кількість інгібітора СНК-1 у відповідності з даним винаходом, що вводиться у комбінації з іншими антинеопластичними агентами або радіаційною терапією, є такою кількістю, яка є достатньою для поліпшення антинеопластичних ефектів антинеопластичних агентів або радіаційної терапії, або такою кількістю, що є достатньою для індукції апоптозу або загибелі клітин при поєднанні з антинеопластичною або радіаційною терапією та/або для підтримання антиангіогенного ефекту. Така кількість може варіювати в залежності, зокрема, від таких факторів, як розмір та тип неоплазії, концентрація сполуки у терапевтичній композиції, використовувані специфічні антинеопластичні агенти, схеми введення СНК-1 інгібіторів по відношенню до інших терапій, вік, вага та стан пацієнта.

Термін «протеїнкіназа», як використовується у даній заявці, відноситься до ензимів, що каталізують фосфорилування гідроксигруп у залишках тирозину, серину та треоніну білків. Наслідки такої, на перший погляд, простої активності є вражаючими; ріст клітин, диференціація та проліферація, тобто фактично усі аспекти життя клітини тим або іншим чином залежать від протеїнкіназної активності. Крім того, ненормальні рівні протеїнкіназної активності пов'язані з індивідуумом, який має розлад, г

коливаються від захворювань, що не загрожують життю, таких, як псоріаз, до дуже вірулентних захворювань, таких як гліобластома (рак мозку). Протеїнкінази можуть бути умовно розділені на два основні класи, протеїнтирозинкінази (PTK) та серинтреонінкінази (STK). Крім того, відомий третій клас кіназ з подвійною специфічністю, що можуть фосфорилувати залишки як тирозину, так і серину-треоніну. Приклади протеїнкіназ та їх ізоформ, що передбачаються даним винаходом, включають без обмеження кіназу контрольної точки 1 (CHK-1), кіназу контрольної точки 2 (CHK-2), циклінзалежну кіназу 1 (CDK1), кіназу, що регулюється сироваткою та глюкокортикоїдами (SGK), аденозин-5'-монофосфат (AMP)-активовану протеїнкіназу (AMPK), тирозинкіназу лімфоїдних Т-клітин (LCK), мітогенактивовану протеїнкіназу-2, (MAPK-2), протеїнкіназу-1, активовану мітогеном та стресом (MSK1), протеїнкіназу В (PKB), протеїнкіназу В альфа (PKBa), Rho кіназу (ROCK-II), P70 S6 кіназу (p70S6K), cAMP (аденозин-3', 5'-циклічний монофосфат)-залежну протеїнкіназу (PKA), мітогенактивовану протеїнкіназу-1 (MAPK-1), кіназу-2, зв'язану з протеїнкіназою С (PKP2), 3'-фосфоінозитидзалежну кіназу 1 (PDK1), Fyn-кіназу (FYN), протеїнкіназу С (PKC), протеїнкіназу С бета 2 (PKCβ2), протеїнкіназу С гамма (PKCγ), рецептор 2 фактора росту судинного ендотелію (VEGFR-2), рецептор фактора росту фіброblastів (FGFR), фосфорилазу-кіназу (PHK), Wee1 кіназу (Wee1) та протеїнкіназу В (PKB).

Кіназа 2 контрольної точки (CHK-2) діє як регулятор контрольної точки клітинного циклу у відповідь на пошкодження ДНК. CHK-2 представляє собою ефектор ATM зі знижуючою регуляцією, який фосфорилує білок p53 та впливає на розвиток клітинного циклу від фази G₁ до фази S. Активація CHK-2 також має вплив на розвиток фази S. Крім того, поряд з CHK-1, CHK-2 впливає на G₂/M трансляцію та грає певну роль в апоптозі у випадку, якщо пошкодження не може бути усунене. CHK-2 також відіграє певну роль як пухлинний супресор. [Bartek, J. та ін. (2001) *Nature Reviews, Molecular Cell biology* 2: 877-886].

Циклінзалежна кіназа 1 (CDK1) також є відомою як Cdc2 у клітинах дріжджів. Клітинний цикл приводить до специфічних подій, що контролюють ріст та проліферацію клітин. Комплекс циклін В/Cdk1 промотує входження у фазу мітозу. Понадэкспресію цикліну В1 було виявлено у 90% колоректальних карцином. Оскільки клітинний цикл є розрегульованим при раку людини, модуляція активності CDK є можливим засобом здійснення терапії. Оломоуцин, інгібітор CDK, було показано як такий, що інгібує клітинну проліферацію у ракових клітинах людини. У клітинах лімфоми оломоуцин зупиняє клітинний цикл як на фазі G₁, так і на фазі G₂, шляхом інгібування циклін Е/CDK2 та циклін В/CDK1. [Buolamwini, J.K. та ін. (2000) *Current Pharmaceutical Design* 6: 379-392; Fan, S. та ін. (1999) *Chemotherapy* 45: 437-445].

Кіназа, що регулюється сироваткою та глюкокортикоїдами (SGK), швидко та ефективно регулюється кортикоїдами у А6 клітинах на рівні

мРНК та білка. SGK також індукується альдостероном у нирках адреноектомізованих пацієнтів. SGK активується за допомогою 3'-фосфоінозитидзалежної кінази 1 (PDK1). SGK може грати важливу роль у альдостероновому націлюванні клітин та може бути фізіологічно важливою для ранньої відповіді на альдостерон. Анатагоністи альдостеронного рецептора були нещодавно продемонстровані як багатообіцяючі у клінічних дослідженнях з пацієнтами з серцевою недостатністю. Здатність опосередковувати фізіологічні відповіді на альдостерон може також бути вигідною. [Див. Leslie, N.R. та ін. (2001) *Chemical Reviews* 101 (8): 2365-2380; Funder, J.W. та ін. (1999) *Molecular and Cellular Endocrinology* 151 (1-2): 1-3; Verrey, F. та ін. (2000) *Kidney International* 57 (4): 1277-1282].

Аденозин 5'-монофосфат (AMP)-активована протеїнкіназа (AMPK) ізоформи α2 (AMPK α2) присутня у великих концентраціях у скелетній мускулатурі, серці та печінці, у той час ізоформа α1 міститься в усіх органах. AMPK, а саме ізоформа α2, фосфорилує ацетил-СоА карбоксилазу ізоформи β (ACCβ) та інактивує її при електричній стимуляції або фізичних вправах. У скелетній мускулатурі пацієнтів, малоніл-СоА регулюється за допомогою ACCβ та втягується у механізм регуляції переносу жирних кислот з довгим ланцюгом у мітохондрії, де вони піддаються окисненню. AMPK може, таким чином, бути пов'язаною з ожирінням та/або інсулінрезистентністю, модулювання AMPK може бути потенційно вигідним при лікуванні цих захворювань. AMPK інгібує ферменти, втягнені у синтез глікогену та холестерину. Вона представляє собою можливий регуляторний фермент, що у відповідь на виснаження аденозин-5'-трифосфату (АТФ) знижує подальше використання АТФ шляхом ініціації клітинних механізмів, що направлені на підтримання рівнів АТФ. Крім того, AMPK пов'язана з транскрипцією, регуляцією креатинінкінази, апоптозу та транспорту глюкози. [Див. Kemp, B.E. та ін. (1999) *Trends in Biochemical Sciences* 24 (1): 22-25; Friedman, J. та ін. (2002) *Nature* 415 (6869): 268-269; Ruderman, N.B. та ін. (1999) *American Journal of Physiology* 276 (1, Pt. 1): E1-E18].

Тирозинкіназа лімфоїдних Т-клітин (LCK) є цитозольною нерелеваторною тирозинкіназою та Т-лімфоцитарним членом родини Src. LCK втягнена у ранню фазу активації рецептора Т-клітин за допомогою антигенів та відіграє важливу роль в імунній відповіді, опосередкованій Т-клітинами. При активації шляхом фосфорилування LCK фосфорилує рецептор ξ-ланцюгів Т-клітин, який потім може підтримувати на високому рівні другу цитоплазматичну протеїн-тирозинкіназу ZAP-70 для поліпшення активації Т-клітин. Інгібітори можуть використовуватися для лікування ревматоїдного артриту, захворювань, пов'язаних з імунною відповіддю, лейкемій та лімфом, що базуються на Т-клітинах. [Див. Garcia-Echeverria, C. та ін. (2001) *Current Medicinal Chemistry* 8 (13): 1589-1604; Majolini, M.B. та ін. (1999) *Leukemia & Lymphoma* 35 (3/4): 245-254].

Протеїнкіназа 1, активована мітогеном та стресом (MSK1), активується при стимуляції метаболічного шляху протеїнкінази, активованої Ras-мітогеном (MAPK), а також за допомогою метаболічного шляху p38 стрескінази. Обидва метаболічні шляхи є втягненими у розвиток пухлин. Стимуляція шляху Ras-MAPK сигнальної трансдукції ростовими факторами або естерами форболу приводить до фосфорилування гістону H3. Було показано, що MSK1 опосередковує епідермальний фактор росту (EGF) або TPA (12-О-тетрадеканойлфорбол-13-ацетат, естер форболу), індуквані фосфорилуванням H3. Одержано підтвердження, що персистентна активація метаболічного шляху Ras-MAPK та MSK1, яка приводить до підвищених рівнів фосфорилування H3, може впливати на аберантну експресію генів, що спостерігається в онкогенно трансформованих клітинах. Інгібування MSK1 приводило до супресії індукції c-fos (протоонкогена) та uPA генів у парентеральних та онкогенно трансформованих клітинах. Як c-fos, так і uPA, втягнені у пухлинну інвазію та метастази. [Див. Strelkov, I. та ін. (2002) *Cancer Research* 62 (1): 75-78; Zhong, S. та ін. (2001) *Journal of Biological Chemistry* 276 (35): 33213-33219; Nomura, M. та ін. (2001) *Journal of Biological Chemistry* 276 (27): 25558-25567].

Rho кінза (ROCK-II) також є відомою як ROCK α . Шляхом інгібування ROCK-II може потенційно впливати на Rho ГТФазу, яка діє як молекулярний контроль, що регулює багато суттєвих клітинних процесів, включаючи активну динаміку, проходження клітинного циклу та клітинну адгезію. Біологічні ефекти *in vitro* та *in vivo* для Y-27632, специфічного інгібітора ROCK, були описані у літературі, такі включають зниження кров'яного тиску у гіпертензивних пацієнтів, інгібування Rho-індукованого утворення стресових волокон та фокальну адгезію, а також інгібування росту пухлини. [Див. Narumiya, S. та ін. (2000) *Methods in Enzymology* 325 (Regulators and Effectors of Small GTPases, Part D): 273-284 (та посилання, які там цитуються); Bishop та ін. (2000) *BiochemJ.* 348:241-255].

p70 S6 кінза (p70^{S6K}) була знайдена у вигляді двох ізоформ: одна з них -цитоплазматична ізоформа, а інша знаходиться у ядрі. Вони є подібними за винятком N-термінального кінця та обидві називаються p70^{S6K} або S6K1. Також було ідентифіковано другий функціональний гомолог S6K2. p70^{S6K} представляє собою мішень знижувальної регуляції ліпідкінази, фосфоінозитид 3-ОН кінзи (PI(3)K). p70^{S6K} є втягнутою у процеси контролю клітинного циклу та диференціації невральних клітин. p70^{S6K} може також приймати участь у регуляції рухомості клітин, що може впливати на метастази пухлин, у імунній відповіді та у процесах репарації тканин. Разом з PKB/Akt p70^{S6K} є важливим ефектором в онкогенному шляху передачі сигналу протеїн-тирозинкінази (PTK). p70^{S6K} може бути більш ефективною кінзою для BAD, ніж PKB/Akt (див. вище) у відповіді на стимуляцію інсулінового фактора росту 1 (IGF-1). p70^{S6K} може, таким чином, фати важливу антиапоптичну роль. [Див. Blume-Jensen,

P. та ін. (2001) *Nature* 411 (6835): 355-365; Accilli D. та ін. (2001) *Journal of Clinical Investigation* 108 (11): 1575-1576; Hidalgo, M. та ін. (2000) *Oncogene* 19 (56): 6680-6686; Berven, L. та ін. (2000) *Immunology and Cell Biology* 78 (4): 447-451].

cAMP (аденозин 3',5'-циклічний монофосфат)-залежна протеїнкіназа (PKA) є втягнутою у широке коло фізіологічних відповідей, що виникають після взаємодії з cAMP. cAMP представляє собою молекулу, що несе інформацію, яка регулює багато видів активності клітин, таких, як генна транскрипція, ріст клітин та диференціація, електропровідність іонних каналів та вивільнення нейротрансмітерів. Взаємодія cAMP/PKA діє як основний регуляторний механізм у ссавців, PKA також, як було продемонстровано, фосфорилує міради фізіологічних субстратів. PKA має дві основні ізоформи - PKAI та PKAII. Було показано, що інгібітори PKAI мають поліпшений ефект, коли використовуються у комбінації з певними цитотоксичними раковими терапіями. Як було показано, антисмислові олігонуклеотиди, що націлюють субодиночку PKAI Riot, виявляють поліпшені протипухлинні ефекти, коли поєднуються з таксолем. Глюкагон активує PKA, а PKA може впливати на інсулінову відповідь разом з кальмодулін-залежною протеїнкіназою та протеїнкіназою C PKA є втягнутою у регуляцію серцевих кальцієвих каналів L-типу, модуляція складних регуляторних шляхів може виявитися корисною при лікуванні серцевих захворювань. Крім того, T-клітини з порушеною функцією, виділені від пацієнтів, хворих на ВІЛ, відновлювали свою активність шляхом додавання антагоністів PKAI. [Див. Skalhogg, B.S. та ін. (2000) *Frontiers in Bioscience* [електронна публікація] 5: D678-693; Brandon, E.P. та ін. (1997) *Current Opinion in Neurobiology* 7 (3): 397-403; Neshier, R. та ін. (2002) *Diabetes* 51 (Suppl. 1): S68-S73; Shabb, J.B. та ін. (2001) *Chemical Reviews* 101 (8): 2381-2411; Kamp, T.J. та ін. (2000) *Circulation Research* 87 (12): 1095-1102; Tortora, G. та ін. (2002) *Clinical Cancer Research* 8: 303-304; Tortora, G. та ін. (2000) *Clinical Cancer Research* 6: 2506-2512].

Мітогенактивована протеїнкіназа (MAPK) також є відомою як ERK. У пухлиногенезі gas-онкоген передає екстрацелюлярні сигнали росту. Метаболічний шлях MAPK є важливим сигнальним шляхом передачі між зв'язаним з мембраною gas і ядром. При цьому запускається каскад фосфорилування, який втягує три ключові кінзи. Ці кінзи представляють собою Raf, MEK (кінза MAP кінзи) та MAPK/ERK. Ras ізоформи фосфорилують та активують ізоформи MAPK1/ERK1 та MAPK2/ERK2. У фібробластах MAPK1/ERK1 та MAPK2/ERK2 обидві сильно активуються ростовими факторами та за допомогою форболових естерів, що сприяють росту пухлини. MAPK1/ERK1 та MAPK2/ERK2 також є втягненими у регуляцію глюкози, нейротрансмітерну регуляцію та регуляція гормонів, що підсилюють виділення гормонів (в ендокринних тканинах). Метаболічний шлях MAPK також пов'язаний з індукцією мРНК цикліну D1 і, таким чином, є пов'язаним з фазою G1 клітинного

циклу. [Див. Webb, C.P. та ін. (2000) *Cancer Research* 60 (2): 342-349; Roovers, K. та ін. (2000) *BioEssays* 22 (9): 818-826; Chen Z. та ін. (2001) *Chemical Reviews* 101 (8): 2449-2476; Lee, J.C. та ін. (2000) *Immunopharmacology* 47 (2-3): 185-201; Sebot-Lepold J.S. та ін. (2000) *Oncogene* 19: 6594-6599; Cheng, F.Y. та ін. (2001) *Journal of Biological Chemistry* 276 (35): 32552-32558; Cobb, M.H. та ін. (2000) *Trends in Biochemical Sciences* 25 (1): 7-9; Cobb, M.H. та ін. (1995) *Journal of Biological Chemistry* 270 (25): 14843-1486; Deak, M. та ін. (1998) *EMBO Journal* 17 (15): 4426-4441; Davis, J.D. та ін. (1993) *Journal of Biological Chemistry* 268 (20): 14553-14556].

cSrc (що також відома як p60c-src) представляє собою цитозольну нерцепторну тирозинкіназу. c-Src втягнена у трансдукцію мітогенних сигналів від ряду поліпептидних ростових факторів, таких як епідермальний фактор росту (EGF) та фактор росту тромбоцитів (PDGF). c-Src понадекспресується при раку молочної залози, раку підшлункової залози, нейробластомах та інших. Мутант c-Src було ідентифіковано при раку товстого кишечника у людини. c-Src фосфорилує ряд білків, що втягнені у регуляцію перехресного зв'язку між екстрацелюлярним матриксом та цитоплазматичним актиновим скелетом. Модуляція активності c-Src може мати вплив на захворювання, пов'язані з клітинною проліферацією, диференціацією та смертю. [Див. Bjorge, J.D. та ін. (2000) *Oncogen* 19 (49): 5620-5635; Halpern, M.S. та ін. (1996) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 93 (2): 824-7; Belsvhes, A.P. та ін. (1997) *Frontiers in Bioscience* [електронна публікація] 2: D501-518; Zhan, X. та ін. (2001) *Chemical Reviews* 101: 2477-2496; Haskel, M.D. та ін. (2001) *Chemical Reviews* 101: 2425-2440].

Протеїнкіназа 2, зв'язана з протеїнкіназою C (PRK2), регулюється за допомогою G-білка Rho. PRK2 виявлено у ділянках посиленого кругообігу актину. Ендогенна PRK2 кіназа активність підвищується з диференціацією кератиноцитів та асоціюється з міжклітинною адгезією кератиноцитів та Fyn кіназою активацією. [Див. Gross, C. та ін. (2001) *FEBS Letters* 496 (2,3): 101-104; Calautti, E. та ін. (2002) *Journal of Cell Biology* 156 (1): 137-148].

3'-фосфоінозитидзалежна кіназа 1 (PDK1) фосфорилує та активує членів AGC родини кіназ (сAMP-залежна кіназа, сGMP-залежна кіназа та протеїнкіназа C), які активуються при зниженні рівня фосфоінозитид 3-кінази (PI3K). PI3K активується різними протеїнкіназами та, таким чином, може бути пов'язаною з регуляцією ряду подій, специфічних для інсуліну. PDK1 фосфорилування та активація PKOξ є необхідними для інсулінзалежної транслокації. Транслокація GLUT4, індукована інсуліном, є фізіологічно пов'язаною з цитоскелетом на основі актину. Порушення актинових волокон пов'язані з втратою впливу інсуліну на транспорт глюкози та зниженням транслокації GLUT4. [Див. Wick, K.L. та ін. (2001) *Current Drug Targets: Immune, Endocrine and Metabolic Disorders* 1 (3): 209-221; Peterson,

R.T. та ін. (1999) *Current Biology* 9 (14): R521-524; Toker, A. та ін. (2000) *Cell* 103 (2): 185-188; Leslie, N.R. та ін. (2001) *Chem. Rev.* 101: 2365-2380].

Fyn кіназа (FYN) є членом родини Src тирозинкіназ. Fyn втягнена у позитивний контроль міжклітинної адгезії кератиноцитів. Адгезія має важливу функцію у встановленні та підтриманні організованих клітин. За допомогою «вибивання» (кнок-аут) Fyn на трансгенних мишах було встановлено, що Fyn бере участь у сигнальному шляху рецептора T-клітин (TCR). Понадекспресія fyn(T) трансгену викликає утворення T-клітин з поліпшеною чутливістю до сигнального шляху TCR. Навпаки, експресія інактивованої форми кінази діє як інгібітор. Fyn може бути прийнятною мішенню для лікування аутоімунних захворювань. Fyn -/- миші є гіперчутливими до спирту, що дає змогу запропонувати, що Fyn може бути мішенню для лікування алкоголізму. Зміна рівнів Fyn може також допомогти при лікуванні шкірних захворювань. Fyn втягнена у регуляцію запрограмованої загибелі клітин, Fyn -/- миші демонструють знижений апоптоз. Див. також PRK2. [Див. Calautti, E. та ін. (2002) *Journal of Cell Biology* 156 (1): 137-148; Resh, M.D. та ін. (1998) *Journal of Biochemistry & Cell Biology* 30 (11): 1159-1162].

Рецептор 2 фактора росту судинного ендотелію (VEGFR-2) також є відомим як FLK-1 та як KDR (рецептор внутрішнього домену кінази). Інші тирозинкінази включають VEGFR-1 (Flt-1) та VEGFR-3 (Flt-4). Ангіогенез або розвиток нової судинної системи є центральним моментом процесу завдяки якому здійснюється ріст солідних пухлин. Ступінь васкуляризації пов'язана з підвищеним потенціалом для утворення метастазів. VEGFR-2, який експресується тільки ендотеліальними клітинами, зв'язує ефективний ангіогенний фактор росту VEGF та опосередковує подальшу сигнальну трансдукцію. Інгібування активності VEGFR-2 приводить до зниження ангіогенезу та росту пухлин на моделях *in vivo*, інгібітори VEGFR-1 у даний момент знаходяться на стадії клінічного дослідження для лікування раку. [Див. Strawn та ін. (1996) *Cancer Research* 56: 3540-3545; Millauer та ін. (1996) *Cancer Research* 56:1615-1620; Sakamoto, K.M. та ін. (2001) *J Drugs* 4 (9): 1061-1067; Ellis, L.M. та ін. (2000) *Oncologist* 5 (Suppl.1): 11-15; Mendel, D.B. та ін. (2000) *Anti-Cancer Drug Design* 15:29-41; Kumar, C.C. та ін. (2001) *Expert Opin. Emerging Drugs* 6 (2): 303-315; Vajkoczy, P. та ін. (1999) *Neoplasia* 1 (1): 31-41].

Рецептор фактора росту фібробластів (FGFR) зв'язує ангіогенні ростові фактори aFGF та bFGF та опосередковує подальшу інтрацелюлярну сигнальну трансдукцію. Ростові фактори, такі, як bFGF, можуть грати важливу роль в індукції ангіогенезу у солідних пухлинах, які досягли певного розміру. FGFR експресується у ряді різних типів клітин у організмі та може грати або може не грати важливі ролі у нормальних фізіологічних процесах дорослих людей. Системне введення невеликих молекул інгібітора FGFR було продемонстроване як таке, що блокує bFGF-індукований ангіогенез у мишей. [Див. Yoshiji та ін.

(1997) *Cancer Research* 57: 3924-3928; Mohammad та ін. (1998) *EMBO Journal* 17: 5996-5904].

Фосфорилаза-кіназа (РНК) активує глікогенфосфорилазу. Первинний наслідок активації полягає у вивільненні глюкози 1-фосфату з глікогену. Перетворення на глікоген представляє собою основний засіб, за допомогою якого глюкоза зберігається у ссавців. Внутрішньоклітинні запаси глікогену використовуються для підтримання гомеостазу глюкози у крові під час голодування та є джерелом енергії для м'язового скорочення. В умовах *in vivo* РНК фосфорилується за допомогою cAMP-залежної протеїнкінази (РКА), яка підвищує специфічну активність РНК. Обидва типи діабету 1 та 2 демонструють знижені рівні глікогену у печінці та м'язових клітинах. Рівні глікогену у значній мірі регулюються гормонами та метаболічними шляхами передачі. Інгібітори кінази, що можуть підвищувати внутрішньоклітинні рівні глікогену, будуть корисними у лікуванні діабету. [Див. Brushia, R.J. та ін. (1999) *Frontiers in Bioscience* [електронна публікація] 4: D618-D641; Newgard, СВ. та ін. (2000) *Diabetes* 49: 1967-1977; Venien-Bryan, С. та ін. (2002) *Structure* 10: 33-41; Graves D. та ін. (1999) *Pharmacol. Ther.* 82: (2-3) 143-155; Killmann, M.W. та ін. (1997) *Protein Dysfunction and Human Genetic Disease Chapter 4*: 57-75].

Wee1 кіназа (Wee1) разом з Mik1 кіназою була продемонстрована як така, що фосфорилує Cdc2. Фосфорилування Cdc2, як було показано, запобігає вступу у мітотичну фазу. Wee1 може грати важливу роль у нормальному циклі росту клітин та може бути втягнутою у контроль точок проходження клітинного циклу. [Rhind, N. та ін. (2001) *Molecular and Cellular Biology* 21 (5): 1499-1508].

Протеїнкіназа В (РКВ) також називається Akt. Існують три дуже подібні ізоформи, що відомі, як РКВ α , β та γ (або Akt 1, 2 та 3). Ультрафіолетове опромінення у межах довжини хвиль 290-320 нм асоціюється з шкідливими ефектами сонячного світла. Таке опромінення спричинює активацію РКВ/Akt та може бути втягнене у пухлиногенез. Понадекспресований РКВ/Akt було виявлено при раку яєчника, передміхурової залози, молочних залоз та підшлункової залози. РКВ/Akt також втягнена у розвиток клітинного циклу. РКВ/Akt поліпшує виживання клітин за допомогою ряду засобів. Вона фосфорилує проапоптичний білок, BAD, так, що він стає нездатним до зв'язування, та інактивує антиапоптичний білок Bcl-xl. РКВ/Akt також служить для інгібування апоптозу за рахунок інгібування каспази 9 та вільчатого фактора транскрипції, а також за допомогою активації Ikb кінази. [Див. Barber, A.J. та ін. (2001) *Journal of Biological Chemistry* 276 (35): 32814-32821; Medema, R.H. та ін. (2000) *Nature* 404: 782-787; Muise-Helmericks, R.C. та ін. (1998) *Journal of Biological Chemistry* 273 (45): 29864-29872; Nomura, M. та ін. (2001) *Journal of Biological Chemistry* 276 (27): 25558-25567; Nicholson, K.M. та ін. (2002) *Cellular Signalling* 14 (5): 381-395; Brazil, D.P. та ін. (2001) *Trends in Biochemical Sciences* 26 (11): 657-654; Leslie, N. R. та ін. (2001) *Chem Rev* 101: 2365-2380].

Протеїнкіназа С (РКС) класичних ізоформ позначається як α , β 1, β 2 та γ . Усі вони є Ca^{2+} -залежними. Ізоформи РКС є втягненими у шляхи сигнальної трансдукції, пов'язані з рядом фізіологічних відповідей, включаючи транспорт через мембрану, клітинну диференціацію та проліферацію, організацію білків цитоскелету та генну експресію. Форболові естери, що сприяють розвитку пухлин, активують класичні ізоформи РКС, а антисмислові олігонуклестиди можуть блокувати цю активацію. Ізоформи РКС часто понадекспресуються при різних видах раку. Біло продемонстровано, що інгібітори РКС викликають зворотний розвиток р-глікопротеїн-опосередкованої стійкості до ряду лікарських засобів та можуть підвищувати внутрішньоклітинні концентрації інших протипухлинних агентів. У миццях ізоформи РКС втягнені у певні процеси сітцевої патології. РКС- γ експресується на високому рівні у головному та спинному мозку з первинною локалізацією у дентритних та нейронних клітинах. РКС-P2 втягнена у клітинну проліферацію, а її понадекспресія підвищує чутливість до раку. Інгібітори РКО β є потенційними засобами нової терапії для діабетичної ретинопатії, що було продемонстровано у клінічних дослідженнях. [Див. Magnelli, L. та ін. (1997) *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 123 (7): 365-369; Clerk, A. та ін. (2001) *Circulation Research* 89 (10): 847-849; Carter, C. та ін. (2000) *Current Drug Targets* 1 (2): 163-183; Greenberg, S. та ін. (1998) *Alcohol* 16 (2): 167-175; Rozenzweig, T. та ін. (2002) *Diabetes* 51 (6): 1921-1930; Deucher, A. та ін. (2002) *American Journal of Ophthalmology* 133 (5): 693-698; Parekh, D. та ін. (2000) *EMBO Journal* 19 (4): 496-503; Newton, A.C. (2001) *Chem. Rev.* 101: 2353-2364].

Термін «лікування» або «той, що піддають лікуванню», як такий, що використовується у даній заявці, відноситься до зворотного розвитку, полегшення, інгібування розвитку або запобігання розладу або стану, якого цей термін відноситься, одного або більше симптомів такого розладу або стану. Термін «лікування» як такий, що використовується у контексті даної заявки, відноситься до процесу лікування.

Термін «розлади сполучних тканин», як такий, що використовується у контексті даної заявки, відноситься до розладів, таких, як дегенеративна втрата хрящової тканини після травматичного пошкодження суглобу, остеоартрит, остеопороз, хвороба Педжета, випадіння штучних імплантатів суглобів, захворювання періодонту та гінгівіти.

Термін «руйнування суглобового хряща» як такий, що використовується у контексті даної заявки, відноситься до розладів сполучної тканини, що призводять до руйнування суглобового хряща, переважно, пошкодження суглобу, реактивного артриту, гострого пірофосфатного артриту (псевдоподагри), псоріатичного артриту, ювенільного ревматоїдного артриту, переважно, остеоартриту.

Термін «запальні захворювання», як такий, що використовується у контексті даної заявки, відноситься до таких розладів, як ревматоїдний

артрит, анкілозуючий спондиліт, псоріатичний артрит, псоріаз, хондрокальциноз, подагра, запальне захворювання кишечника, виразковий коліт, хвороба Крона, фіброміалгія та кахексія.

Термін «імунологічні/алергічні розлади», як такий, що використовується у контексті даної заявки, відноситься до токсичності трансплантату органу, алергічних реакцій, алергічної контактної гіперчутливості, аутоімунних розладів, таких, як розлади, пов'язані з гранулематозним запаленням/тканинною реконструкцією (такою як астма), імуносупресія і саркоїд.

Термін "інфекційні захворювання", включаючи ті, які опосередковані вірусами, бактеріями, грибковими або мікобактеріальними інфекціями, як він вживається тут, означає такі розлади як септичний артрит, СНІД, лихоманку; пріони, міастенія гравіс, малярія, сепсис, гемодинамічний шок і септичний шок.

Термін "респіраторні захворювання" як він вживається тут означає розлади, такі як хронічне обструктивне захворювання легень (включаючи емфізему), гострий респіраторний дистрес синдром, астма, гіпероксисне альвеолярне пошкодження і ідіоматичний фіброз легень та інші фіброзні захворювання легень.

Термін "серцево-судинні захворювання" як він вживається тут означає такі захворювання як атеросклероз, включаючи атеросклеротичне бляшкове пошкодження; аневризму аорти, включаючи аневризму черевної аорти і аневризму мозкової артерії; гостру серцеву недостатність; інфаркт міокарду і церебральний інфаркт; інсульт; ішемію головного мозку; коагуляцію і реакцію гострої фази; дилатацію лівого шлуночка; пост-ішемічне реперфузійне пошкодження; ангіофіброми; гемангіоми і рестеноз.

Термін "захворювання очей", як він вживається тут, означає такі захворювання як абераційний ангіогенез, окулярний ангіогенез, запалення ока, кератоконус, синдром Шегрена, міопія, окулярні пухлини, відторгнення пересащеної рогівки, пошкодження рогівки, неоваскулярна глаукома, утворення виразок на рогівці, рубцювання рогівки, дегенерація жовтої плями (включаючи "вікову дегенерацію жовтої плями (ARMD)" як у „сухій”, так і „вологій” формах), проліферативна вітреоретинопатія і ретинопатія-недоношених.

Термін "порушення обміну речовин", як він вживається тут, означає такі захворювання як діабет (включаючи інсулін-незалежний діабет, діабетичну ретинопатію, інсулінрезистентність, діабетичну виразку).

Термін захворювання "центральної нервової системи" (ЦНС), як він вживається тут, означає такі розлади як травма голови, пошкодження спинного мозку, запальні захворювання центральної нервової системи, нейродегенеративні розлади (гострі та хронічні), хвороба Альцгеймера, демієлінізуючі захворювання нервової системи, хвороба Хантінгтона, хвороба Паркінсона, периферійна нейропатія, біль, церебральна амілоїдна ангіопатія, ноотропічне або когнітивне

покращення, боковий аміотрофічний склероз, розсіяний склероз, мігрень, депресія і анорексія.

Термін „захворювання печінки/нирок” як він вживається тут означає такі розлади як нефротичні синдроми, такі як гломерулонефрит і гломерулярне захворювання нирок, протеїнурія, цироз печінки і інтерстиціальний нефрит.

Термін "розлади репродуктивного здоров'я", як він вживається тут, означає такі розлади як ендометріоз, контрацепція (чоловіків/жінок), дісменорея, дисфункціональна маткова кровотеча, достроковий розрив оболонки плоду і абортификант.

Термін "шлункові захворювання", як він вживається тут, означає захворювання такі як товстокишечний анастомоз і виразки шлунку.

Термін "захворювання шкіри", як він вживається тут, означає такі розлади як старіння шкіри, пролежні, псоріаз, екзема, дерматит, променеве ураження, утворення виразок на шкірі, декубітальні виразки, бульозний епідермоліз, аномальне загоювання ран (місцеві і пероральні рецептури), опіки і склерит.

Термін "рак", як він вживається тут, означає такі розлади як солідна пухлина, включаючи рак товстої кишки, рак молочної залози, рак легень і рак передміхурової залози, пухлинна інвазія, ріст пухлини, метастази пухлини, рак ротової порожнини і глотки (губ, язика, рота, глотки), стравоходу, шлунку, тонкої кишки, товстої кишки, прямої кишки, печінки і жовчних протоків, підшлункової залози, гортані, легень, кісток, сполучних тканин, шийки матки, ендометрію, яєчника, яєчка, сечового міхура, нирок і інших тканин сечової системи, ока, мозку і центральної нервової системи, щитовидної залози і інших ендокринних залоз, хворобу Ходжкіна, неходжкінські лімфоми, множинну мієлому і гематопоеитичні злоякісні новоутворення, включаючи лейкомію і лімфоми, включаючи лімфоцитні, гранулоцитні і моноцитні.

Наступні Схеми реакцій ілюструють одержання сполук за цим винаходом. Якщо не вказано інше, кожна з А, група -Y-Z-, X, R¹, R², R³, і R⁴ на Схемах реакцій і їх описах мають вказані вище значення.

СХЕМА 1

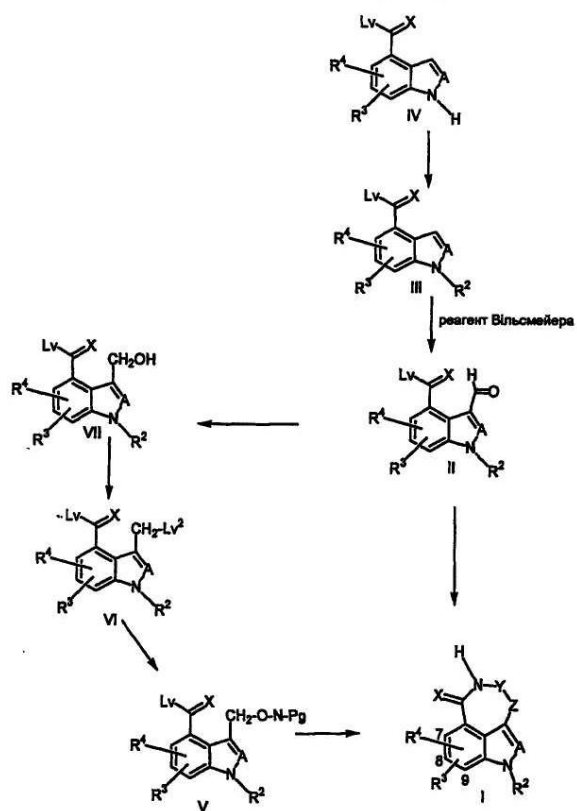
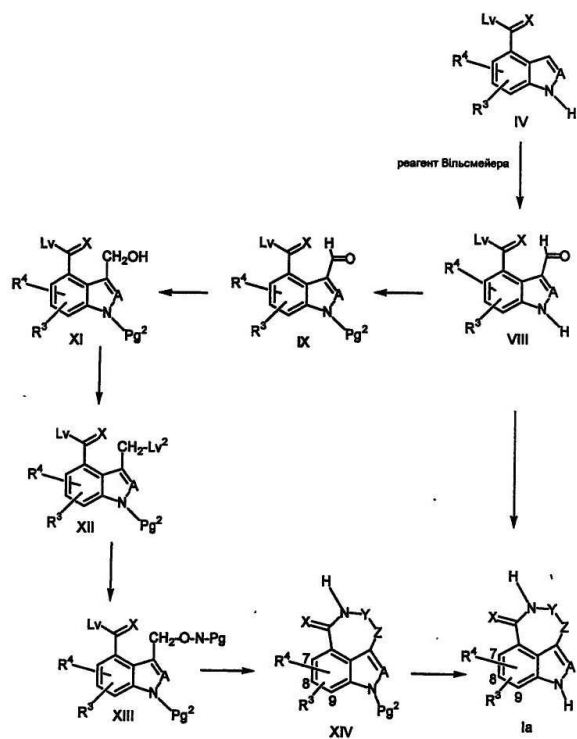


СХЕМА 2



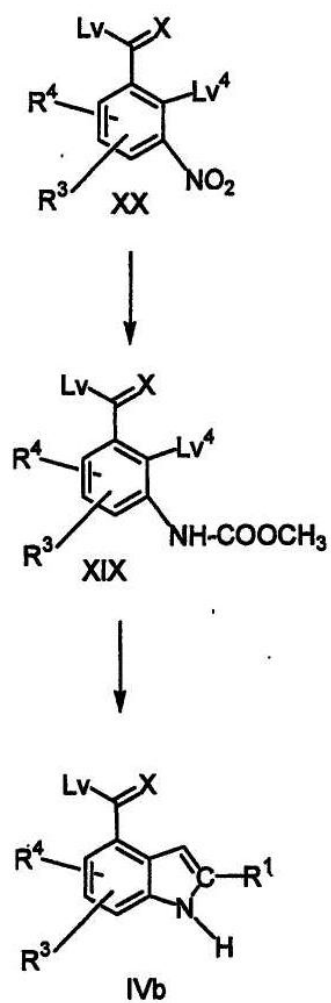
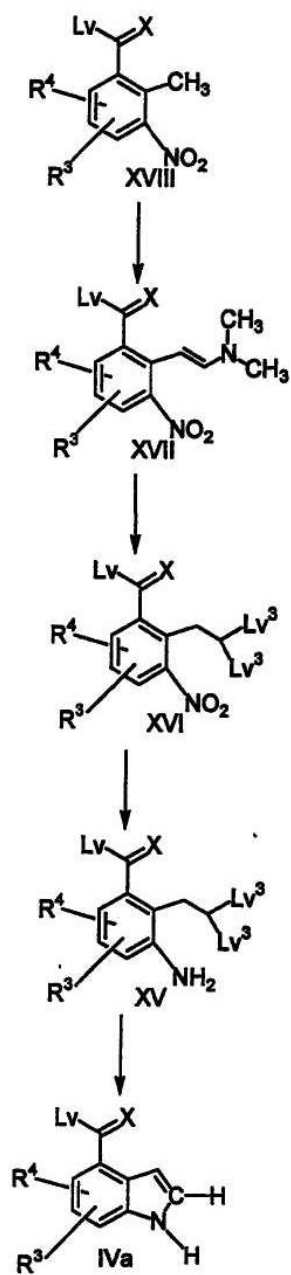
CXEMA 4CXEMA 5

СХЕМА 6

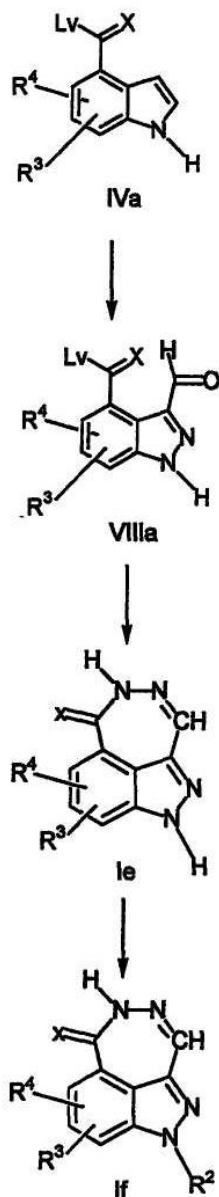


Схема 1 стосується одержання сполук формули I. Посилаючись на Схему 1, сполуку формули I, в якій група -Y-Z- має формулу -N=CH- і R^2 не є воднем, можна одержати шляхом реакції сполуки формули II, в якій R^2 не є воднем і в якій Lv є відхідною групою, з гідразином у розчиннику. Придатними Lv відхідними групами є метокси, етокси, або бензилокси, переважно метокси. Придатними розчинниками є спирти (такі як етанол), переважно метанол. Вищевказану реакцію можна проводити при температурі від приблизно 25°C до приблизно 90°C, переважно приблизно 65°C. Вищевказану реакцію можна проводити протягом від приблизно 5 хвилин до приблизно 24 годин, переважно приблизно 0,5 годин.

Сполуки формули II, в яких R^2 не є воднем і в яких Lv відповідає описаній вище, можна одержати шляхом реакції сполуки формули III, в якій R^2 не є

воднем і в якій Lv відповідає описаній вище, з формілюючим реагентом Вільсмейєра у розчиннику. Придатними формілюючими реагентами Вільсмейєра є POCl_3 і ДМФА або $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{O}$ і ДМФА; переважно POCl_3 і ДМФА. Придатними розчинниками є хлороформ, діоксан, тетрагідрофуран, диметилформамід, або метиленхлорид; переважно метиленхлорид. Вищевказану реакцію можна проводити при температурі від приблизно 0°C до приблизно 25°C, переважно приблизно 0°C під час додавання реагенту, потім залишаючи реакційну суміш нагрітись до 23°C на приблизно 0,5 годин. Вищевказану реакцію можна проводити протягом від приблизно 5 хвилин до приблизно 24 годин, переважно приблизно 0,5 годин.

Сполуки формули III, в яких R^2 не є воднем і в яких Lv відповідає описаній вище, можна одержати шляхом реакції сполуки формули IV, в якій Lv відповідає описаній вище, із сполукою формули:



в якій Lv^1 є відхідною групою, такою як гало, переважно бром або хлор, у присутності придатної основи в полярному розчиннику. Придатними основами є алкоксидні основи (такі як метоксид натрію, етоксид натрію, або трет-бутоксид калію); гідридні основи (такі як гідрид натрію); або карбонатні основи (такі як карбонат калію або карбонат цезію); переважно карбонат калію. Придатними полярними розчинниками є тетрагідрофуран, диметилформамід, диметилсульфоксид, або спирти (такі як етанол), переважно диметилформамід. Вищевказану реакцію можна проводити при температурі від приблизно 0°C до приблизно 100°C, переважно приблизно 80°C. Вищевказану реакцію можна проводити протягом від приблизно 0,5 годин до приблизно 72 годин, переважно приблизно 24 годин.

Сполуку формули I, в якій група -Y-Z- є -O-CH₂- і в якій R^2 не є воднем, можна одержати шляхом реакції сполуки формули V, в якій R^2 не є воднем, де Pg є захисною групою, і Lv відповідає описаній вище, із агентом зняття захисту групи Pg. Придатними Pg групами є фталоїл, трет-бутоксикарбоніл, бензилоксикарбоніл, або етоксикарбоніл; переважно фталоїл. Придатними агентами зняття захисту групи Pg є гідразин, трифтороцтова кислота, соляна кислота, гідрохлорид, гідробромід в оцтовій кислоті, або водень і Pd каталізатор; переважно гідразин. Кислотні реакції можна нейтралізувати після зняття захисту придатною основою, включаючи третинні аміни (такі як триетиламін або діізопропілетиламін) або карбонатні основи (такі як карбонат калію); переважно триетиламіном. Придатними розчинниками є диметилформамід, метиленхлорид, хлороформ, або спирт (такий як метанол), переважно метанол. Вищевказану реакцію можна проводити при температурі від приблизно 20°C до приблизно 130°C, переважно приблизно 65°C. Вищевказану реакцію можна проводити протягом від приблизно 0,5 годин до приблизно 48 годин, переважно приблизно 2 години.

Сполуку формули V, в якій R^2 не є воднем, де Pg є захисною групою, і Lv відповідає описаній вище, можна одержати шляхом реакції сполуки формули VI, в якій R^2 не є воднем, Lv^2 є відхідною групою і Lv відповідає описаній вище, із сполукою формули

Pg-N-OH

у присутності основи у розчиннику. Придатними Lv^2 відхідними групами є гало, толуолсульфоніл, метансульфоніл, трифторметансульфоніл, або адукти реакції Міцунобу. Придатними сполуками формули Pg-N-OH є N-гідроксифталімід, трет-бутил N-гідроксилкарбамат, N-гідроксиуретан, або бензил N-гідроксикарбамат. Придатними основами є гідрид натрію, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен, піридин, третинні аміни (такі як діізопропілетиламін або триетиламін) або карбонатні основи (такі як карбонат натрію); переважно карбонат натрію. Придатними розчинниками є диметилформамід, диметилсульфоксид, тетрагідрофуран, метиленхлорид, хлороформ, або спирт (такий як метанол); переважно диметилсульфоксид. Вищевказану реакцію можна проводити при температурі від приблизно -25°C до приблизно 80°C , переважно приблизно 23°C . Вищевказану реакцію можна проводити протягом від приблизно 5 хвилин до приблизно 48 годин, переважно приблизно 20 годин.

Сполуку формули VI, в якій R^2 не є воднем і Lv^2 і Lv відповідають описаним вище, можна одержати шляхом реакції сполуки формули VII, в якій R^2 не є воднем і Lv відповідає описаній вище, з Lv^2 утворюючим агентом, у розчиннику. Придатними Lv^2 утворюючими агентами є $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}$ і CCl_4 ; $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}$ і PBr_3 ; пара- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{Cl}$; $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$; $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{O}$; або реагенти реакції Міцунобу (такі як диетилазодикарбосилат і $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}$); переважно $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}$ і CCl_4 . Придатними розчинниками є метиленхлорид, хлороформ, тетрагідрофуран, тетрахлорид вуглецю, бензол або толуол; переважно метиленхлорид. Вищевказану реакцію можна проводити при температурі від приблизно -25°C до приблизно 80°C , переважно приблизно 23°C . Вищевказану реакцію можна проводити протягом від приблизно 5 хвилин до приблизно 24 годин, переважно приблизно 20 годин.

Сполуку формули VII, в якій R^2 не є воднем і Lv відповідає описаній вище, можна одержати шляхом реакції сполуки формули II, в якій R^2 не є воднем і Lv відповідає описаній вище, з відновлюючим агентом у розчиннику. Придатними відновлюючими агентами є боргідрид натрію, боргідрид літію, боргідрид цинку, диборан, боранові комплекси, триацетоксиборгідрид, ціаноборгідрид натрію, або ціаноборгідрид літію; переважно боргідрид натрію. Придатними розчинниками є спирт (такий як метанол), тетрагідрофуран, суміш метанолу і безводного HCl, або суміш метанолу і оцтової кислоти; переважно метанол. Вищевказану реакцію можна проводити при температурі від приблизно 0°C до приблизно 50°C , переважно приблизно 23°C .

Вищевказану реакцію можна проводити протягом від приблизно 5 хвилин до приблизно 24 годин, переважно приблизно 15 хвилин.

Схема 2 стосується одержання сполук формули Ia, яка є сполукою формули I, в якій R^2 є воднем. Посилаючись на Схему 2, сполуку формули Ia, в якій група -Y-Z- має формулу -N=CH-, можна одержати шляхом реакції сполуки формули VIII, в якій Lv є відхідною групою, яка описана вище, з гідразином у розчиннику. Умови проведення реакції відповідають описаним вище в описі Схеми 1 для одержання сполуки формули I із сполуки формули II.

Сполуки формули VIII, в яких Lv відповідає описаній вище, можна одержати шляхом реакції сполуки формули IV, в якій Lv відповідає описаній вище, з реагентом Вільсмейера у розчиннику. Умови проведення реакції відповідають описаним вище в описі Схеми 1 для одержання сполук формули II із сполуки формули III.

Сполуку формули Ia, в якій група -Y-Z- є -O-CH₂-, можна одержати шляхом реакції сполуки формули XIV, в якій Pg² є захисною групою, з агентом зняття захисту групи Pg² у розчиннику. Придатними Pg² захисними групами є трет-бутоксикарбоніл, бензилоксикарбоніл, або 2-(триметилсиліл)етоксиметил; переважно трет-бутоксикарбоніл. Придатними агентами зняття захисту групи Pg² є трифтороцтова кислота, соляна кислота, гідрохлорид, гідробромід в оцтовій кислоті, водень і Pd каталізатор, або тетрабутиламонійфторид; переважно трифтороцтова кислота.

Придатними розчинниками є метиленхлорид, хлороформ, діоксан, диметилформамід, або спирт (такий як метанол); переважно метиленхлорид. Вищевказану реакцію можна проводити при температурі від приблизно 20°C до приблизно 80°C , переважно приблизно 23°C . Вищевказану реакцію можна проводити протягом від приблизно 15 хвилин до приблизно 48 годин, переважно приблизно 2 години.

Сполуку формули XIV, в якій Pg² відповідає описаній вище, можна одержати шляхом реакції сполуки формули XIII, де Pg є захисною групою такою, як описана для сполуки формули V Схеми 1, і Pg² і Lv відповідають описаним вище, із агентом зняття захисту групи Pg. Умови проведення реакції відповідають описаним вище в описі Схеми 1 для одержання сполуки формули I із сполуки формули V.

Сполуку формули XIII, в якій Pg², Lv і Lv^2 відповідають описаним вище, можна одержати шляхом реакції сполуки формули XII, в якій Pg², Lv і Lv^2 відповідають описаним вище, із сполукою формули

Pg-N-OH

в якій Pg відповідає описаній вище, у присутності основи у розчиннику. Умови проведення реакції відповідають описаним вище в описі Схеми 1 для одержання сполуки формули V із сполуки формули VI.

Сполуку формули XII, в якій Pg², Lv^2 і Lv відповідають описаним вище, можна одержати шляхом реакції сполуки формули XI, в якій Pg² і

Lv відповідають описаним вище, з Lv² утворюючим агентом у розчиннику. Умови проведення реакції відповідають описаним вище в описі Схеми 1 для одержання сполуки формули VI із сполуки формули VII.

Сполуку формули XI, в якій Pg² і Lv відповідають описаним вище, можна одержати шляхом реакції сполуки формули IX, в якій Pg² і Lv відповідають описаним вище, з відновлюючим агентом у розчиннику. Умови проведення реакції відповідають описаним вище в описі Схеми 1 для одержання сполуки формули VII із сполуки формули II.

Сполуку формули IX, в якій Pg² і Lv відповідають описаним вище, можна одержати шляхом реакції сполуки формули VIII, в якій Lv відповідає описаній вище, з Pg² захисним агентом у присутності придатної основи у розчиннику. Придатні Pg² захисні агенти включають ди-трет-бутилдикарбонат, бензил хлорформіат, або 2-(триметилсиліл)етоксиметилхлорид; переважно ди-трет-бутилдикарбонат. Придатними основами є гібридні основи (такі як гібрид натрію, гібрид літію, або гібрид калію); переважно гібрид натрію. Придатними розчинниками є тетрагідрофуран або диметилформамід; переважно тетрагідрофуран. Вищевказану реакцію можна проводити при температурі від приблизно 0°C до приблизно 60°C, переважно приблизно 23°C. Вищевказану реакцію можна проводити протягом від приблизно 15 хвилин до приблизно 24 годин, переважно приблизно 1 годину.

Схема 3 стосується одержання сполуки формули Ib, яка є сполукою формули I, в якій A є CR¹-. Посилаючись на Схему 3, сполуку формули Ib, можна одержати шляхом реакції сполуки формули Ic, в якій галоген вибраний з бромю або йоду, з конденсуючим реагентом формули:



в якій M є N або металом, у присутності паладієвого і мідного каталізаторів у розчиннику. Придатними металами є бор і олово, переважно бор. Придатними конденсуючими реагентами є конденсуючий реагент Стілла [Див. публікацію Chamoine, S., Houldsworth, S., Snieckus, V. Tetrahedron Lett. 1998, 39, 4175-4178 включену в якості посилання], конденсуючий реагент Сузукі [Див. публікацію Littke, A.F., Chaoyang, D., Fu, I.S.C. J.Am. Chem. Soc. 2000, 122, 4020-4028 включену в якості посилання], або конденсуючий реагент Соногашіра [Див. публікацію Sonogashira, K., Tohda, Y., Hagihara, N. Tetrahedron Lett. 1975, 16, 44467-4470 включену в якості посилання]; переважно конденсуючий реагент Сузукі або конденсуючий реагент Стілла. Придатними паладієвим і мідним каталізаторами є Pd(C₆H₅)₃P₄, Pd(dba)₂, Pd(P(C₆H₅)₃)Cl₂ і йодид Cu. Придатними розчинниками є диметилформамід або тетрагідрофуран; переважно диметилформамід. Вищевказану реакцію можна проводити при температурі від приблизно 22°C до приблизно 110°C, переважно приблизно 90°C. Вищевказану реакцію можна проводити протягом

від приблизно 5 хвилин до приблизно 48 годин, переважно приблизно 2 години.

Деяким сполукам формули Ib, таким як такі, в яких R¹ є заміщеним алкіном (наприклад метиламінопропініл), можуть бути необхідні додаткові стадії, які вимагають застосування захисної групи (наприклад трет-бутоксикарбонілу). Такі захисні групи і способи їх видалення відомі у галузі і їх можна знайти у книзі Greene and Wuts, "Protecting Groups in Organic Synthesis," (John Wiley & Sons, 2nd Ed). Окрім того, сполуки Ib, як такі, в яких R¹, R² або R³ є заміщеним алкілом, алкінілом, ароматичними або вінілом, піддають додатковим стандартним хімічним перетворенням (наприклад каталітичній гідрогенізації, OsO₄/NMMO/NaIO₄ окисному розщепленню, мезилуванню/заміщенню, реакціям відновлення і відновного амінування). Ці реакції є також відомими у галузі і їх можна знайти у Larock, R.C., "Comprehensive Organic Transformations" (Wiley-VCH, 2nd Ed.).

Сполуку формули Ib, в якій A є CR¹- і R¹ є -(C=O)-O-(C₁-C₆)алкілом, можна одержати шляхом реакції сполуки формули Ic, в якій галоген вибраний з бромю або йоду, з монооксидом вуглецю у присутності паладієвого каталізатора, основи і сполуки формули H-O-(C₁-C₆)алкіл (в залежності від -(C₁-C₆)алкільної частини бажаного R¹) у розчиннику. Придатні паладієві каталізатори включають Pd(дффф)Cl₂. Придатними основами є третинні аміни, такі як триетиламін. Придатними сполуками формули H-O-(C₁-C₆)алкіл є метанол, етанол, або пропанол. Придатними розчинниками є диметилформамід або тетрагідрофуран; переважно диметилформамід. Вищевказану реакцію можна проводити при температурі від приблизно 22°C до приблизно 110°C, переважно приблизно 85°C. Вищевказану реакцію можна проводити протягом від приблизно 30 хвилин до приблизно 48 годин, переважно приблизно 16 годин.

Сполуку формули Ib, в якій A є CR¹- і R¹ є -(C=O)-NH-(C₁-C₆)алкілом або -(C=O)-NH-(C₁-C₆)алкіл-OH або -(C=O)-NH-(C₁-C₆)алкіл-N(CH₃)₂ або Q(C=)1-(4-N-метилпіперазин) можна одержати шляхом реакції сполуки формули Ic, в якій галоген вибраний з бромю або йоду, з монооксиду вуглецю у присутності паладієвого каталізатора, основи і сполуки формули H₂N-(C₁-C₆)алкіл або H₂N-(C₁-C₆)алкіл-OH, або H₂N-(C₁-C₆)алкіл-N(CH₃)₂ або N-метилпіперазин (в залежності від -(C₁-C₆)алкільної частини бажаного R¹) у розчиннику. Придатними паладієвими каталізаторами є Pd(дффф)Cl₂. Придатними основами є третинні аміни, такими як триетиламін. Придатними сполуками формул H₂N-(C₁-C₆)алкіл або H₂N-(C₁-C₆)алкіл-OH, або H₂N-(C₁-C₆)алкіл-N(CH₃)₂ або N-метилпіперазин є 2-аміноетанол, N,N-диметилетилендіамін, метиламін N-метилпіперазин. Придатними розчинниками є диметилформамід або толуол; переважно диметилформамід. Вищевказану реакцію можна проводити при температурі від приблизно 22°C до приблизно 110°C, переважно приблизно 85°C. Вищевказану реакцію можна проводити протягом

від приблизно 30 хвилин до приблизно 48 годин, переважно приблизно 16 годин.

Сполуку формули Ic, в якій галогеном є бром або йод, можна одержати шляхом реакції сполуки формули Id із придатним галогенуючим агентом у розчиннику. Придатними галогенуючими агентами є N-бромсукцинімід або N-йодсукцинімід; переважно N-бромсукцинімід. Придатними розчинниками є тетрагідрофуран або диметилформамід, переважно диметилформамід. Вищевказану реакцію можна проводити при температурі від приблизно 0°C до приблизно 75°C, переважно приблизно 22°C. Вищевказану реакцію можна проводити протягом від приблизно 5 хвилин до приблизно 24 годин, переважно приблизно 1 годину.

Сполуку формули Ic, в якій галогеном є хлор, можна одержати шляхом реакції сполуки формули Id із придатним хлоруючим агентом у розчиннику. Придатними хлоруючими агентами є N-хлорсукцинімід. Придатними розчинниками є тетрагідрофуран або диметилформамід; переважно диметилформамід. Вищевказану реакцію можна проводити при температурі від приблизно 0°C до приблизно 75°C, переважно приблизно 45°C. Вищевказану реакцію можна проводити протягом від приблизно 5 хвилин до приблизно 24 годин, переважно приблизно 1 годину.

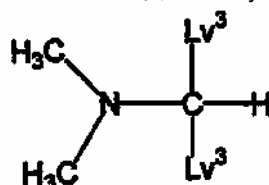
Схема 4 стосується одержання сполуки формули IVa, яка є сполукою формули IV Схеми 1, в якій A є CH-. Посилаючись на Схему 4, сполуку формули IVa, в якій Lv відповідає описаній вище, можна одержати шляхом реакції сполуки формули XV, в якій Lv відповідає описаній вище і кожна з Lv³ є відхідною групою, з придатною кислотою в полярному протонівмісному розчиннику [Див. публікацію Coe, J.W., Vetelino, M.G., Bradlee, M.J. Tetrahedron Lett. 1996, 37, 6045-6047 включену в якості посилання]. Придатними Lv³ відхідними групами є метокси або етокси, переважно метокси. Придатними кислотами є HCl, H₂SO₄, паратолуолсульфонова кислота, камфорсульфонова кислота, або кислоти Льюїса; переважно HCl. Придатними полярними протонівмісними розчинниками є спирти (такі як метанол або етанол), переважно метанол. Вищевказану реакцію можна проводити при температурі від приблизно 0°C до приблизно 100°C, переважно приблизно 65°C. Вищевказану реакцію можна проводити протягом від приблизно 5 хвилин до приблизно 24 годин, переважно приблизно 1 годину.

Сполуку формули XV, в якій Lv і Lv³ відповідають описаним вище, можна одержати шляхом реакції сполуки формули XVI, в якій Lv і Lv³ відповідають описаним вище, з відновлюючим агентом в полярному розчиннику. Придатними відновлюючими агентами є реагенти каталітичного переносу такі як гідразингидрат, формат амонію, хлорид амонію, циклогексен, або водень у присутності каталізаторів (таких як Pd на вугіллі [Див. публікацію Coe, J.W., Vetelino, M.G., Bradlee, M.J. Tetrahedron Lett. 1996, 37, 6045-6047 включену в якості посилання], Ru, Rh, нікелевий

каталізатор Ренея, або Pt); HCl або оцтова кислота у присутності In, Fe, Sn, або Zn; HCl/SnCl₂; SnCl₂; 2H₂O; Bu₃SnH/AIBN; або Fe₃(CO)₁₂; переважно SnCl₂; 2H₂O або водень у присутності Pd на вугіллі або нікелевого каталізатора Ренея. Придатними полярними розчинниками є спирти (такі як метанол або етанол), переважно метанол. Вищевказану реакцію можна проводити при температурі від приблизно 0°C до приблизно 100°C, переважно приблизно 23°C. Якщо застосовується водень, тиск реакції може складати 1-4 атмосфер, переважно 1 атмосферу. Вищевказану реакцію можна проводити протягом від приблизно 2 години до приблизно 48 годин, переважно приблизно 24 годин.

Сполуку формули XVI, в якій Lv і Lv³ відповідають описаним вище, можна одержати шляхом реакції сполуки формули XVII, в якій Lv відповідає описаній вище, з придатною кислотою в безводному полярному протонівмісному розчиннику формули Lv³-H. Придатними кислотами є HCl, H₂SO₄, або паратолуолсульфонова кислота, переважно HCl. Альтернативно, HCl можна одержати in situ із застосуванням HCl генеруючого агента, такого як TMS-Cl або ацетилхлорид, переважно TMS-Cl, в безводному полярному протонівмісному розчиннику, такому як метанол. Придатні полярні протонівмісні розчинники формули Lv³-H включають безводні спирти (такі як метанол або етанол), переважно безводний метанол. Вищевказану реакцію можна проводити при температурі від приблизно 23°C до приблизно 78°C, переважно приблизно 65°C. Вищевказану реакцію можна проводити протягом від приблизно 30 хвилин до приблизно 48 годин, переважно приблизно 24 годин.

Сполуку формули XVII, в якій Lv відповідає описаній вище, можна одержати шляхом реакції сполуки формули XVIII, в якій Lv відповідає описаній вище, із сполукою формули



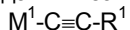
в якій кожна з Lv³ відповідає описаній вище, в полярному розчиннику. Придатними сполуками формули (CH₃)₂-N-CH-(Lv³)₂ є диметилформамід, диметилацеталь. Придатними полярними розчинниками є диметилформамід, толуол, або спирт (такий як етанол), переважно диметилформамід. Вищевказану реакцію можна проводити при температурі від приблизно 22°C до приблизно 150°C, переважно приблизно 110°C. Вищевказану реакцію можна проводити протягом від приблизно 15 хвилин до приблизно 24 годин, переважно приблизно 6 годин.

Сполуку формули (CH₃)₂-N-CH-(Lv³)₂ є у продажі.

Сполуку формули XVII, в якій Lv відповідає описаній вище, є у продажі або альтернативно

можуть бути одержані способами, відомими фахівцю у галузі.

Схема 5 стосується одержання сполуки формули IVb, яка є сполукою формули IV Схеми 1, в якій $A \in CR^{1-}$. Посилаючись на Схему 5, сполуку формули IVb можна одержати шляхом реакції сполуки формули XIX, в якій Lv відповідає описаній вище і Lv^4 є відхідною групою, з придатним заміщенням алкіном формули



в якій M^1 є N або металом (таким як Sn або B), переважно N або Sn, у присутності металевого каталізатора в полярному розчиннику. Придатними Lv^4 відхідними групами є гало, переважно бром або йод. Придатними металевими каталізаторами є паладієві або мідні каталізатори [Див. публікацію Fagnola, M.C. et al. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 2307-2310 включену в якості посилання]. Придатними полярними розчинниками є диметилформамід, діоксан, диметилсульфоксид, або їх суміші, переважно суміш диметилформаміду і діоксану. Вищевказану реакцію можна проводити при температурі від приблизно 22°C до приблизно 120°C, переважно приблизно 90°C. Вищевказану реакцію можна проводити протягом від приблизно 5 хвилин до приблизно 24 годин, переважно приблизно 8 годин.

Сполуки формули $M^1-C \equiv C-R^1$ є у продажі або можуть бути одержані способами, відомими фахівцю у галузі.

Сполуку формули XIX, в якій Lv і Lv^4 відповідають описаним вище, можна одержати шляхом реакції сполуки формули XX, в якій Lv і Lv^4 відповідають описаним вище, з відновлюючим агентом у присутності $(CH_3CO)_2O$ в полярному розчиннику. Придатними відновлюючими агентами є водень у присутності каталізаторів, таких як Pd/C [Див. публікацію Coe, J.W., Vetelino, M.G., Bradley, M.J. *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 6045-6047 включену в якості посилання], Rd, нікелевий каталізатор Ренея, або Pt; оцтова кислота у присутності In, Fe, або Zn; $SnCl_2$; або $Fe_3(CO)_{12}$; переважно водень у присутності Pd/C; або оцтова кислота у присутності Fe. Придатними полярними розчинниками є диметилформамід, метанол, етанол, або оцтова кислота; переважно метанол або оцтова кислота. Вищевказану реакцію можна проводити при температурі від приблизно 20°C до приблизно 100°C, переважно приблизно 22°C. Якщо використаний водень, тиск реакції може складати 1-4 атмосфери, переважно 1 атмосферу. Вищевказану реакцію можна проводити протягом від приблизно 2 години до приблизно 48 годин, переважно приблизно 24 годин.

Сполуки формули XX є у продажі або можуть бути одержані способами, відомими фахівцю у галузі.

Схема 6 стосується одержання сполуки формули If, яка є сполукою формули I Схеми 1, в якій група -Y-Z- має формулу $-N=CH-$, $A \in N-$, і R^2 не є воднем. Посилаючись на Схему 6, сполуку формули If можна одержати шляхом реакції сполуки формули Ie, яка є сполукою формули I

Схеми 1, в якій група -Y-Z- має формулу $-N=CH-$, $A \in N-$, і R^2 є воднем, із сполукою формули



в якій Lv^1 є відхідною групою, такою як гало, переважно бром або хлор, у присутності придатної основи в полярному розчиннику. Умови проведення реакції відповідають описаним вище в описі Схеми 1 для одержання сполук формули III із сполуки формули IV.

Сполуки формули Ie можна одержати шляхом реакції сполуки формули VIIa, яка є сполукою формули VIII Схеми 2, в якій $A \in N-$ і Lv відповідає описаній вище, з гідразином у розчиннику. Умови проведення реакції відповідають описаним вище в описі Схеми 1 для одержання сполуки формули I із сполуки формули II.

Сполуки формули VIIa - можна одержати шляхом реакції сполуки формули IVa, яка є продуктом Схеми 4, з продукуючим азотисту кислоту агентом у присутності кислоти у розчиннику. Придатними продукуючими азотисту кислоту агентами є $NaNO_2$, KNO_2 , ізоамілінітрил, або трет-бутилнітрил; переважно $NaNO_2$. Придатними кислотами є оцтова кислота або водний HCl; переважно оцтова кислота. Придатними розчинниками є оцтова кислота, бензол, диметилформамід, толуол, або спирти (такі як метанол), переважно оцтова кислота. Вищевказану реакцію можна проводити при температурі від приблизно 0°C до приблизно 30°C, переважно приблизно 0°C з нагріванням до 23°C. Вищевказану реакцію можна проводити протягом від приблизно 5 хвилин до приблизно 24 годин, переважно приблизно 1 годину.

У цьому винаході береться до уваги, що сполуки формули I можуть проявляти феномен таутомеризму і малюнки формули у цьому описі демонструють лише одну із можливих таутомерних форм. Також має усвідомлюватись, що винахід включає будь-яку таутомерну форму, яка модулює і/або інгібує кінзну активність, і не обмежується лише одною із таутомерних форм, представленою на малюнках формули.

Деякі із сполук за винаходом можуть існувати як окремі стереоізомери (тобто, в цілому вільні від інших стереоізомерів), рацемати, і/або суміші енантіомерів і/або діастереомерів. Всі окремі стереоізомери, рацемати і їх суміші включені в об'єм цього винаходу. Переважно, сполуки за винаходом, які є оптично активними, використовують в оптично чистій формі.

Як буде цілковито зрозуміло фахівцю у цій галузі, оптично чиста сполука, яка має один хіральний центр (тобто, один асиметричний атом вуглецю), є такою сполукою, яка в цілому складається лише з одного із двох можливих енантіомерів (тобто, є енантіомерно чистою), і оптично чистою сполукою, яка має більше, ніж один хіральний центр, є така, яка як діастереомерно чиста, так і енантіомерно чиста. Переважно, сполуки за цим винаходом використовують у формі, яка містить принаймні 90% окремого ізомеру (80% енантіомерного надлишку ("е.н.") або діастереомерного надлишку ("д.н.")), більш переважно принаймні 95% (90% е.н.

або д.н.), навіть більш переважно принаймні 97,5% (95% е.н. або д.н.), і найбільш переважно принаймні 99% (98% е.н. або д.н.).

Окрім того, Формула I також включає як сольватовані, так і несольватовані форми вказаних структур. Наприклад, Формула I включає сполуки вказаної структури як в гідрованих, так і в негідрованих формах. Іншими прикладами сольватів є структури у комбінації з ізопропанолом, етанолом, метанолом, ДМСО, етилацетатом, оцтовою кислотою, або етаноламіном.

Якщо сполука за винаходом є основою, бажану фармацевтично прийнятну сіль можна одержати будь-яким придатним способом у галузі, наприклад, обробкою вільної основи неорганічною кислотою, такою як соляна кислота, бромводнева кислота, сірчана кислота, азотна кислота, фосфорна кислота і тому подібні, або органічною кислотою, такою як оцтова кислота, малеїнова кислота, бурштинова кислота, мигдальна кислота, фумарова кислота, маленова кислота, піровиноградна кислота, щавелева кислота, гліколева кислота, саліцилова кислота, піранозидинова кислота, така як глюкуронова кислота або галактуринова кислота, альфа-гідрокси кислота, така як лимонна кислота або винна кислота, амінокислота, така як аспрагінова кислота або глутамінова кислота, ароматична кислота, така як бензойна кислота або корична кислота, сульфенова кислота, така як п-толуолсульфонова кислота або етансульфонова кислота, або подібні.

Якщо сполука за винаходом є кислотою, бажану фармацевтично прийнятну сіль можна одержати будь-яким придатним способом, наприклад, обробкою вільної кислоти неорганічною або органічною основою, такою як амін (первинний, вторинний або третинний), гідроксид лужного металу або гідроксид лужноземельного металу, або подібні. Ілюстративними прикладами придатних солей є органічні солі, які походять з амінокислот, таких як гліцин і аргінін, аміаку, первинних, вторинних і третинних амінів і циклічних амінів, таких як піперидин, морфолін і піперазин, і неорганічні солі натрію, кальцію, калію, магнію, марганцю, заліза, міді, цинку, алюмінію і літію.

Якщо агентами є тверді речовини, фахівцям у цій галузі буде зрозуміло, що сполуки за винаходом і солі можуть існувати у різних кристалічних і поліморфних формах, які включені у об'єм цього винаходу і наведені у формулі.

Фармацевтично прийнятні солі сполуки Формули I також можуть існувати як різноманітні сольвати, такі як з водою, метанолом, етанолом, диметилформамідом, етилацетатом і т.д.. Також можна одержати суміші таких сольватів. Сольвати можна одержати з кристалізаційного розчину, споріднено з розчину з одержанням або кристалізацією, або доповнюючого розчину.

Сполуку Формули I можна використовувати у комбінації з відомими антинеопластичними терапіями для лікування ссавців, особливо людей, з неоплазією. Процедури відомих

антинеопластичних терапій, включаючи хіміотерапію із застосуванням антинеопластичних агентів і терапевтичного опромінення, є відомими і часто використовуються в галузі, наприклад, [див. публікацію Harrison PRINCIPLES OF INTERNAL MEDICINE 11th edition, McGraw-Hill Book Company].

Неоплазія характеризується аномальним ростом клітин, в результаті чого часто пошкоджуються нормальні тканини, наприклад первинні пухлини або поширення на віддалені органи, наприклад метастаз. Лікування неоплазії відомими нехірургічними антинеопластичними методиками лікування може бути покращене завдяки цьому винаходу. Такий пухлинний ріст включає, але не обмежуючись, первинні пухлини, первинні пухлини, які неповністю видалені хірургічним втручанням, первинні пухлини, які були належним чином проліковані, але залишився великий ризик поширення метастаз, і існує метастазування.

Зокрема, інгібітор СНК-1 наведеної вище Формули I може покращити антинеопластичний ефект антинеопластичного агента. Великий спектр наявних антинеопластичних агентів розглядається для застосування у комбінованій терапії відповідно до цього винаходу. У переважному втіленні, антинеопластичні агенти, які забезпечують свою антинеопластичну дію шляхом активації запрограмованої смерті клітини або апоптозу можна використовувати у комбінації з описаним інгібітором СНК-1. Антинеопластичні агенти, які розглядаються у цьому винаході, включають, без обмежень, алкілюючі агенти, включаючи бусульфан, хлорамбуцил, циклофосфамід, іфосфамід, мелфалан, іприт, стрептозоцин, тіотепу, урациліприт, триетиленмеламін, темозоломід, і SARCNu; антибіотики і рослинні алкалоїди, включаючи актиноміцин-D, блеоміцин, криптофіцини, даунорубіцин, доксорубіцин, ідарубіцин, ірінотекан, L-аспарагіназу, мітоміцин-C, мітраміцин, навелбін, паклітаксел, доцетаксел, топотекан, вінбластин, вінкрістин, VM-26 і VP-16-213; гормони і стероїди, включаючи інгібітор 5-редуктази, аміноглютетимід, анастрозол, бікалутамід, хлортріанізен, DES, дромостанолон, естрамустін, етинілестрадіол, флутамід, флуоксиместерон, гозерелін, гідроксипрогестерон, летрозол, лейпролід, медроксипрогестерон ацетат, мегестрол ацетат, метилпреднізолон, метилтестостерон, мітотан, нілутамід, преднізолон; SERM3, тамоксифен, тестостерон, тестостерон, триамінолон і золадекс; синтетичні речовини, включаючи повністю транс ретіноеву кислоту, BCNU (кармустин), CBDCA карбоплатин (параплатин), CCNU (ломустин), цис-діаміндихлорплатину (цисплатин), дакарбазин, гліадель, гексаметилмеламін, гідроксисечовину, левамизоль, мітоксантрон, о, р'-DDD (лізодрен, мітотан), оксаліплатин, порфімер натрію, прокарбазин, GleeVec; антиметаболіти, включаючи хлордеоксиаденозин, цитозин арабінозид, 2'-деоксикоформіцин, фосфат флударабіну, 5-фторурацил, 5-FUDR, гемцитабін,

камптотецин, 6-меркаптопурин, метотрексат, МТА і тіогуанін; і біологічні речовини, включаючи інтерферон альфа, BCG, G-CSF, GM-CSF, інтерлейкін-2, герцептин; і подібні.

У переважному втіленні винаходу, антинеопластичний агент вибраний з групи, яка включає алкілюючі агенти, антибіотики і рослинні алкалоїди, гормони і стероїди, синтетичні агенти, які мають антинеопластичну активність, антиметаболіти і біологічні молекули, які мають антинеопластичну активність.

У переважному втіленні винаходу антинеопластичний агент вибраний з групи, яка включає Ага-с, VP-16, цис-платин, адриаміцин, 2-хлор-2-деоксиаденозин, 9-(3-D-арабінозил-2-фтораденін, карбоплатин, гемцитабін, камптотецин, паклітаксел, BCNU, 5-фторурацил, іринотекан і доксорубіцин; більш переважно гемцитабін.

Всі неопластичні стани, які можна лікувати такими антинеопластичними агентами можуть лікуватись відповідно до цього винаходу шляхом застосування комбінації сполуки Формули I з одним або більшою кількістю антинеопластичних агентів. Антинеопластичні агенти забезпечують свою цитотоксичність або антинеопластичну дію при багатьох певних неопластичних станах. Наприклад, Ага-с загалом використовують для лікування гострот лімфоїдної лейкемії (ГЛЛ) раннього дитинства, тимусної ГЛЛ, ГЛЛ В-клітин, гострої мієлолейкемії, гострої гранулоцитарної лейкемії і її різновидів, не-ходжкінської лімфому, мієломоноцитоїдної лейкемії, гострот мегакариоцитоїдної лейкемії і лімфоми Беркитта, В-ГЛЛ дорослих, гострот мієлоїдної лейкемії, хронічної лімфоїдної лейкемії, хронічної мієлоїдної лейкемії і лейкемії Т-клітин. VP-16 загалом використовують для лікування карциноми яєчка, карциноми малих та невеликих клітин легень, лімфоми Ходжкіна, не-ходжкінської лімфому, хоріокарциноми, саркоми Юінга, і гострот гранулоцитарної лейкемії. Цис-платин можна використовувати для лікування карциноми яєчка, гоноцитому, карциноми яєчника, раку передміхурової залози, раку легень, саркоми, раку шийки матки, раку ендометрію, раку шлунку, раку молочної залози і раку голови і шиї. 2-Хлор-2-деоксиаденозин і 9-P-D-арабінозил-2-фтораденін можна використовувати для лікування хронічної лімфоїдної лейкемії, лімфом і лейкемії ворсистих клітин. Доксорубіцин можна використовувати для лікування гострої гранулоцитарної лейкемії і її різновидів, ГЛЛ, раку молочної залози, раку сечового міхура, раку яєчників, раку щитовидної залози, раку легень, лімфоми Ходжкіна, не-ходжкінської лімфому, саркоми, карциноми шлунку, раку передміхурової залози, раку ендометрію, пухлини Вілма і нейробластоми.

Клінічний вплив антинеопластичних агентів при всіх неопластичних станах, які лікуються антинеопластичними агентами, включаючи ті, які були вказані вище, може бути посилений при застосуванні комбінованої терапії із вказаним інгібітором СНК-1 відповідно до цього винаходу.

Інгібітор СНК-1, який вказаний у цьому винаході, може також покращувати антинеопластичну дію радіаційної терапії. Зазвичай опромінення здійснюють для лікування сайту солідної пухлини безпосередньо, або здійснюють шляхом введення брахітерапічних імплантів. Різноманітні види терапевтичного опромінення, які розглядаються для комбінованої терапії відповідно до цього винаходу, можуть бути такими, які використовуються для лікування раку і можуть включати, без обмежень, опромінення Х-променями, гамма-променями, електронами високої енергії і випромінювання High LET (лінійної передачі енергії), таке як протонне, нейтронне і альфа-часточок. Іонізуюче випромінювання можна використовувати за допомогою методик, відомих фахівцю у галузі. Наприклад, Х-промені і гамма-промені використовують зовнішньо і/або внутрішньо і одержують з лінійних акселераторів або радіоактивних джерел. Електрони високої енергії можна одержувати у лінійних акселераторах. High LET випромінювання також одержують з радіоактивних джерел, імплантованих у тканини.

Конкретне дозування сполуки Формули I, її фармацевтично прийнятної солі, сольову, або проліків, які вводяться для досягнення терапевтичної дії або інгібування, можна визначити шляхом, відомих у галузі, відповідно до особливих обставин у кожному випадку окремо, що включають, наприклад, певний агент, який вводиться, шлях введення, стан, який лікують, та пацієнта. Ілюстративна загальна денна доза сполуки Формули I, яка може бути введена одноразово або за декілька прийомів, передбачає рівень дозування від, приблизно, 0,01мг/кг маси тіла до приблизно 50мг/кг маси тіла.

Сполуки Формули I за винаходом можуть вводиться будь-яким із багатьох придатних шляхів, наприклад перорально, ректально, трансдермально, підшкірно, внутрішньовенно, внутрішньом'язово, або інтраназально. Сполуки Формули I переважно одержують у формі рецептур композицій, придатних для бажаного шляху введення.

Фармацевтична композиція або рецептура за цим винаходом включає ефективну кількість сполуки Формули I, необов'язково один або більшу кількість інших активних агентів і фармацевтично прийнятний носій, такий як розріджувач або екципієнт для агента; якщо носій виступає як розріджувач, він може бути у твердому стані, напівтвердому стані, або у рідкому стані і виступати як носій, екципієнт, або середовище для активного компонента(ів). Композиції за цим винаходом можна одержати шляхом змішування активного компоненту(ів) з носієм, або розведення його в носії, або шляхом його включення або інкапсулювання у носії, який може мати форму капсули, пакету, паперового контейнера, і т.д. Прикладами компонентів у доповнення до однієї або більше сполук Формули I і будь-якого іншого активного компонента є Avicel (мікрокристалічна целюлоза), крохмаль, лактоза, дигідрат сульфату кальцію, каолін, цукроза, тальк, желатин, агар,

пектин, гуміарабік, стеарат магнію, стеаринова кислота, арахісове масло, оливкове масло, гліцерилмоностеарат, Tween 80 (полісорбат 80), 1,3-бутандіол, масло какао, віск, поліетиленгліколь, пропіленгліколь, моностеарат сорбіту, полісорбат 60, 2-октилдодеканол, бензиловий спирт, гліцин, сорбінова кислота, сорбат калію, гідрофосфат динатрію, хлорид натрію і вода.

Сполуки можна одержати у будь-якій формі, придатній для бажаного шляху введення. Наприклад, фармацевтичні композиції можна одержати як таблетки, пігулки, порошки, продовгуваті таблетки, пакети, капсули, еліксири, суспензії, емульсії, розчини, сиропи, аерозолі (як у вигляді твердих речовин або у рідкому середовищі), мазі (наприклад, які містять до 10 вагових % сполуки Формули I), м'які і тверді гелеві капсули, супозиторії, стерильні розчини для впорскування, стерильні запаковані порошки, і тому подібне.

Подібно, носій або розріджувач може включати матеріал для затримки вивільнення або подовженого у часі вивільнення, відомий у цій галузі, такий як гліцерилмоностеарат, або гліцерилдистеарат окремо, або з воском, етилцелюлозою, гідроксипропілметилцелюлозою, метилметакрилатом і тому подібне.

Може застосовуватись велика кількість фармацевтичних форм. Тому, якщо застосовується твердий носій, рецептуру можна таблетувати, розмішувати у тверді желатинові капсули у вигляді порошку або драже, або у вигляді таблетки, або пігулки. Кількість твердого носія може бути різною, але в цілому може знаходитись у межах від приблизно 25мг до приблизно 1г. Якщо використано рідкий носій, рецептура може бути у формі сиропу, емульсії, м'яких желатинових капсул, стерильних розчинів для впорскування або суспензій в ампулі або пляшечці, або у формі неводневої рідкої суспензії.

Для одержання стабільної розчинної у воді дозованої форми, фармацевтично прийнятну сіль агента за винаходом розчиняють в водному розчині органічної або неорганічної кислоти, такому як 0,3M розчин бурштинової кислоти або лимонної кислоти. Якщо не можна одержати розчинну сіль, агент можна розчинити у придатному співрозчиннику або комбінації співрозчинників. Прикладами придатних співрозчинників є, без обмежень, спирт, пропіленгліколь, поліетиленгліколь 300, полісорбат 80, гліцерин і подібні і у концентрації у межах 0-60% від загального об'єму. Сполуку Формули I можна розчинити в ДМСО і розвести в воді. Композиція може також бути у формі солі активного компонента в придатному водному носії, такому як вода або ізотонічний соляний розчин або розчин декстрози.

Композиції за винаходом можна виготовити способами, які в цілому відомі для одержання фармацевтичних композицій, наприклад із застосуванням таких відомих методик як змішування, розчинення, гранулювання, формування драже, розтирання в порошок,

одержання емульсії, інкапсулювання, введення в матеріал або ліофілізування. Фармацевтичні композиції можна одержувати відомим способом із застосуванням одного або більшої кількості фізіологічно прийнятних носіїв, які можна вибрати з екіпієнтів і допоміжних речовин, які сприяють формуванню активних речовин у рецептури, які можна використовувати фармацевтично.

Відповідна рецептура залежить від вибраного шляху введення. Для вливання, агенти за винаходом можуть бути у формі водного розчину, переважно в фізіологічно сумісному буфері, такому як розчин Хенка, розчин Рінгера, або фізіологічному соляному буфері. Для введення через слизову оболонку в рецептурі використовують пенетранти в залежності від бар'єру, який необхідно пройти. Такі пенетранти в цілому відомі у галузі.

Для перорального введення рецептури сполук можна легко одержати шляхом об'єднання активних сполук із відомими у галузі фармацевтично прийнятними носіями. Такі носії допомагають формуванню рецептур сполук за винаходом у вигляді таблеток, пігулок, драже, капсул, рідин, гелів, сиропів, суспензій і т.д. для перорального заковтування пацієнтом, який проходить лікування. Фармацевтичні рецептури для перорального введення можна одержати із використанням твердого екіпієнту у суміші з активним компонентом (агентом), необов'язково розмелюванням одержаної суміші, і обробкою суміші гранул після додавання придатних допоміжних речовин, якщо бажано, для одержання таблеток або ядра драже. Придатними екіпієнтами є: наповнювачі такі як цукор, включаючи лактозу, цукрозу, манітол або сорбіт; і целюлозні рецептури, наприклад, кукурудзяний крохмаль, пшеничний крохмаль, рисовий крохмаль, картопляний крохмаль, желатин, камедь, гідроксипропілметилцелюлоза, натрій карбоксиметилцелюлоза, метилцелюлоза, або полівінілпіролідон (ПВП). Якщо бажано, можна додати дезінтегруючі агенти, такі як поперечно злитий полівінілпіролідон, агар, або альгінова кислота або П сіль, така як альгінат натрію.

Ядра драже охоплені відповідним покриттям. З цієї метою можна використовувати концентровані цукрові розчини, які можуть, необов'язково, містити гуміарабік, полівінілпіролідон, гель Carborol, поліетиленгліколь, і/або діоксид титану, глазурувальні розчини, і придатні органічні розчинники або суміші розчинників. Барвники або фарби можна додавати до таблеток або покриття драже для цілей ідентифікації або для виокремлення різних комбінацій активних агентів.

Фармацевтичні рецептури, які можна використовувати перорально, включають желатинові капсули, що складаються з двох частин, одна з яких щільно надіта на іншу, а також м'які запечатані капсули з желатину і пластифікатору, такого як гліцерин або сорбіт. Капсули, що складаються з двох частин, можуть містити активні інгредієнти у суміші з наповнювачами, такими як лактоза, зв'язуючими агентами, такими як крохмалі, і/або змащуючими

агентами, такими як тальк або стеарат магнію, і, необов'язково, стабілізаторами. У м'яких капсулах активні агенти можна розчиняти або суспендувати у придатних рідинах, таких як жирні масла, рідкий парафін, або рідні поліетиленгліколи. Окрім того, можна додавати стабілізатори. Всі рецептури для перорального введення повинні бути дозовані придатно для такого шляху введення. Для букального введення, композиції можуть набирати форму таблеток або пігулок, одержаних відомим способом.

Для введення інтраназально або вдиханням, сполуки за цим винаходом зручно доставляються у формі аерозольного спрею з контейнерів під тиском або розпилювачем із застосуванням придатного пропеланта, наприклад, дихлордифторетану, трихлорфторметану, дихлортетрафторетану, діоксиду вуглецю або іншого придатного газу. У разі аерозолі під тиском, одиничну дозу можна визначити шляхом оснащення клапаном для доставки вимірної кількості. Капсули і картриджі з желатину для застосування в інгаляторі або інсуфляторі і подібних пристроях можуть містити порошкову суміш сполуки і придатного порошку як основи, такого як лактоза або крохмаль.

Сполуки можна бути у формі рецептури для перентерального введення шляхом впорскування, наприклад шляхом болюсного вливання або тривалого вливання. Рецептури для ін'єкцій можуть бути у окремій дозованій формі, наприклад у ампулах, або у багатодозових контейнерах, із додаванням консерванту. Композиції можуть набирати таких форм як суспензії, розчини або емульсії у масляних або водних носіях, і можуть містити агенти для одержання рецептури, такі як суспендуючі, стабілізуючі і/або диспергуючі агенти.

Фармацевтичні рецептури для парентерального введення включають водні розчини активних сполук у розчинній у воді формі. Окрім того, суспензії активних агентів можна одержати як відповідні масляні суспензії для ін'єкцій. Придатними ліофільними розчинниками або носіями є жирні кислоти, такі як кунжутне масло, або синтетичні естери жирних кислот, такі як етилолеат або тригліцериди, або ліпосоми. Водні суспензії для ін'єкцій можуть містити речовини, які підвищують в'язкість суспензії, такі як натрій карбоксиметилцелюлоза, сорбіт, або декстран. Необов'язково, суспензія може також містити придатні стабілізатори або агенти, які підвищують розчинність сполук, що дає можливість одержати сильноконцентровані розчини.

Для введення в око, активний агент доставляється у фармацевтично придатному офтальмологічному носії таким чином, щоб сполука залишалась в контакті з поверхнею ока достатній проміжок часу для того, щоб сполука досягла корнеальної і внутрішньої ділянок ока, включаючи, наприклад, передню камеру, задню камеру, скловидне тіло, водянистої вологі, власне скловидного тіла, рогівки, райдужної/циліарної оболонки, кришталика, судинної оболонки/сітківки і склери. Фармацевтично прийнятним

офтальмологічним носієм може бути мазь, рослинне масло, або інкапсулюючий матеріал. Сполуку за винаходом можна також впорскувати безпосередньо у власне скло видне тіло і у водянисту вологу.

Альтернативно, активний інгредієнт може бути у формі порошку для змішування із придатним носієм, наприклад стерильною вільною від пірогену водою, перед застосуванням. Сполуки можуть також бути у формі рецептури для ректального введення, такої як супозиторії або утримуючі клізми, наприклад які містять відомі основи для супозиторій, такі як масло какао або інші гліцериди.

Сполуки можуть бути також у формі таких рецептур як депо рецептура. Такі тривало діючі рецептури можна вводити шляхом імплантації (наприклад, підшкірно або внутрішньом'язово) або шляхом внутрішньом'язової ін'єкції. Таким чином, наприклад, сполуки можуть бути у формі рецептури разом із полімерними або гідрофобними матеріалами (наприклад, у вигляді емульсії в придатному маслі) або іонообмінними смолами, або у вигляді слабкорозчинних похідних, наприклад, як слабкорозчинна сіль.

Фармацевтичним носієм для гідрофобних сполук є система співрозчинників, яка містить бензиловий спирт, неполярну поверхнево-активну речовину, розчинний у воді органічний полімер і водну фазу. Система співрозчинників може бути VPD системою співрозчинників. VPD є розчином 3% вага/об'єм бензинового спирту, 8% вага/об'єм неполярної поверхнево-активної речовини полісорбат 80, і 65% вага/об'єм поліетиленгліколю 300, що доведений до об'єму в чистому етанолі. VPD система співрозчинників (VPD:5W) містить VPD, розведений 1:1 з 5% декстрозою у водному розчині. Ця система співрозчинників добре розчиняє гідрофобні сполуки і сама є низько токсичною при систематичному введенні. Звичайно, пропорції системи співрозчинників можуть значно різнитись без погіршення її характеристик розчинності і токсичності. Окрім того, можна змінювати власне компоненти співрозчинника: наприклад, можна використовувати інші низькотоксичні неполярні поверхнево-активні речовини замість полісорбату 80; можна змінювати розмір фракцій поліетиленгліколю; інші біосумісні полімери можуть замішувати поліетиленгліколь, наприклад полівінілпіролідон; і інші цукри або полісахариди можуть замішувати декстрозу.

Альтернативно, можуть застосовуватись інші системи доставки гідрофобних фармацевтичних сполук. Ліпосоми і емульсії є відомими прикладами засобами доставки або носіями гідрофобних лікарських засобів. Деякі органічні розчинники, такі як диметилсульфоксид, також можна використати, хоча зазвичай за рахунок підвищення токсичності. Окрім того, сполуки можна доставляти у системи уповільненого вивільнення, такої як напівпроникні матрикси твердих гідрофобних полімерів, які містять терапевтичний агент. Було виявлено різноманітні матеріали сповільненого вивільнення, які відомі фахівцям у галузі. Капсули

сповільненого вивільнення можуть, в залежності від їх хімічної природи, вивільняти сполуки протягом декількох тижнів і до 100 днів. В залежності від хімічної природи і біологічної стабільності терапевтичного реагенту, можуть використовуватись додаткові методики стабілізації протеїну.

Фармацевтичні композиції також можуть містити придатні носії із твердою або гелевою фазою, або екципієнти. Прикладами таких носіїв або екципієнтів є карбонат кальцію, фосфат кальцію, цукри, крохмалі, похідні целюлози, желатин і полімери, такі як поліетиленгліколи.

Деякі сполуки за винаходом можуть бути одержані як солі із фармацевтично сумісними протиіонами. Фармацевтично сумісні солі можна одержати із багатьох кислот, включаючи соляну, сірчану, оцтову, молочну, винну, яблучну, бурштинову кислоти і т.д. Солі схильні до більшої розчинності у водному або іншому протонному розчиннику, ніж відповідні вільні основи.

Сполуки Формули I, її фармацевтично прийнятна сіль, сольват, або проліки корисні як антиангіогенезні агенти і як агенти для модулювання і/або інгібування активності протеїнінази, що забезпечує лікування раку і інших захворювань, пов'язаних із клітинною проліферацією, опосередкованою протеїніназами.

Терапевтично ефективну кількість агентів за винаходом можна використовувати для лікування захворювань, опосередкованих модулюванням або регуляцією протеїнінази. "Ефективна кількість" означає, що кількість агента при введенні ссавцю, якому необхідне таке лікування, є достатньою для досягнення лікувального ефекту відносно захворювання, обумовленого активністю однієї або більшої кількості кіназ. Таким чином, наприклад терапевтична кількість сполуки Формули I, її фармацевтично прийнятної солі, сольвату, або проліків є кількістю, достатньою для модулювання, регулювання або інгібування активності однієї або більшої кількості кіназ таким чином, щоб досягти зменшення або полегшення стану захворювання, який опосередкований такою активністю.

Біохімічна і біологічна оцінка

Ензимні дослідження

Конструкція CHK-1 для дослідження

Як було [описано в Європейській патентній заявці №1 096 014 A2 (поданій 31 жовтня 2000)], С-термінальний His-мічений кіназний домен людської CHK-1 (KN289), амінокислотні залишки 1-289, можна експресувати за допомогою системи на основі бакуловірус/клітини комах. Було виявлено, що ця конструкція має каталітичну активність приблизно у 10 разів більшу, ніж CHK-1 повної довжини. Систему Bac-to-Bac (Life Technologies) можна застосовувати для одержання рекомбінантного бакуловірусу для експресії KN289 відповідно до інструкції. Рекомбінантні віруси можна перевірити шляхом ПЛР на наявність включення CHK-1 кДНК. Експресію протеїну можна перевірити шляхом SDS-PAGE або вестерн-блоттинга з CHK-1

поліклональними антитілами. Клітини комах Sf9 (Invitrogen, Карлсбад, CA, США) можна застосовувати для початкової ампліфікації партії рекомбінантного вірусу. Партії з високим титром рекомбінантних вірусів можна одержати 2-3 повторами ампліфікації із використанням клітин комах Sf21. Клітини комах Hi-S (Invitrogen, Карлсбад, CA, США) можна застосовувати для одержання протеїну. Як і Sf9, так і Hi-S клітинні лінії можна адаптувати для вирощування в середовищі для комах із вмістом 1% ембріональної бичачої сироватки (Life Technologies, Гранд-Айленд, штат Нью-Йорк, США). Вірусну партію зберігали при 10°C і використовували для одержання протеїну в великій кількості протягом 2 місяців для уникнення вірусної нестабільності. Для одержання протеїну, інфіковані Hi-S клітини можна виростити центрифугуванням і зберігати при -80°C. З цих клітин можна одержати 6X-His-мічених KN289 (визначену шляхом SDS-PAGE) після очищення, яку можна швидко заморозити в рідкому N₂ і зберігати при -80°C. Було виявлено, що підтримання сольової концентрації приблизно 500mM NaCl включаючи 5% гліцерин є важливим для уникнення агрегації CHK-1 протеїнів під час очищення і зберігання.

Дослідження CHK-1

Як було описано [в Європейській патентній заявці №1 096 014 A2 (поданій 31 жовтня 2000)], ензимну активність кінazi можна виміряти через її здатність каталізувати перехід фосфатного залишку з нуклеозидтрифосфату до амінокислотного бокового ланцюга у вибраній протеїновій цілі. Перетворення АТФ у АДФ звичайно супроводжує каталітичну реакцію. У цьому випадку можна застосувати синтетичний субстратний пептид, Syntide-2, який має послідовність амінокислот PLARTLSVAGLPQKK. Одержання АДФ з АТФ, яке супроводжує переніс фосфору у субстрат можна поєднати з окисленням NADH із застосуванням фосфоенолпірувату (ФЕП) опосередковано через дію піруваткінази (ПК) і молочної дегідрогенази (МДГ). Окислення NADH можна контролювати слідкуючи за зменшенням абсорбції при 340nm ($\epsilon_{340}=6,22\text{cm}^{-1}\text{mM}^{-1}$) із застосуванням HP8452 спектрофотометра. Звичайні реакційні розчини містять: 4mM ФЕП, 0,15mM NADH, 28 одиниць МДГ/мл, 16 одиниць ПК/мл, 3mM DTT, 0,125mM Syntide-2, 0,15mM АТФ і 25mM MgCl₂ в 50mM TRIS pH7,5; 400mM NaCl. Дослідження можна починати з 10nM кіназного домену CHK-1, KN289. Значення K_i можна визначити шляхом вимірювання початкової кіназної активності у присутності різних концентрацій інгібіторів. Показники можна проаналізувати за допомогою програмного забезпечення Enzyme Kinetic і Kaleidagraph.

Конструкція VEGF-R2 для дослідження

Конструкція визначає здатність тестової сполуки до інгібування активності тирозинкінази. Конструкцію (VEGF-R2A50) цитозольного домейну (людського) рецептора 2 фактора росту судинного ендотелію (VEGF-R2), в якому відсутні 50 центральних залишків з 68 залишків домену

кіназного інсерту, можна експресувати у системі на основі бакуловірусу/клітини комах. З 1356 залишків VEGF-R2 повної довжини, VEGF-R2A50 містить залишки 806-939 і 990-1171, і також мутацію в одній точці (E990V) у домені кіназного інсерту відносно VEGF-R2 дикого типу. Аутофосфорилування очищеної конструкції можна провести шляхом інкубування ензиму при концентрації 4мкМ у присутності 3мМ АТФ і 40мМ $MgCl_2$ в 100мМ HEPES, pH7,5, із вмістом 5% гліцерину і 5мМ DTT, при 4°C 2 години. Після аутофосфорилування, конструкція проявила каталітичну активність, яка була в цілому еквівалентною конструкції аутофосфорильованого кіназного домену дикого типу. [Див. публікацію Parast et al. (1998) *Biochemistry* 37:16788-16801].

Дослідження VEGF-R2

Спарене спектрофотометричне (FLVK-P) дослідження

Утворення АДФ з АТФ, яке супроводжує передачу фосфору, може бути поєднане з окисненням NADH із використанням фосфоенолпірувату (ФЕП) і системи, що включає піруваткіназу (ПК) і молочну дегідрогеназу (МДГ). Окислення NADH можна контролювати шляхом відстеження зменшення абсорбції при 340нм ($\epsilon_{340}=6,22\text{см}^{-1}\text{мМ}^{-1}$) за допомогою спектрофотометра Beckman DU 650. Умови проведення дослідження для фосфорильованого VEGF-R2A50 можуть бути наступними: 1мМ ФЕП; 250мкМ NADH; 50 одиниць МДГ/мл; 20 одиниць ПК/мл; 5мМ DTT; 5,1мМ полі(E_4Y_1); 1мМ АТФ і 25мМ $MgCl_2$ в 200мМ HEPES, pH7,5. Умови проведення дослідження для нефосфорильованого VEGF-R2A50 можуть бути наступними: 1мМ ФЕП; 250мкМ NADH; 50 одиниць МДГ/мл; 20 одиниць ПК/мл; 5мМ DTT; 20мМ полі(E_4Y_1); 3мМ АТФ; і 60мМ $MgCl_2$ і 2мМ $MnCl_2$ в 200мМ HEPES, pH7,5. Дослідження можна починати з 5-40нМ ензиму. Значення інгібування ензиму у відсотках можна визначити шляхом вимірювання ензимної активності у присутності 0,05мкМ тестової сполуки. Показники можна проаналізувати за допомогою програмного забезпечення Enzyme Kinetic і Kaleidagraph.

FGFR

FGF-R1 Конструкція для дослідження

Інтрацелюлярний кіназний домен (людського) FGF-R1 можна експресувати за допомогою векторної системи для експресування бакуловірусу починаючи з ендегенного залишку метіоніну 456 до глутамату 766, відповідно до системи нумерації залишків [Mohammadi et al. (1996) *Mol. Cell. Biol.* 16: 977-989]. Окрім того, конструкція також має наступні 3 амінокислотні заміщення: L457V, C488A і C584S.

Дослідження FGF-R

Спектрофотометричне дослідження можна проводити як описано вище для VEGF-R2, за винятком наступних змін у концентрації: FGF-R=50нМ, АТФ=2мМ, і полі(E_4Y_1)=15мМ. Значення K_i можна визначити шляхом вимірювання ензимної активності у присутності різних концентрацій тестових сполук.

РНК

Конструкція кінази Фосфорилази для дослідження

Усічену каталітичну субодиницю (гамма-субодиницю) кінази фосфорилази (амінокислоти 1-298) можна експресувати у *E.coli* і ізолювати від тілець включень. Кіназу фосфорилази можна повторно збирати і зберігати в гліцерині при -20°C.

Дослідження Фосфорилази-кінази

У дослідженні, очищену каталітичну підодиницю можна застосовувати для фосфорилування фосфорилази b із використанням міченої радіоактивним ізотопом АТФ. Стисло, 1,5мг/мл фосфорилази b можна інкубувати з 10нМ кінази фосфорилази в 10мМ $MgCl_2$, 50мМ HEPES pH7,4 при 37°C. Реакцію можна починати з додавання АТФ до 100мкМ і інкубувати 15хв. при 25°C або 37°C. Реакцію можна припинити і осадити протеїни шляхом додавання ТСА до 10% кінцевої концентрації. Протеїни, що випали в осад, можна ізолювати на 96-луночній фільтрувальній планшеті Millipore MADP NOV. Фільтрувальну планшету можна добре промити 20% ТСА і висушити. До планшети можна додати сцинтиляційну рідину і включений мічений радіоактивний ізотоп можна визначити на мікробета-лічильнику Wallac. Потім можна визначити % інгібування передачі фосфору з АТФ до фосфорилази b у присутності 10мкМ сполуки.

Дослідження CHK-2

Ензим CHK-2 можна одержати у Upstate Group, Inc. і він буде N-термінальним, GST-міченим і C-термінальним His-мічений злитим протеїном, який відповідає амінокислотам 5-543 людської CHK-2, що підтверджено мас-триптичним „відбитком пальців”, експресованим в *E. coli*; Mr~87kDa. Умови проведення дослідження відносно CHK-2 можуть відповідати описаному вище для CHK-1, за винятком того, що ензим CHK2 (0,059мкМ) можна використати замість KH289. Окрім того можна не додавати NaCl.

Дослідження CDK-1

CDK-1/циклін B активний комплекс можна одержати у Upstate Group, Inc. і він буде C-термінальним, His-міченим CDK-1 і N-термінальним GST-міченим-цикліном B, що підтверджено мас-триптичним „відбитком пальців” і секвенуванням протеїну, одержаним окремо у Sf21 клітинах і потім об'єднаним *in vitro*. Умови проведення дослідження для CDK-1 можуть відповідати описаному вище для CHK-1, за винятком того, що ензимний комплекс CDK-1/циклін B (0,2мкМ) можна використати замість KH289, і Histone-H1 (Upstate США, Inc.) (0,059мкМ) можна використати як субстрат замість Syntide-2. Окрім того можна не додавати NaCl.

Дослідження WEE-1

Delfia^(R) протокол дослідження для WEE-1

Ензим WEE-1 можна одержати у Upstate Group, Inc. і він буде відповідати N-термінальному, GST-міченому злитому протеїну до повнодовжнього WEE-1 шурів, експресованого в *E. coli*; Mr~100kDa. Це кіназне дослідження можна проводити на запечатаних полі(Glu-Tyr) 4:1 (випадковий співполімер) 96-луночних

фільтрувальних планшетах (NoAb Diagnostics). Об'єм дослідження може відповідати 100мкл на лунку плюс 2мкл ДМСО (контроль) або 2мкл сполуки в ДМСО. Буфером А може бути 10% гліцерин, 20мМ TRIS (pH7,5), 10мМ $MgCl_2$, 50мМ NaCl і 5мМ DTT. Планшети можна підготувати автоматично.

До відповідної лунки можна додавати або 2мкл ДМСО (контроль) або 2мкл сполуки в ДМСО. До позитивних контрольних лунок можна додати 30мкл 0,5М EDTA. До кожної лунки можна додати 50мкл АТФ у Буфері А таким чином, що концентрація АТФ у дослідження складатиме 33мМ. Щоб почати реакцію 50мкл Wee1 в Буфері А можна додати до кожної лунки таким чином, що концентрація Wee1 у дослідженні складатиме 0,1нґ/мкл. Планшету можна змішати струшуванням і потім залишити при кімнатній температурі на 30 хвилин. Для припинення реакції планшету можна промити один раз буфером для промивання Delfia на мийному пристрої для планшет EL405. До кожної лунки можна додати 100мкл EuPY в буфері для досліджень Delfia^(R) таким чином, що концентрація EuPY у дослідженні може становити 0,0149нґ/мкл. Планшету можна залишити для осадження на 1 годину або на ніч. Планшету можна ще раз промити буфером для промивання Delfia^(R) (мийний пристрій для планшет EL405) і дати висохнути. До кожної лунки можна додати 100мкл Delfia^(R) Посилюючого розчину і їх можна залишити для осадження на 10 хвилин. Планшету можна зчитати на флуоресцентному зчитувальному пристрої Victor компанії Wallac (Europium Protocol). Значення Ki можна визначити шляхом вимірювання ензимної активності у присутності різних концентрацій тестових сполук.

Дослідження SGK

SGK (людини) (Upstate Group, Inc., KINASEPROFILER™) (5-10мО) можна інкубувати з 8мМ MOPS pH7,0, 0,2мМ EDTA, 30мкМ Crosstide, 10мМ ацетатом Mg і $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}\text{-ATP}]$ (Специфічна активність приблизно 500 кількість на хв./пмоль, при необхідній концентрації) для одержання кінцевого об'єму реакційної суміші 25мкл. Сполуки можна тестувати при 1мкМ. Реакцію можна ініціювати шляхом додавання Md^{2+} $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}\text{-ATP}]$. Концентрація АТФ може складати 10мкМ. Після інкубування протягом 40хвилин при кімнатній температурі, реакцію можна зупинити шляхом додавання 5мкл 3% розчину фосфорної кислоти. 10мкл реакційної суміші можна накрапати на фільтрувальну основу P30 і промити тричі за 5 хвилин в 50мМ фосфорній кислоті і один раз в метанолі перед висушуванням і сцинтиляційним визначенням. Результати представляють як середній показник двох досліджень і ензимну активність можна виразити як відсоток від активності в контрольних інкубуваннях без тестових сполук.

Дослідження AMPK

AMPK (пацюків) (Upstate Group, Inc., KINASEPROFILER™) (5-10мО) можна інкубувати з 50мМ Hepes pH7,4, 1мМ DTT, 0,02% Brij35, 200мкМ AMP, 200мкМ AMARAASAAALARRR, 10мМ ацетатом Mg і $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}\text{-ATP}]$ (Специфічна

активність приблизно 500 кількість на хв./пмоль, при необхідній концентрації) для одержання кінцевого об'єму реакційної суміші 25мкл. Сполуки можна тестувати при 1мкМ. Реакцію можна ініціювати шляхом додавання Mg^{2+} $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}\text{-ATP}]$. Концентрація АТФ може складати 10мкМ. Після інкубування 40 хвилин при кімнатній температурі, реакцію можна зупинити шляхом додавання 5мкл 3% розчину фосфорної кислоти. 10мкл реакційної суміші можна накрапати на фільтрувальну основу P30 і промити тричі за 5 хвилин в 75мМ фосфорній кислоті і один раз в метанолі перед висушуванням і сцинтиляційним визначенням. Результати представляють як середній показник двох досліджень і ензимну активність можна виразити як відсоток від активності в контрольних інкубуваннях без тестової сполуки.

Дослідження LCK

LCK (людини) (Upstate Group, Inc., KINASEPROFILER™) (5-10мО) можна інкубувати з 50мМ Tris pH7,5, 0,1мМ EGTA, 0,1мМ ванадату Na, 250мМ KVEKIGEGTYGWYK (CDC2 пептид), 10мМ ацетатом Mg і $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}\text{-ATP}]$ (Специфічна активність приблизно 500 кількість на хв./пмоль при необхідній концентрації) для одержання кінцевого об'єму реакційної суміші 25мкл. Сполуки можна тестувати при 1мкМ. Реакцію можна ініціювати шляхом додавання Mg^{2+} $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}\text{-ATP}]$. Концентрація АТФ може складати 10мкМ. Після інкубування 40 хвилин при кімнатній температурі, реакцію можна зупинити шляхом додавання 5мкл 3% розчину фосфорної кислоти. 10мкл реакційної суміші можна накрапати на фільтрувальну основу P30 і промити тричі за 5 хвилин в 75мМ фосфорній кислоті і один раз в метанолі перед висушуванням і сцинтиляційним визначенням. Результати представляють як середній показник двох досліджень і ензимну активність можна виразити як відсоток від активності в контрольних інкубуваннях без тестової сполуки.

Дослідження MAPK2

MAPK2 (миші) (Upstate Group, Inc., KINASEPROFILER™) (5-10мО) можна інкубувати з 25мМ Tris pH7,5, 0,02мМ EGTA, 0,33мг/мл основного протеїну мієліну, 10мМ ацетатом Mg і $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}\text{-ATP}]$ (Специфічна активність приблизно 500 кількість на хв./пмоль, при необхідній концентрації) для одержання кінцевого об'єму реакційної суміші 25мкл. Сполуки можна тестувати при 1мкМ. Реакцію можна ініціювати шляхом додавання Mg^{2+} $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}\text{-ATP}]$. Концентрація АТФ може складати 10мкМ. Після інкубування 40 хвилин при кімнатній температурі, реакцію можна зупинити шляхом додавання 5мкл 3% розчину фосфорної кислоти. 10мкл реакційної суміші можна накрапати на фільтрувальну основу P30 і промити тричі за 5 хвилин в 75мМ фосфорній кислоті і один раз в метанолі перед висушуванням і сцинтиляційним визначенням. Результати представляють як середній показник двох досліджень і ензимну активність можна виразити як відсоток від активності в контрольних інкубуваннях без тестової сполуки.

Дослідження MSK1

MSK1 (людини) (Upstate Group, Inc., KINASEPROFILER™) (5-10мО) можна інкубувати з 8мМ MOPS pH7,0, 0,2мМ EDTA, 30мМ Crosstide, 10мМ ацетатом Mg і $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}\text{-ATФ}]$

(Специфічна активність приблизно 500 кількість на хв./пмоль, при необхідній концентрації) для одержання кінцевого об'єму реакційної суміші 25мкл. Сполуки можна тестувати при 1мкМ. Реакцію можна ініціювати шляхом додавання Mg^{2+} $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}\text{-ATФ}]$. Концентрація АТФ може складати 10мкМ. Після інкубування 40 хвилин при кімнатній температурі, реакцію можна зупинити шляхом додавання 5мкл 3% розчину фосфорної кислоти. 10мкл реакційної суміші можна накрapati на фільтрувальну основу P30 і промити тричі за 5 хвилин в 50мМ фосфорній кислоті і один раз в метанолі перед висушуванням і сцинтиляційним визначенням. Результати представляють як середній показник двох досліджень і ензимну активність можна виразити як відсоток від активності в контрольних інкубуваннях без тестової сполуки.

Дослідження PKBa

PKBa (людини) (Upstate Group, Inc., KINASEPROFILER™) (5-10мО) можна інкубувати з 8мМ MOPS pH7,0, 0,2мМ EDTA, 30мкМ Crosstide, 10мМ ацетатом Mg і $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}\text{-ATФ}]$ (Специфічна активність приблизно 500 кількість на хв./пмоль, при необхідній концентрації) для одержання кінцевого об'єму реакційної суміші 25мкл. Сполуки можна тестувати при 1мкМ. Реакцію можна ініціювати шляхом додавання Mg^{2+} $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}\text{-ATФ}]$. Концентрація АТФ може складати 10мкМ. Після інкубування 40 хвилин при кімнатній температурі, реакцію можна зупинити шляхом додавання 5мкл 3% розчину фосфорної кислоти. 10мкл реакційної суміші можна накрapati на фільтрувальну основу P30 і промити тричі за 5 хвилин в 50мМ фосфорній кислоті і один раз в метанолі перед висушуванням і сцинтиляційним визначенням. Результати представляють як середній показник двох досліджень і ензимну активність можна виразити як відсоток від активності в контрольних інкубуваннях без тестової сполуки.

Дослідження ROCKII

ROCKII (пацюків) (Upstate Group, Inc., KINASEPROFILER™) (5-10мО) можна інкубувати з 50мМ Tris pH7,5, 0,1мМ EGTA, 30DM KEAKEKRQEIAKRRRLSSLRASTSKSGGSQK, 10мМ ацетатом Mg і $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}\text{-ATФ}]$ (Специфічна активність приблизно 500 кількість на хв./пмоль, при необхідній концентрації) для одержання кінцевого об'єму реакційної суміші 25мкл. Сполуки можна тестувати при 1мкМ. Реакцію можна ініціювати шляхом додавання Mg^{2+} $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}\text{-ATФ}]$. Концентрація АТФ може складати 10мкМ. Після інкубування 40 хвилин при кімнатній температурі, реакцію можна зупинити шляхом додавання 5мкл 3% розчину фосфорної кислоти. 10мкл реакційної суміші можна накрapati на фільтрувальну основу P30 і промити тричі за 5 хвилин в 75мМ фосфорній кислоті і один раз в метанолі перед висушуванням і сцинтиляційним визначенням. Результати представляють як середній показник двох досліджень і ензимну активність можна виразити

як відсоток від активності в контрольних інкубуваннях без тестової сполуки.

Дослідження p70 S6K

p70S6K (людини) (Upstate Group, Inc., KINASEPROFILER™) (5-10мО) можна інкубувати з 8мМ MOPS pH7,0, 0,2мМ EDTA, 100мкМ KKRNRRLTV, 10мМ ацетатом Mg і $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}\text{-ATФ}]$ (Специфічна активність приблизно 500 кількість на хв./пмоль, при необхідній концентрації) для одержання кінцевого об'єму реакційної суміші 25мкл. Сполуки можна тестувати при 1мкМ. Реакцію можна ініціювати шляхом додавання Mg^{2+} $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}\text{-ATФ}]$. Концентрація АТФ може складати 10мкМ. Після інкубування 40 хвилин при кімнатній температурі, реакцію можна зупинити шляхом додавання 5мкл 3% розчину фосфорної кислоти. 10мкл реакційної суміші можна накрapati на фільтрувальну основу P30 і промити тричі за 5 хвилин в 75мМ фосфорній кислоті і один раз в метанолі перед висушуванням і сцинтиляційним визначенням. Результати представляють як середній показник двох досліджень і ензимну активність можна виразити як відсоток від активності в контрольних інкубуваннях без тестової сполуки.

Дослідження PKA

PKA (бичача) (Upstate Group, Inc., KINASEPROFILER™) (5-10мО) можна інкубувати з 8мМ MOPS pH 7,0, 0,2мМ EDTA, 30мкМ LRRASLG (Kemptide), 10мМ ацетатом Mg і $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}\text{-ATФ}]$ (Специфічна активність приблизно 500 кількість на хв./пмоль, при необхідній концентрації) для одержання кінцевого об'єму реакційної суміші 25мкл. Сполуки можна тестувати при 1мкМ. Реакцію можна ініціювати шляхом додавання Mg^{2+} $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}\text{-ATФ}]$. Концентрація АТФ може складати 10мкМ. Після інкубування 40 хвилин при кімнатній температурі, реакцію можна зупинити шляхом додавання 5мкл 3% розчину фосфорної кислоти. 10мкл реакційної суміші можна накрapati на фільтрувальну основу P30 і промити тричі за 5 хвилин в 50мМ фосфорній кислоті і один раз в метанолі перед висушуванням і сцинтиляційним визначенням. Результати представляють як середній показник двох досліджень і ензимну активність можна виразити як відсоток від активності в контрольних інкубуваннях без тестової сполуки.

Дослідження MAPK1

MAPK1 (людини) (Upstate Group, Inc., KINASEPROFILER™) (5-10мО) можна інкубувати з 25мМ Tris pH7,5, 0,02мМ EGTA, 1мМ синтетичним пептидом, 10мМ ацетатом Mg і $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}\text{-ATФ}]$ (Специфічна активність приблизно 500 кількість на хв./пмоль, при необхідній концентрації) для одержання кінцевого об'єму реакційної суміші 25мкл. Сполуки можна тестувати при 1мкМ. Реакцію можна ініціювати шляхом додавання Mg^{2+} $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}\text{-ATФ}]$. Концентрація АТФ може складати 10мкМ. Після інкубування 40 хвилин при кімнатній температурі, реакцію можна зупинити шляхом додавання 5мкл 3% розчину фосфорної кислоти. 10мкл реакційної суміші можна накрapati на фільтрувальну основу P30 і промити тричі за 5 хвилин в 75мМ фосфорній кислоті і один раз в

метанолі перед висушуванням і сцинтиляційним визначенням. Результати представляють як середній показник двох досліджень і ензимну активність можна виразити як відсоток від активності в контрольних інкубуваннях без тестової сполуки.

Дослідження cSRC

cSRC (людини) (Upstate Group, Inc., KINASEPROFILER™) (5-10мО) можна інкубувати з 8мМ MOPS pH7,0, 0,2мМ EDTA, 250мМ KVEKIGEGTYGWYK (CDC2 пептид), 10мМ ацетатом Mg і $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}\text{-ATФ}]$ (Специфічна активність приблизно 500 кількість на хв./пмоль, при необхідній концентрації) для одержання кінцевого об'єму реакційної суміші 25мкл. Сполуки можна тестувати при 1мкМ. Реакцію можна ініціювати шляхом додавання Mg^{2+} $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}\text{-ATФ}]$. Концентрація АТФ може складати 10мкМ. Після інкубування 40 хвилин при кімнатній температурі, реакцію можна зупинити шляхом додавання 5мкл 3% розчину фосфорної кислоти, 10мкл реакційної суміші можна крапати на фільтрувальну основу Р30 і промити тричі за 5 хвилин в 75мМ фосфорній кислоті і один раз в метанолі перед висушуванням і сцинтиляційним визначенням. Результати представляють як середній показник двох досліджень і ензимну активність можна виразити як відсоток від активності в контрольних інкубуваннях без тестової сполуки.

Дослідження PRK2

PRK2 (людини) (Upstate Group, Inc., KINASEPROFILER™) (5-10мО) можна інкубувати з 50мМ Tris pH7,5, 0,1мМ EGTA, 0,1% п-меркаптоетанолом, 30мкМ AKRRRLSSLRA, 10мМ ацетатом Mg і $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}\text{-ATФ}]$ (Специфічна активність приблизно 500 кількість на хв./пмоль, при необхідній концентрації) для одержання кінцевого об'єму реакційної суміші 25мкл. Сполуки можна тестувати при 1мкМ. Реакцію можна ініціювати шляхом додавання Mg^{2+} $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}\text{-ATФ}]$. Концентрація АТФ може складати 10мкМ. Після інкубування 40 хвилин при кімнатній температурі, реакцію можна зупинити шляхом додавання 5мкл 3% розчину фосфорної кислоти. 10мкл реакційної суміші можна крапати на фільтрувальну основу Р30 і промити тричі за 5 хвилин в 75мМ фосфорній кислоті і один раз в метанолі перед висушуванням і сцинтиляційним визначенням. Результати представляють як середній показник двох досліджень і ензимну активність можна виразити як відсоток від активності в контрольних інкубуваннях без тестової сполуки.

Дослідження PDK1

PDK1 (людини) (Upstate Group, Inc., KINASEPROFILER™) (5-10мО) можна інкубувати з 50мМ Tris pH7,5, 100мкМ KTFCTPEYLAPEVRREPRILSEEEQEMFRDFDYIA DWC (PDKtide), 0,1% п-меркаптоетанолом, 10мМ ацетатом Mg і $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}\text{-ATФ}]$ (Специфічна активність приблизно 500 кількість на хв./пмоль, при необхідній концентрації) для одержання кінцевого об'єму реакційної суміші 25мкл. Сполуки можна тестувати при 1мкМ. Реакцію можна ініціювати шляхом додавання Mg^{2+} $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}\text{-ATФ}]$. Концентрація АТФ може складати 10мкМ. Після інкубування 40

хвилин при кімнатній температурі, реакцію можна зупинити шляхом додавання 5мкл 3% розчину фосфорної кислоти. 10мкл реакційної суміші можна крапати на фільтрувальну основу Р30 і промити тричі за 5 хвилин в 75мМ фосфорній кислоті і один раз в метанолі перед висушуванням і сцинтиляційним визначенням. Результати представляють як середній показник двох досліджень і ензимну активність можна виразити як відсоток від активності в контрольних інкубуваннях без тестової сполуки.

Дослідження FYN

FYN (людини) (Upstate Group, Inc., KINASEPROFILER™) (5-10мО) можна інкубувати з 50мМ Tris pH 7,5, 0,1мМ EGTA, 0,1мМ вандатом Na, 250мкМ KVEKIOEGTYGWYK (CDC2 пептид), 10мМ ацетатом Mg і $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}\text{-ATФ}]$ (Специфічна активність приблизно 500 кількість на хв./пмоль, при необхідній концентрації) для одержання кінцевого об'єму реакційної суміші 25мкл. Сполуки можна тестувати при 1мкМ. Реакцію можна ініціювати шляхом додавання Mg^{2+} $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}\text{-ATФ}]$. Концентрація АТФ може складати 10мкМ. Після інкубування 40 хвилин при кімнатній температурі, реакцію можна зупинити шляхом додавання 5мкл 3% розчину фосфорної кислоти. 10мкл реакційної суміші можна крапати на фільтрувальну основу Р30 і промити тричі за 5 хвилин в 75мМ фосфорній кислоті і один раз в метанолі перед висушуванням і сцинтиляційним визначенням. Результати представляють як середній показник двох досліджень і ензимну активність можна виразити як відсоток від активності в контрольних інкубуваннях без тестової сполуки.

PKOβII (людини) (Upstate Group, Inc., KINASEPROFILER™) (5-10мО) можна інкубувати з 20мМ Hepes pH7,4, 0,03% Triton X-100, 0,1мМ CaCl_2 , 0,1мг/мл фосфатидилсерину, 10мкг/мл діацилгліцерину, 0,1мг/мл гістону H1, 10мМ ацетатом Mg і $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}\text{-ATФ}]$ (Специфічна активність приблизно 500 кількість на хв./пмоль, при необхідній концентрації) для одержання кінцевого об'єму реакційної суміші 25мкл. Сполуки можна тестувати при 1мкМ. Реакцію можна ініціювати шляхом додавання Mg^{2+} $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}\text{-ATФ}]$. Концентрація АТФ може складати 10мкМ. Після інкубування 40 хвилин при кімнатній температурі, реакцію можна зупинити шляхом додавання 5мкл 3% розчину фосфорної кислоти. 10мкл реакційної суміші можна крапати на фільтрувальну основу Р30 і промити тричі за 5 хвилин в 75мМ фосфорній кислоті і один раз в метанолі перед висушуванням і сцинтиляційним визначенням. Результати представляють як середній показник двох досліджень і ензимну активність можна виразити як відсоток від активності в контрольних інкубуваннях без тестової сполуки.

Дослідження PKCγ

PKCγ (людини) (Upstate Group, Inc., KINASEPROFILER™) (5-10мО) можна інкубувати з 20мМ Hepes pH7,4, 0,03% Triton X-100, 0,1мМ CaCl_2 , 0,1мг/мл фосфатидилсерину, 10мкг/мл діацилгліцерину, 0,1мг/мл гістону H1, 10мМ ацетатом Mg і $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}\text{-ATФ}]$ (Специфічна активність приблизно 500 кількість на хв./пмоль, при

необхідній концентрації) для одержання кінцевого об'єму реакційної суміші 25мкл. Сполуки можна тестувати при 1мкМ. Реакцію можна ініціювати шляхом додавання Mg^{2+} [γ - ^{33}P -АТФ]. Концентрація АТФ може складати 10мкМ. Після інкубування 40 хвилин при кімнатній температурі, реакцію можна зупинити шляхом додавання 5мкл 3% розчину фосфорної кислоти. 10мкл реакційної суміші можна накрapati на фільтрувальну основу Р30 і промити тричі за 5 хвилин в 75мМ фосфорній кислоті і один раз в метанолі перед висушуванням і сцинтиляційним визначенням. Результати представляють як середній показник двох досліджень і ензимну активність можна виразити як відсоток від активності в контрольних інкубуваннях без тестової сполуки.

Аналіз усунення фази щільних клітин та аналіз ELISA визначення мітотичного індексу Chk1

Для дослідження *in vitro* дії сполук із інгібуючою активністю відносно Chk1, можна застосувати дослідження ELISA для відстеження припинення контролю фази, індукованого пошкодженням ДНК. Дослідження може ґрунтуватись на захопленні і виявленні мітотичних клітин після індукованого пошкодженням ДНК гальмування фази. Було виявлено, що фосфорилювання гістону H3 на серпні 10 пов'язане з мітозом і тому може вимагатись для конденсації хромосоми; тому специфічний для мітозу фосфор-епітоп на гістоні H3 можна застосовувати як сигнал гальмування фази.

CA-46 (лімфома) клітини можна обробити ДНК-пошкоджуючим агентом, таким як камптотетин (Sigma), при 50нМ 8 годин для індукування пошкодження ДНК. Контрольну сполуку або інгібітор Chk1 можна додавати при зростаючих концентраціях з нокодазолом (Sigma) при 0,1мкг/мл і планшети можна інкубувати 16 годин. Контрольні клітини, в які можна додати тільки інгібітори Chk1, можна одержати також для підтвердження того, що інгібітори окремо не впливають на клітинний цикл. Потім клітини можна виростити, промити PBS, і здійснити попереднє кислотне екстрагування. Гранули можна пересуспендувати в 80мкл буфером для кислотного екстрагування (10мМ Hepes pH 7,9, 1,5мМ $MgCl_2$, 10мМ KCl, 0,5мМ DTT, 1,5мМ PMSF, 0,4N сірчана кислота), швидко перемішати і інкубувати 30 хвилин на льоду. Зразки можна потім центрифугувати і 75мкл супернатанту можна перенести у 96-луничну планшету із плоским дном (VWR 3596). Додатково 15мкл нейтралізуючого коктейлю (№ зразків \times (10мкл 10N NaOH+5мкл 1M Tris основи) можна додати до кожної лунки, і після перемішування 5мкл суміші можна перенести до іншої 96-луничної планшети із 100мкл 50мМ Tris основи (pH9,6) в кожній лунці. Зразки можна сушити протягом ночі. Лунки можна потім промити 200мкл буфером для промивання ELISA (PBS з 20мМ Tris pH7,5, 0,05% Tween 20) 5 разів і блокувати 200мкл буферу для промивання (PBS з 20мМ Tris pH7,5, 0,05% Tween 20, 3,5% сухе молоко, 1,5% BSA, рівень pH до 7,5 після одержання) за 1 годину при кімнатній температурі. Після промивання і блокування, (Upstate США,

Inc., кролячі поліклональні) можна додати антитіла до фосфогістону H3 при 0,5мкг/мл у блок (100мкл на лунку) і інкубувати 2 години при кімнатній температурі. Лунки можна знову промити для видалення незв'язаного первинного антитіла і 100мкл вторинних антитіл кон'югованої лужної фосфатази при 0,3мг/мл (Pierce, козячий анти-кролячий IgG (HOURS+L)) можна додати у блок за 1 годину при кімнатній температурі. Лунки можна промити 5 разів для видалення незв'язаного вторинного антитіла, і знову промити 3 рази лише PBS для видалення детергентів. Потім до лунок можна додати 100мкл субстрату лужної фосфатази (Pierce 1-Step pNPP). Планшети можна захистити від світла і інкубувати при кімнатній температурі. Показники ОЩ можна зчитати за допомогою зчитуального пристрою Molecular Devices Vmax Kinetic Microplate Reader при 405нм. Співвідношення ОЩ (оптичної щільності) обробленого сполукою зразка до зразка, обробленого тільки нокодазолом (приблизно 100% мітоз них і їх повна відсутність) можна представити в відсотках, і підрахувати відсоток гальмування фази. Концентрацію, при якій сполука зумовлює 50% гальмування фази, можна назвати EC_{50} . Графік приблизних показників ОЩ можна накреслити в Excel, і значення EC_{50} можна одержати за допомогою програмного забезпечення Kaleidograph. Сильний сигнал одержаний з клітин, які були оброблені тільки нокодазолом і відповідає 100% мітозу у дослідженні. Контролі зразки, оброблені камптотетином і нокодазолом, мали слабкий сигнал, що свідчить про відсутність мітозу і, як наслідок, відсутність гальмування фази. Коли сильнодіючі інгібітори Chk1 додавали до оброблених камптотетином із нокодазолом клітин, одержували сильний сигнал (в цілому в залежності від дози), через уникнення гальмування фази, викликану комбінованою терапією.

Вищенаведені приклади ілюструють сполуки за Формулою I і дослідження, які можна легко здійснити для визначення рівня їх активності відносно різноманітних кіназних комплексів. Є очевидним, що такі дослідження або інші відомі у галузі придатні дослідження можна застосовувати для підбору інгібітора, який має бажаний рівень активності відносно вибраної цілі.

Ілюстративні сполуки, які були описані вище, можуть набирати форм фармацевтичних композицій відповідно до наступних прикладів.

Парентеральна композиція

Для одержання парентеральної фармацевтичної композиції, придатної для введення шляхом ін'єкції, 100мг розчинної у воді солі сполуки Формули I або II можна розчинити в ДМСО і потім перемішати з 10мл 0,9% стерильного сольового розчину. Суміш можна розмістити у одиничну дозовану форму, придатну для введення шляхом ін'єкції.

Пероральна композиція

Для одержання фармацевтичної композиції для перорального введення, 100мг сполуки Формули I або II можна змішати з 750мг лактози. Суміш можна розмістити у пероральну одиничну

дозовану форму, таку як тверда желатинова капсула, яка може бути придатною для перорального введення.

Початкові матеріали, які використовуються в прикладах, є у продажі і/або можна одержати методиками, які є відомими у галузі. Вільні основи і солі готових початкових матеріалів і проміжних сполук використовувались взаємозамінно і вказані. Вільні основи одержують шляхом додавання третинної основи до солі з наступною хроматографією на силікагелі одержаної вільної основи за необхідністю. Солі одержували шляхом додавання еквівалентної кількості відповідної кислоти до вільної основи у суспензії або розчині.

Одержання окремих переважних сполук за винаходом детально описано у наступних прикладах. Фахівцю буде зрозуміло, що описані хімічні реакції можна легко адаптувати для одержання багатьох інших інгібіторів кіназ за винаходом. Наприклад, синтез сполук, які не наведені у прикладах за винаходом, можна успішно здійснити за умови внесення змін, очевидних фахівцю у галузі, наприклад шляхом відповідного захисту заважаючих груп, заміни на інші придатні реагенти, відомі у галузі, або шляхом внесення звичайних змін в умови проведення реакції. Альтернативно, інші реакції, які описані тут, або відомі у галузі, вважаються придатними для одержання інших сполук за винаходом.

В описаних нижче прикладах, якщо не вказано інше, всі температури вказані в градусах за Цельсієм і всі частини і відсотки є ваговими. Реагенти купляли у комерційних постачальників, таких як Aldrich Chemical Company або Lancaster Synthesis Ltd. і застосовували без подальшого очищення, якщо не вказано інше. Тетрагідрофуран (ТГФ), дистильований з гідридом кальцію, і N,N-диметилформамід (ДМФА) купляли у Aldrich у герметично закритих пляшках і використовували у одержаному вигляді. Всі розчинники очищували стандартними способами, які добре відомі фахівцям у галузі, якщо не вказано інше.

Описані нижче реакції проводили в цілому під тиском аргону, який вище за атмосферний, або із сушильною трубою, при температурі оточуючого середовища (якщо не зазначено інше), в безводних розчинниках, і реакційні колби оснащували гумовими мембранами для ведення субстратів через шприц. Скляні вироби сушили у печі або сушили під температурою. Аналітичну тонкошарову хроматографію (ТШХ) проводили на планшетах із силікагелем на підложці з скловолокна 60F 254 Analtech (0,25мМ) і елюювали з відповідним співвідношенням розчинника (об./об.), про що вказувалось окремо. Де це було придатним, реакції аналізувались шляхом ТШХ і припинялись зважаючи на використання початкового матеріалу.

Візуалізацію ТШХ планшету здійснювали із використанням йодової камери, УФ, г-анісальдегідних реагентів для розпилення або фосфомолібденового кислотного реагенту (Aldrich Chemical 20 ваг. % в етанолі), нінгідринового реагента і активували при підвищеній температурі. Обробку звичайно

проводили шляхом подвоєння об'єму реакційної суміші реакційним розчинником або екстракційним розчинником з наступним промиванням вказаними водними розчинами із застосуванням 25 ваг. % від екстракційного об'єму, якщо не вказано інше. Розчини продуктів сушили над безводним Na_2SO_4 або MgSO_4 перед фільтрацією і випарюванням розчинників при зниженому тиску на роторному випарювачі, які зазначались як розчинники, видалені у вакуумі. Флеш-колонкову хроматографію (Still et al., J. Org. Chem., 43, 2923 (1978)) проводили із застосуванням рідкого силікагелю Baker (47-61мкМ) і силікагелю: співвідношення неочищеного матеріалу від приблизно 20:1 до 50:1, якщо не зазначено інше. Гідрогенування проводили при вказаному в прикладах тиску, або при атмосферному тиску.

Показники спектру ^1H -ЯМР фіксувались на пристрої Брюкера при 300М Hz, 400М Hz або 500М Hz і показники спектру ^{13}C -ЯМР фіксувались при 75М Hz. Показники спектру ЯМР одержували як CDCl_3 розчини (представлені як м.ч.) із застосуванням хлороформу як контрольного стандарту (7,25м.ч. і 77,00м.ч.) або $\text{DMSO}-d_6$ (2,50м.ч. і 39,51м.ч.) або CD_3OD (3,4м.ч. і 4,8м.ч. і 49,3м.ч.), або внутрішній тетраметилсилан (0,00м.ч.), де це є придатним. Інші розчинники ЯМР використовувались за необхідністю. При зазначенні форми піків використовували наступні скорочення: с (синглет), д (дуплет), т (триплет), м (мультиплет), ш (широкий), дд (дуплет дуплетів), дт (дуплет триплетів). Константи розщеплення, якщо надаються, представлені в Герцах (Hz).

Використані в прикладах початкові матеріали є у продажі і/або їх можна одержати відомими у галузі методиками. Вільні основи і солі готових початкових матеріалів і проміжних сполук використовувались взаємозамінно і вказані окремо. Вільні основи одержують шляхом додавання третинної основи до солі з наступною хроматографією на силікагелі одержаної вільної основи за необхідністю. Солі одержували шляхом додавання еквівалентної кількості відповідної кислоти до вільної основи у суспензії або розчині.

Тут можуть вживатись наступні скорочення: Et_2O (діетиловий етер); ДМФА (N,N-диметилформамід); ДМСО (диметилсульфоксид); MeOH (метанол); EtOH (етанол); EtOAc (етилацетат); ТГФ (тетрагідрофуран); Ac (ацетил); Me (метил); Et (етил); i Ph (феніл).

Приклади:

Приклад 1: 7-піридин-3-іл-1,5-дигідро-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-6-он



Стадія 1. Одержання метилового естеру 6-аміно-2-метил-3-нітро-бензойної кислоти (1а)

5-метил-6-нітро-1Н-бензо[d][1,3]оксазин-2,4-діон (8г, 36,0ммоль) одержаний з 2-аміно-6-метил-бензойної кислоти (Aldrich) [як описано у Abood, N.A., et al. (1997) Bioorganic & Med. Chem. Lett. 7: 2105-2108] і карбонат натрію (3,82, 36,0ммоль) перемішували в метанолі (180мл, 0,1М) при 0°C 0,5 години і потім при температурі оточуючого середовища 3 години. Сильнокислотну іонообмінну смолу (Dowex® 50 WX4-200) додавали до досягнення нейтрального рівня pH і розчин фільтрували. Розчинник видаляли при зниженому тиску і хроматографією на силікагелі (60:40 гексан/етилацетат) одержували Проміжну сполуку 1(а) (6.59г) із 87% виходом.

¹H-ЯМР (d₆-ДМСО): δ 7,88 (д, 1H, J=9,1 Hz), 6,65 (д, 1H, J=9,2 Hz), 6,55 (с, 2H), 3,86 (с, 3H), 2,38 (с, 3H).

PXMC: (N-H⁺) 209,1

Стадія 2. Одержання метилового естеру 6-бром-2-метил-3-нітро-бензойної кислоти 1(b)

Проміжну сполуку 1(а) (0,29г, 1,38ммоль) додавали до дуже холодного розчину HBr (30% в оцтовій кислоті, 1,6мл) і води (3,0мл). Нітрит натрію (0,103г, 1,5ммоль) у воді (2,0мл) додавали по краплях і суміш перемішували при 0°C 0,5 годин. Надлишку азотної кислоти позбавлялись шляхом додавання сечовини. Розчин солі діазонію додавали до суміші CuBr (0,6г, 4,18ммоль), HBr (30% в оцтовій кислоті, 3,5мл) і води (5,0мл) при 35°C і реакційну суміш нагрівали при 80°C 1,5 години. Одержаний осад фільтрували і промивали водою з одержанням Проміжної сполуки 1(б) (0,307г) із 81% виходом.

¹H-ЯМР (d₆-ДМСО): δ 7,99 (д, 1H, J=8,8 Hz), 7,85 (д, 1H, J=8,8 Hz), 3,94 (с, 3H), 2,39 (с, 3H).

Стадія 3. Одержання метилового естеру 5-бром-1Н-індол-4-карбонової кислоти 1(с)

Проміжну сполуку 1 (b) (2.6г, 9.5ммоль) розчиняли в безводному N,N-диметилформаміді (0.5М, 20мл). N,N-Диметилформамід диметилацеталь (3.0ек., 3.8мл, 28.5ммоль) додавали в атмосфері аргону при температурі оточуючого середовища при перемішуванні. Суміш нагрівали при 130°C 5 годин і охолоджували до температури оточуючого середовища. N,N-Диметилформамід і N,N-диметилформамід диметилацеталь, який не прореагував, видаляли при зниженому тиску (35°C, приблизно 5мм Hg). Толуол (~50мл) додавали і леткі речовини

видаляли у вакуумі. Необроблений енамін розчиняли в N,N-диметилформаміді (0,2М, 50мл) з наступним додаванням Ra/Ni (~300мг). Реакційну суміш перемішували в атмосфері водню 7 годин, фільтрували над целітом і концентрували. Хроматографією на силікагелі (80:20 хромателіацетат) одержували Проміжну сполуку 1(с) (1,1г) із 46% виходом.

¹H-ЯМР(d₆-ДМСО): δ 11,54(с, 1H), 7,51 (д, 1H, J=1,8 Hz), 7,49 (дд, 1H, J=8,5, 0,8 Hz), 7,33 (дд, 1H, J=8,7 Hz), 6,50-6,47 (м, 1H), 3,92 (с, 3H).

PXMC: (M+H⁺) 252,1

Стадія 4. Одержання метилового естеру 5-бром-3-форміл-1H-індол-4-карбонової кислоти 1(d)

Попередньо змішаний реагент Вільсмейєра, що складається з POCl_3 (0,53мл, 5,7ммоль) в N,N-диметилформаміді (1,2мл, 15,6ммоль), додавали по краплях при 0°C до Проміжної сполуки 1(с) (0,66г, 2,6ммоль) в безводному CH_2Cl_2 (13мл, 0,2М) при енергійному перемішуванні. Суміш перемішували 0,5 годин при температурі оточуючого середовища, гасили водним ацетатом натрію (2,0М, 10мл) і нейтралізували твердим Na_2CO_3 . Суміш розділяли між етилацетатом (50мл) і H_2O (10мл). Шари відділяли і водний шар екстрагували етилацетатом (1×20мл). Органічні шари відділяли, промивали розчином солі, сушили над Na_2SO_4 і концентрували з одержанням Проміжної сполуки 1 (d) (0.51г) із 69% виходом.

¹H-ЯМР (d₆-ДМСО): δ 12,54 (с, 1H), 9,80 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 7,59-7,48 (м, 2H), 3,91 (с, 3H).
РХМС: (M+H⁺) 306,0

Стадія 5. Одержан

форміл-5-пиридин-3-іл-1Н-індол-4-карбонової
кислоти 1(е)

Розчин Проміжної сполуки 1(d) (0,05г, 0,18ммоль), піридин 3-борної кислоти (0,034г, 0,27ммоль), ацетату паладію (II) (0,004г, 0,0018ммоль), трифенілфосфіну (0,009г, 0,035ммоль) і триетиламіну (0,08мл, 0,55ммоль) в N,N-диметилформаміді (0,7мл, 0,25M) нагрівали при 100°C 96 годин. Реакційну суміш охолоджували і фільтрували через целіт, з одержанням після колонкової хроматографії Проміжної сполуки 1(e) (0,015г) із виходом 30%.

PXMC:(M+H⁺) 281,1

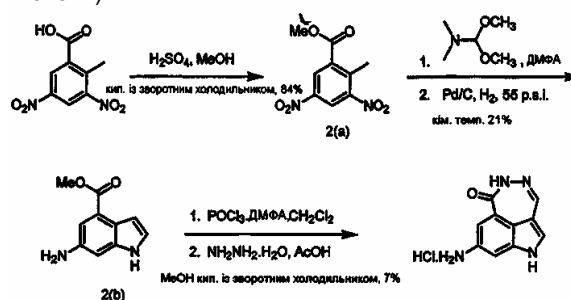
Стадія 6. Одержання вказаної в заголовку сполуки: 7-піридин-3-іл-1,5-дигідро-[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-6-ону

Розчин Проміжної сполуки 1(е) (0,015г, 0,054ммоль), гідразину (0,008мл, 0,135ммоль) і оцтової кислоти (0,020мл, 2%) в безводному метанолі (1,0мл, 0,05М) нагрівали при 80°C 24 години. Реакційну суміш охолоджували при температурі оточуючого середовища і вказану в заголовку сполуку (0,0035г) одержували після очищення препаративною ВЕРХ із виходом 23%.

¹H-ЯМР (d₆-ДМСО): δ 12,03 (с, 1H), 9,97 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,65 (д, 1H, J=4,6 Hz), 8,09 (д, 1H, J=8,3Hz), 7,77 (д, 1H, J=2,7 Hz), 7,76-7,68 (м, 1H), 7,61 (д, 1H, J=8,4 Hz), 7,54 (с, 1H), 7,01 (д, 1H, J=8,4Hz).

PXMC: (M+H⁺) 263.1

Приклад 2: S-Аміно-1,5-дигідро-[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-6-он (сіль соляної кислоти)



Стадія 1. Одержання метилового естеру 2-метил-3,5-динітро-бензойної кислоти 2(a)

Концентровану сірчану кислоту (0,5мл) повільно додавали при температурі оточуючого середовища при перемішуванні до 2-метил-3,5-динітро-бензойної кислоти (5,22г, 23,06ммоль) в безводному метанолі (200мл). Після кип'ятіння із зворотним холодильником протягом ночі в атмосфері аргону, визначили, що реакція приблизно на 50% завершена. Тoluол (100мл) застосовували для азеотропування H_2O , одержаної в результаті реакції, свіжий безводний метанол (300мл) і H_2SO_4 (0,5мл) додавали, суміш знову нагрівали із зворотним холодильником протягом ночі в атмосфері аргону, після чого леткі компоненти концентрували у вакуумі. Етилацетат і 5% водний NaOH додавали при перемішуванні, і продукт екстрагували етилацетатом. Етилацетат потім промивали двічі кожного разу 5% водним NaOH і насиченим водним NaHCO_3 , один раз розчином солі і сушили над Na_2SO_4 з одержанням Проміжної сполуки 2(a) (4,65г, 19,37ммоль) у вигляді білої твердої речовини із виходом 84%.

Стадія 2. Одержання метилового естеру 6-аміно-1Н-індол-4-карбонової кислоти 2(b)

Застосовуючи модифікацію методики, [описаної у Соє, J.W., et. al. (1996) Tetrahedron Letters 37(34): 6045-6048], Проміжну сполуку 2(a) (268мг, 1,12ммоль) розчиняли в безводному N,N-диметилформаміді (0,56мл) і N,N-диметилформаміду диметилацетаті (0,445мл, 3,35ммоль) додавали в атмосфері Ar при перемішуванні. Суміш нагрівали при 120°C протягом ночі після чого N,N-диметилформаміду диметилацетат, який не прореагував, видаляли у вакуумі ($35-40^\circ\text{C}$, приблизно 5мм Hg). До одержаного червоного енаміну додавали безводний N,N-диметилформамід (приблизно 10мл) і 10% паладій на вугіллі (230мг), суміш гідрогенізували при 55р.с.і. 5 годин. Pd Каталізатор фільтрували через діатомову землю і H_2O додавали до фільтрату. Водний компонент потім екстрагували багато разів етилацетатом і об'єднані екстракти сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, і леткі компоненти видаляли у вакуумі з одержанням неочищеної Проміжної сполуки 2 (90мг) у вигляді коричневої склоподібної речовини. Очищення проводили шляхом елювання через подушку з силікагелем 20% етилацетатом і 20% етанолом в гексані з одержанням Проміжної сполуки 2(b) (45мг,

0,24ммоль) у вигляді коричневої твердої речовини із виходом 21%.

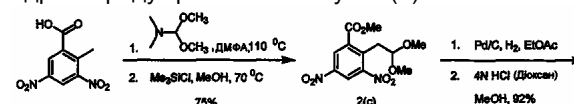
Стадія 3. Одержання вказаної в заголовку сполуки: 8-аміно-1,5-дигідро-[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-6-ону (сіль соляної кислоти)

При охолодженні на льодяній бані в атмосфері аргону, до Проміжної сполуки 2(b) (45мг, 0,24ммоль) в безводному CH_2Cl_2 (0,3мл) і N,N-диметилформаміді (0,3мл) додавали по краплях попередньо змішаний реагент Вільсмейера (0,1мл), що складається з POCl_3 (0,47мл) в N,N-диметилформаміді (0,77мл). Після видалення льодяної бані суміш перемішували 0,5 годин після чого реакційну суміш знову охолоджували на льодяній бані і додатково додавали реагент Вільсмейера (0,1мл). Після видалення льодяної бані реакційну суміш перемішували 0,5 годин і потім заливали на лід. Додавали етилацетат з наступним додаванням водного насиченого NaHCO_3 . Продукт потім екстрагували етилацетатом, промивали розчином солі, сушили над Na_2SO_4 , і фільтрували з одержанням (шляхом РХМС) метилового естеру ди-N-формільованої 3-форміл-1Н-індол-4-карбонової кислоти (37мг, 0,13ммоль) у вигляді коричневої склоподібної речовини, яку потім розчиняли в безводному метанолі (2,2мл). Додавали оцтову кислоту (0,022, 0,384ммоль) і $\text{H}_2\text{NNH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,038мл, 0,78ммоль), суміш кип'ятили із зворотним холодильником 2 години. Після видалення летких компонентів у вакуумі, неочищений продукт розчиняли в H_2O і фільтрували, воду ліофілізували і одержану жовту склоподібну речовину (36мг) хроматографували на силікагелі елюючи 10% метанолом в CH_2Cl_2 . Фракції, які вважали чистими, об'єднували, і продукт в метанолі окислювали 1М HCl. Леткі компоненти видаляли у вакуумі за допомогою ацетонітрилу для азеотропування води, яка залишилась, одержуючи вказану в заголовку сполуку (4мг, 0,016ммоль) у вигляді коричневої твердої речовини із виходом 7%.

^1H ЯМР (d_6 -DMCO): δ 11,99 (с, 1H), 10,40 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,52-7,41 (м, 2H). H_3MC (MALDI $\text{M}+\text{H}^+$)

Розрах. для $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}$: 201,0771. Знайдено: 201,0776.

Альтернативний спосіб одержання гідрохлориду проміжної сполуки 2(b):



2(b) гідрохлорид

Стадія 4. Одержання метилового естеру 2-(2,2-диметокси-етил)-3,5-динітро-бензойної кислоти 2(c)

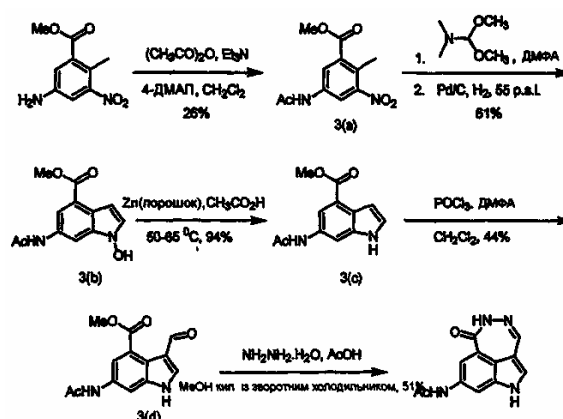
[Увага: метиловий естер 2-(2-диметиламіно-вініл)-3,5-динітро-бензойної кислоти, одержаний під час (перша стадія Стадії 4) утворення енаміну може викликати розклад із вибухом!]

2-Метил-3,5-динітро-бензойну кислоту (100г, 0,442 моль) розчиняли в безводному N,N-диметилформаміді (1М, 400мл). N,N-Диметилформамід диметилацеталь (188мл, 1,33 моль) додавали в атмосфері аргону протягом 10хв. при температурі оточуючого середовища при перемішуванні. Суміш нагрівали при 110°C 5 годин за щитом, і охолоджували при температурі оточуючого середовища. N,N-Диметилформамід і N,N-диметилформамід диметилацеталь, який не прореагував, видаляли при зниженому тиску (35°C, приблизно 5мм Hg). Тoluол (~50мл) додавали і леткі речовини видаляли у вакуумі. Метилловий естер 2-(2-диметиламіно-вініл)-3,5-динітро-бензойної кислоти, виділений у вигляді темно-червоної твердої речовини, змішували з безводним метанолом (880мл) і хлортриметилсилан (140мл, 1,10моль) додавали, протягом 10хв. Розчин нагрівали при кипінні із зворотним холодильником (масляна баня 67-70°C) в атмосфері аргону 20 годин, охолоджували до температури оточуючого середовища, і об'єм суміші зменшували у вакуумі до приблизно 100мл. Тверду речовину, яка випала в осад, збирали шляхом фільтрації і промивали холодним метанолом (100мл). Темно-коричневу тверду речовину сушили у вакуумі, розтирали з ацетоном (100мл), знову збирали шляхом фільтрації і промивали діетиловим етером (150мл) з одержанням Проміжної сполуки 2(с) (79г). Залишковий речин після першого випадіння в осад і декількох розтирань об'єднували і концентрували. Додаткову Проміжну сполуку 2(с) (21г) потім перекристалізовували з суміші циклогексан/етилацетат (9:1) з одержанням другої партії. Знову одержаний залишковий розчин концентрували у вакуумі і третю партію Проміжної сполуки 2(с) (4г) перекристалізовували з суміші ацетон/H₂O (6:4). Об'єднаний вихід усіх трьох партій Проміжної сполуки 2(с) (104г) склав 75%.

Стадія 5. Одержання гідрохлориду метилового естеру 6-аміно-1Н-індол-4-карбонової кислоти 2(б)

Проміжну сполуку 2(с) (20г, 63,6ммоль) розчиняли в безводному етилацетат (350мл) і 10% паладій на вугіллі (7,4г, 6,36ммоль) додавали в атмосфері аргону. Суміш гідрогенізували при 1 атмосфері до завершення реакції, що визначали шляхом РХМС. Pd Каталізатор видаляли шляхом фільтрування через діатомову землю, і фільтрат концентрували у вакуумі. Неочищений метилловий естер 3,5-діаміно-2-(2,2-диметокси-етил)-бензойної кислоти розчиняли в безводному метанолі (40мл), і додавали 4,0М НСІ в діюсані (160мл). Суміш перемішували при температурі оточуючого середовища одну годину. Тверду речовину, яка випала в осад, збирали шляхом фільтрації і промивали CH₂Cl₂ і діетиловим етером і сушили у вакуумі з одержанням Проміжної сполуки 2(б) (гідрохлорид) (11,85г) у вигляді сірої твердої речовини. Фільтрат концентрували і ще гідрохлорид Проміжної сполуки 2(б) (1,48г) випадав в осад. Об'єднаний вихід з двох партій Проміжної сполуки 2(б) (13,33г) склав 92%.

Приклад 3: N-(6-оксо-5,6-дигідро-1Н-[1,2]діазепіно[4,5,6-сд]індол-8-іл)-ацетамід



Стадія 1. Одержання метилового естеру 5-ацетиламіно-2-метил-3-нітро-бензойної кислоти 3(а)

До метилового естеру 5-аміно-2-метил-3-нітро-бензойної кислоти (428мг, 2,04ммоль), одержаного [як описано у Cannon et. al. (1984) J. Med. Chem. 27: 386-389], в CH₂Cl₂ (4мл) додавали триетиламін (1,71мл, 12,2ммоль), ангідрид оцтової кислоти (0,77мл, 8,14ммоль) і 4-(диметиламіно)піридин (30мг, 0,25ммоль) при перемішуванні при температурі оточуючого середовища. Після перемішування протягом ночі, аналіз РХМС вказав на наявність суміші моно і діацетилюваної продукції. Додавали насичений водний NaHCO₃, і суміш знову залишали перемішуватись протягом ночі. Додавали додатково CH₂Cl₂, і шари відділяли. Органічний шар концентрували і додавали етилацетат. Органічний шар промивали насиченим водним NaHCO₃, H₂O, насиченим водним KHSO₄, розчином солі, сушили (Na₂SO₄), фільтрували і випарювали до одержання масла, після чого повторно розчиняли в мінімальній кількості етилацетату. Додавали гексан і одержаний осад виділяли як золотаво-коричневі тверді речовини (469мг), які потім очищували на сілікагелі, елюючи сумішшю 1:2 етилацетат:гексан з наступни елювання сумішшю 1:1 етилацетат:гексан, з одержанням Проміжної сполуки 3(а) (133мг, 0,53ммоль) як кремової твердої речовини із виходом 26%. (метилловий естер 5-діацетиламіно-2-метил-3-нітро-бензойної кислоти (248мг, 0,84ммоль) також виділяли.)

¹H ЯМР (d₆-DMCO): δ 10,46 (ш с, 1H, обмінюється), 8,34 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 3,89 (с, 3H), 2,43 (с, 3H), 2,08 (с, 3H).

РХМС: (N-H) 251,3.

Стадія 2. Одержання метилового естеру 6-ацетиламіно-1-гідрокси-1Н-індол-4-карбонової кислоти 3(б)

До Проміжної сполуки 3(а) (117мг, 0,46ммоль) в безводному N,N-диметилформаміді (0,5мл) додавали, в атмосфері Ar при перемішуванні, N,N-диметилформамід диметилацеталь (0,185мл, 1,39ммоль). Суміш нагрівали при 120°C 5 - 6 годин, після чого N,N-диметилформамід диметилацеталь, який не прореагував, видаляли у вакуумі (35-40°C, приблизно 5мм Hg). До одержаного червоного енаміну додавали безводний N,N-диметилформамід (приблизно 20мл), етилацетат (10мл) і 10% паладій на вугіллі

(150мг). Суміш гідрогенізували при 55p.s.i. 4 години, після чого N,N-диметилформамід видаляли у вакуумі, додавали метанол, і Pd каталізатор видаляли шляхом фільтрації. Знову леткі компоненти видаляли у вакуумі. Після розтирання з діетиловим етером, порошок випарювали з одержанням неочищеної Проміжної сполуки 3(b) (70мг, 0.28ммоль) як золотаво-коричневі тверді речовини із виходом 61%, яку застосовували далі без подальшого очищення.

PXMC: (N-H) 247,3.

Стадія 3. Одержання метилового естеру 6-ацетиламіно-1H-індол-4-карбонової кислоти 3(c)

До Проміжної сполуки 3(b) (39мг, 0,16ммоль) в оцтовій кислоті (1мл) додавали цинковий пил (206мг, 3,15ммоль) при перемішуванні. Суміш нагрівали при 50°C 0,5 годин і потім при 65°C 0,5 годин, під час чого суміш стала зеленого кольору. Після охолодження до кімнатної температури додавали метанол і суміш фільтрували через діатомову землю із промиванням декілька разів метанолом. Після випарювання одержані золотаво-коричневі тверді речовини розтирали з метанолом і леткі компоненти порошку видаляли у вакуумі з одержанням неочищеної Проміжної сполуки 3(c) (35мг, 0,15ммоль) як золотаво-коричневі тверді речовини із неочищеним виходом 94%, який потім використовували далі без подальшого очищення.

PXMC: (N-H) 231,2.

Стадія 4. Одержання метилового естеру 6-ацетиламіно-3-форміл-1H-індол-4-карбонової кислоти 3(d)

При охолодженні на льодяній бані в атмосфері аргону, 0,2мл попередньо змішаного реагенту Вільсмейера, що складається з POCl₃ (0,47мл) в N,N-диметилформаміді (0,77мл), додавали двома однаковими порціями до Проміжної сполуки 3(c) (35мг, 0,15ммоль) в суміші 1:1 CH₂Cl₂:N,N-диметилформамід (1мл). Через 0,5 годин реакційну суміш гасили водою і екстрагували етилацетатом. Водний шар потім робили основним до приблизно рівня pH8 5% водним NaOH і знову екстрагували етилацетатом. Об'єднані етилацетатні екстракти сушили над Na₂SO₄, фільтрували і випарювали з одержанням проміжної сполуки 3(d) (19мг, 0,07ммоль) у вигляді жовтих твердих речовин із неочищеним виходом 44%, який потім використовували далі без подальшого очищення.

PXMC: (N-H) 259,3.

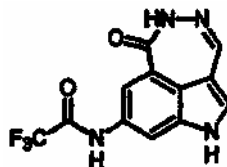
Стадія 5. Одержання метилового естеру W-(6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-ацетаміду

До Проміжної сполуки 3(d) (19мг, 0,07ммоль) в безводному метанолі (2,0мл) додавали оцтову кислоту (0,006мл, 0,1ммоль) і H₂NNH₂H₂O (11мг, 0,22ммоль) і суміш кип'ятили із зворотним холодильником приблизно 1 годину, після чого леткі компоненти видаляли у вакуумі і одержану жовту склоподібну речовину знову розчиняли в метанолі. Після перекристалізації з суміші метанол/діетиловий етер, вказану в заголовку сполуку (9мг, 0,04ммоль) одержували у вигляді жовтого порошку із виходом 51 %.

¹H ЯМР (d₆-DMCO): δ 11,60 (ш с, 1H, обмінюється), 10,10 (с, 1H, обмінюється), 9,90 (с, 1H, обмінюється), 8,00 (с, 1H), 7,45 (ш с, 2H), 7,30 (с, 1H), 1,90 (с, 3H).

PXMC: (M+H⁺) 243,1, (M+Na⁺) 265,1.

Приклад 4: 2,2,2-Трифтор-N-(6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-ацетамід

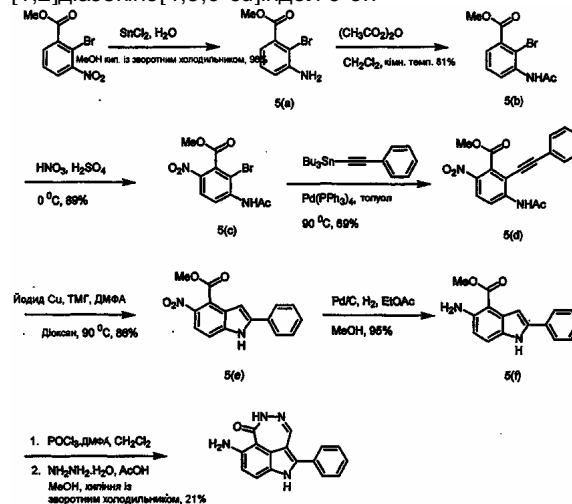


При перемішуванні, трифторангідрид оцтової кислоти (0,032мл, 0,23ммоль) додавали по краплях до триетиламіну (0,088мл, 0,63ммоль) і вказаної в заголовку сполуки Прикладу 2 (вільної основи) (43мг, 0,21ммоль) в N,N-диметилформаміді (2мл). Через 2,5 години додавали ще раз трифторангідрид оцтової кислоти (0,032мл, 0,23ммоль) для завершення реакції, після чого додавали діетиловий етер для осадження коричневих твердих речовин (25мг), які видаляли. Порошок зменшували в об'ємі і піддавали препаративній ВЕРХ (MetaChem Metasil AQ C18 з оберненою фазою 10мкМ, 120А, 250×2,2мм колонка, елюент CH₃CN/0,1%ТФО в H₂O при швидкості потоку 20мл/хв. із градієнтом 5-95% CH₃CN протягом 20хв.) внаслідок чого одержали, після виділення, вказану в заголовку сполуку (3,7мг, 0,01ммоль) у вигляді коричневої твердої речовини із 6% виходом.

¹H ЯМР (d₆-DMCO): δ 12,01 (с, 1H), 11,41 (с, 1H), 10,40 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,61 (с, 1H)

PXMC: (N-H) 295,2.

Приклад 5: 7-Аміно-2-феніл-1,5-дигідро-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-6-он



Стадія 1. Одержання метилового естеру 3-аміно-2-бром-бензойної кислоти 5(a)

Метильний естер 2-бром-3-нітро-бензойної кислоти (12,9г, 49,5ммоль) (одержаний з 2-аміно-3-нітро-бензойної кислоти [як описано у Webber E. S. et al., див. патенту заявку № WO 01/16136 A2]) і SnCl₂ (42г, 223ммоль) кип'ятили із зворотним

холодильником в метанолі (225мл, 0,2М) і H_2O (5,3г, 243ммоль) 2 години. Після охолодження при температурі оточуючого середовища, додавали діатомову землю (20г) і дихлорметан (1л) з наступним додаванням 3N водного гідроксиду натрію (150мл) при енергійному перемішуванні. Суміш фільтрували і органічну фазу промивали насиченим водним хлоридом натрію. Органічний розчин сушили над сульфатом натрію, фільтрували і всі леткі речовини видаляли при зниженому тиску з одержанням Проміжної сполуки 5(a) (11,4г) із 98% виходом.

^1H -ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 7,12 (дд, 1H, $J=8,1$, 7,5 Hz), 6,93 (дд, 1H, $J=8,1, 1,6$ Hz), 6,80 (дд, 1H, $J=7,4, 1,6$ Hz), 5,57 (с, 2H), 3,81 (с, 3H).

Стадія 2. Одержання метилового естеру 3-ацетиламіно-2-бром-бензойної кислоти 5(b)

Проміжну сполуку 5(a) (2,21г, 9,6ммоль) і ангідрид оцтової кислоти (1,82мл, 19,2ммоль) перемішували в CH_2Cl_2 (100мл, 0,1М) при 22°C 24 години. Леткі речовини видаляли у вакуумі і хроматографією на силікагелі одержували Проміжну сполуку 5(b) (2,08г) із 79% виходом.

^1H -ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 9,58 (с, 1H), 7,70 (дд, 1H, $J=6,9$, 2,7 Hz), 7,50-7,41 (м, 2H), 3,86 (с, 3H), 2,09 (с, 3H).

РХМС: ($\text{M}+\text{H}^+$) 272,0, 274,0

Стадія 3. Одержання метилового естеру 3-ацетиламіно-2-бром-6-нітро-бензойної кислоти 5(c)

Проміжну сполуку 5(b) (1,0г, 3,7ммоль) нітрували способом, аналогічним описаному в стадії 1 Прикладу 2. Проміжну сполуку 5(c) (1,0г, 89%) одержували після хроматографії на силікагелі.

^1H -ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 9,83 (с, 1H), 8,3 (д, 1H, $J=9,0$ Hz), 8,15 (д, 1H, $J=9,0$ Hz), 3,93 (с, 3H), 2,20 (с, 3H).

РХМС: ($\text{M}+\text{H}^+$) 315,0, 317,0

Стадія 4. Одержання метилового естеру 3-ацетиламіно-6-нітро-2-фенілетеніл-бензойної кислоти 5(d)

Проміжну сполуку 5(c) (0,85г, 2,7ммоль) ацетилювали способом, аналогічним описаному в стадії 3 Прикладу 6 з одержанням Проміжної сполуки 5(d) (0,4г, 44%) після хроматографії на силікагелі.

^1H -ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 9,93 (с, 1H), 8,32-8,25 (м, 2H), 7,65-7,59 (м, 2H), 7,53-7,47 (м, 3H), 3,97 (с, 3H), 2,25 (с, 3H).

РХМС: ($\text{N}+\text{H}^+$) 337,1

Стадія 5. Одержання метилового естеру 5-нітро-2-феніл-1H-індол-4-карбонової кислоти 5(e)

Проміжну сполуку 5(d) (0,096г, 0,28ммоль), йодид міді (0,076г, 0,4ммоль), N,N,N,N -тетраметилгуанідин (0,36мл, 2,8ммоль) перемішували у суміші диметилформамід/діуксан (1:4, 2мл, 0,15М) при 90°C 2 години. Реакційну суміш охолоджували до температури оточуючого середовища і вливали в етилацетат (30мл). Органічний шар промивали по чергову насиченим розчином хлориду амонію (3×5мл), H_2O (2×5мл), насиченим водним розчином хлориду натрію (2×5мл), сушили над сульфатом натрію, фільтрували і леткі речовини видаляли у вакуумі.

Хроматографією на силікагелі одержували Проміжну сполуку 5(e) (0,073г) із 86% виходом.

^1H -ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,50 (с, 1H), 7,98-7,88 (м, 3H), 7,69-7,40 (м, 4H), 7,13 (широкий с, 1H), 3,97 (с, 3H).

РХМС: ($\text{N}+\text{H}^+$) 295,1

Стадія 6. Одержання метилового естеру 5-аміно-2-феніл-1H-індол-4-карбонової кислоти 5(f)

Способом, аналогічним способу одержання, який описаний в Прикладі 2 (стадія 5), Проміжну сполуку 5(e) (0,072г, 0,24ммоль) гідрогенізували з одержанням Проміжної сполуки 5(f) (0,06г, 95%).

^1H -ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 11,68 (с, 1H), 7,86 (д, 2H, $J=7,4$ Hz), 7,52-7,43 (м, 3H), 7,31 (дд, 1H, $J=7,4$, 7,2 Hz), 7,20 (с, 1H), 6,83 (д, 1H, $J=8,5$ Hz), 3,94 (с, 3H).

РХМС: ($\text{M}+\text{H}^+$) 235,1

Стадія 7. Одержання вказаної в заголовку сполуки: 7-аміно-2-феніл-1,5-дигідро

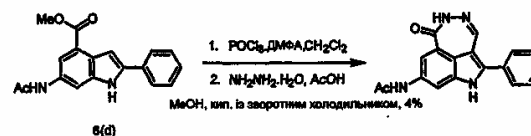
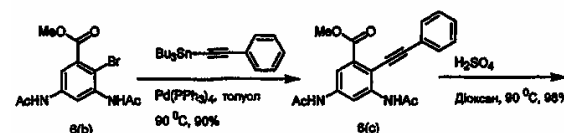
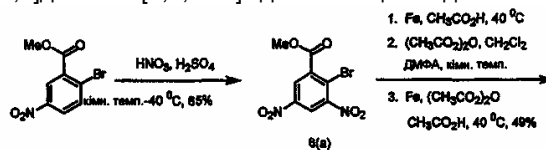
[1,2]діазепіно[4,5,6-*cd*]індол-6-ону

Способом, аналогічним способу у стадіях 4 і 5 Прикладу 3, Проміжну сполуку 5(f) (0,055г, 0,21ммоль) формілювали і циклізували з одержанням вказаної в заголовку сполуки (0,012г, 21%).

^1H -ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,17 (с, 1H), 8,32 (с, τH), 7,95-7,84 (м, 3H), 7,74 (д, 1H, $J=1,8$ Hz), 7,55-7,47 (м, 2H), 7,42 (д, 1H, $J=8,6$ Hz), 7,37 (дд, 1H, $J=7,4$, 7,3 Hz), 5,91 (с, 2H).

РХМС: ($\text{M}+\text{H}^+$) 277,1

Приклад 6: N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-*cd*]індол-8-іл)-ацетамід



Стадія 1. Одержання метилового естеру 2-бром-3,5-динітро-бензойної кислоти 6(a)

Концентровану сірчану кислоту (20мл) повільно додавали до метилового естеру 2-бром-5-нітро-бензойної кислоти (20,52-г, 78,91ммоль) при перемішуванні. Через декілька хвилин, додавали азотну кислоту, що димить, (20мл) і суміш закривали і нагрівали при 40°C приблизно 60 годин, після чого колбу охолоджували до температури оточуючого середовища, обережно відкривали, і реакційну суміш вливали в льодяну воду і етилацетат. Продукт екстрагували етилацетатом і промивали двічі H_2O , двічі насиченим водним NaHCO_3 , розчином солі, сушили (Na_2SO_4), і фільтрували з одержанням

Проміжної сполуки 6(a) (15,64г, 51,26ммоль) як кремової твердої речовини із 65% виходом.

¹H ЯМР (d₆-DMCO): δ 9,07 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 3,98 (с, 3H).

РХМС: (M-CO₂CH₃)⁺ 245,1, 247,1.

Стадія 2. Одержання метилового естеру 3,5-біс-ацетиламіно-2-бром-бензойної кислоти 6(b)

До оцтової кислоти (250мл) при кімнатній температурі додавали Проміжну сполуку 6(a) (15,49г, 50,79ммоль). Суміш розміщували на масляній бані при 40°C на приблизно 10хв. і енергійно перемішували в атмосфері Ar доки розчин не ставав прозорим. Порошок заліза (25,34г, 453,72ммоль) додавали і суміш нагрівали при 40°C приблизно 6 годин. Суміш фільтрували через діатомову землю, промиваючи метанолом. Об'єднані фільтрат і промивні розчини випарювали з одержанням оранжевих твердих речовин, які були визначені як суміш продуктів (13,2г), що утворились внаслідок неповного відновлення нітрогруп. Цю суміш (13,1г) в CH₂Cl₂ (48мл) і N,N-диметилформаміді (5мл) потім оброблювали ангідридом оцтової кислоти (36мл, 382ммоль) і перемішували протягом ночі в атмосфері Ar. CH₂Cl₂ випарювали і суміш розділяли між етилацетатом і насиченим водним NaHCO₃. Водний шар екстрагували двічі етилацетатом і об'єднані екстракти промивали послідовно сумішшю 1:1 H₂O:насичений водний NaHCO₃ (декілька промивань), 0,5M водним HCl (×2), насиченим водним NaHCO₃ (×2) і розчином солі. Етилацетатний розчин потім сушили (Na₂SO₄), фільтрували і випарювали з одержанням жовтих твердих речовин, які потім розтирали з діетиловим етером (приблизно 75мл) з одержанням суміші ацетилованих продуктів (11,4г) як жовтих твердих речовин. Частину цієї суміші ацетилованих продуктів (5,5г) в оцтовій кислоті (17,4мл) потім оброблювали ангідридом оцтової кислоти (16,5мл, 174ммоль) і порошком заліза (9,74г, 174ммоль) і нагрівали при 40°C в атмосфері Ar протягом ночі. Потім додавали метанол і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі приблизно 1,5 години. Потім додавали суміш 9:1 CH₂Cl₂:метанол, і суміш фільтрували через діатомову землю, промиваючи 9:1 CH₂Cl₂:метанол. Об'єднані фільтрат і промивні розчини випарювали і знову додавали метанол і суміш перемішували приблизно 0,5 годин, після чого метанол випарювали. Додавали етилацетат з наступним додаванням гексану для осадження оранжевих твердих речовин (6,9г), які збирали. Хроматографією на силікагелі елюючи сумішшю 1:1 ацетонгексан одержували, після відділення, Проміжну сполуку 6(b) (4,1г, 12,46ммоль) у вигляді кремової твердої речовини із 49% виходом.

Стадія 3. Одержання метилового естеру 3,5-біс-ацетиламіно-2-фенілетеніл-бнззойної кислоти 6(c)

При перемішуванні, аргон барботували в безводний толуол (18мл) із вмістом Проміжної сполуки 6(b) (1,08г, 3,29ммоль). Трибутил-фенілетеніл-станан (1,73мл, 4,94ммоль) і тетракіс(трифенілфосфін) паладію (0) (310мг, 0,28ммоль) додавали послідовно і ще Ar

барботували у реакційну суміш. Після щільного закривання, суміш нагрівали при 90°C протягом ночі в атмосфері аргону. Після охолодження до температури оточуючого середовища, додавали H₂O, і насичений водний KHSO₄ і продукт екстрагували етилацетатом і ізолювали. Після хроматографії на силікагелі елюючи сумішшю 2:3 ацетонгексан, фракції, визначені як чисті, об'єднували. Проміжну сполуку 6(c) (1,14г, 3,25ммоль) виділяли, визначали як таку, що забруднена приблизно 5-10% оксидом трифенілфосфіну, і застосовували у наступній стадії без подальшого очищення.

¹H ЯМР (d₆-DMCO): δ 10,30 (с, 1H), 9,50 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,63-7,51 (м, 2H, забруднений Ph₃PO), 7,50-7,38 (м, 3H, забруднений Ph₃PO), 3,90 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 2,05 (с, 3H).

РХМС: (M+H⁺) 351,1, (M+Na⁺) 373,1, (M-N⁺) 349,1.

Стадія 4. Одержання метилового естеру 6-ацетиламіно-2-феніл-1H-індол-4-карбонової кислоти 6(d)

До неочищеної Проміжної сполуки 6(c) (853мг, 2,4ммоль) додавали концентровану сірчану кислоту (15мл). Після перемішування 0,5 годин, суміш обережно вливали в метанол (30мл) із енергійним перемішування. Етилацетат (приблизно 300мл) і H₂O (приблизно 100мл) додавали. Водний шар екстрагували тричі етилацетатом, і об'єднані екстракти промивали насиченим водним NaHCO₃ до припинення виділення CO₂. Продукт в етилацетаті потім промивали розчином солі, сушили (Na₂SO₄), фільтрували і леткі компоненти випарювали з одержанням неочищеної Проміжної сполуки 6(d) (790мг, приблизно 2,4ммоль) у вигляді жовтого порошку, який застосовували без подальшого очищення.

¹H ЯМР (d₆-DMCO): δ 11,75 (с, 1H, обмінюється), 10,07 (с, 1H, обмінюється), 8,33 (с, 1H), 7,90-7,80 (м, 3H), 7,66-7,23 (м, 4H, частково закритий), 3,93 (с, 3H), 2,07 (с, 3H).

РХМС: (M+H⁺) 309,1, (M+Na⁺) 331,1, (N-H⁺) 307,1.

Стадія 5. Одержання вказаної в заголовку сполуки: N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл-ацетаміду

Неочищену проміжну сполуку 6(d) (312мг, приблизно 1ммоль) в N,N-диметилформаміді (2мл) і CH₂Cl₂ (5мл) оброблювали реагентом Вільсмейера (0,9мл) способом, подібним описаному у Прикладі 3, стадія 4. Після видалення CH₂Cl₂, доведення рівня pH до приблизно 8 1N NaOH і видалення летких компонентів у вакуумі, жовті тверді речовини розтирали з етилацетатом і метанолом. Порошок випарювали з одержанням неочищеного метилового естеру 6-ацетиламіно-3-форміл-2-феніл-1H-індол-4-карбонової кислоти (405мг) у вигляді жовтої твердої речовини, забрудненої солями після гасіння водою. Способом, подібним описаному у Прикладі 3, стадія 5, потім додавали безводний метанол (15мл), оцтову кислоту (0,084мл, 1,47ммоль) і H₂NNH₂H₂O (0,147мл, 3,03ммоль) і суміш

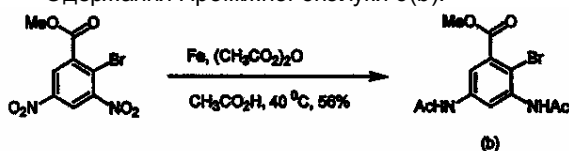
кип'ятили із зворотним холодильником 2 години. Леткі компоненти випарювали і одержані тверді речовини розтирали з метанолом для розчинення продукту, відділяючи більшу кількість нерозчинних твердих речовин. Порошок випарювали, і процес повторювали. Другий порошок випарювали з одержанням жовтих твердих речовин (70мг), багатих на продукт, які потім піддавали хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю гексан:етилацетат:етанол (4:1:1), з одержанням вказаної в заголовку сполуки (12мг, 0.04ммоль) після відділення у вигляді жовтого порошку із приблизно 4% загальним виходом.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,10 (с, 1H, обмінюється), 10,33 (с, 1H, обмінюється), 10,06 (с, 1H, обмінюється), 8,17 (с, 1H), 7,70-7,43 (м, 7H), 2,05 (с, 3H).

РХМС: ($M+H^+$) 319,1, ($M+Na^+$) 341,1, ($N-H$)⁻ 317.

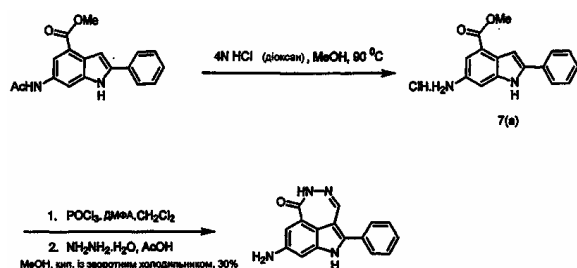
Альтернативний спосіб

Одержання Проміжної сполуки 6(b).



До оцтової кислоти (10мл) при кімнатній температурі додавали ангідрид оцтової кислоти (10,0мл, 106ммоль), порошок заліза (5,5г, 98ммоль) і Проміжну сполуку 6(a) (3,0г, 9,8ммоль). Суміш розмішували на масляній бані при 43°C і енергійно перемішували в атмосфері аргону 48 годин. Густа суспензія змінювала колір з оранжевого на золотаво-коричневий. Додавали ще раз оцтову кислоту (2мл), ангідрид оцтової кислоти (2мл, 21,2ммоль) і порошок заліза (1,0г, 17,9ммоль), суміш перемішували при 43°C додаткові 24 години, після чого суміш вливали в 10% метанол в CH_2Cl_2 (300мл) і фільтрували через діатомову землю. Фільтрат концентрували і додавали етилацетат (300мл) і H_2O (300мл). Продукт екстрагували етилацетатом і промивали двічі H_2O , двічі розчином солі, сушили (MgSO_4) і фільтрували. Після перекристалізації з гарячого етилацетату (10мл), збирання шляхом фільтрації і наступного промивання твердих речовин CH_2Cl_2 (5мл) і діетиловим етером (30мл), Проміжну сполуку 6(b) (1,8г, 5,47ммоль) одержували у вигляді білої твердої речовини із 56% виходом.

Приклад 7: 8-Аміно-2-феніл-1,5-дигідро-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-6-он



Стадія 1. Одержання солі метилового естеру 6-аміно-2-феніл-1H-індол-4-карбонової кислоти (сіль соляної кислоти) 7(a)

Проміжну сполуку 6(d) Прикладу 6 (9,3г, 30,2ммоль) і безводний 4M HCl в діоксані (160мл, 604ммоль).нагрівали в безводному метанолі (160мл) при кипінні із зворотним холодильником 3 години, охолоджували до температури оточуючого середовища і леткі речовини видаляли у вакуумі. Одержану тверду речовину розтирали з сумішшю етилацетат/ CH_2Cl_2 (1:1, 50мл) і сушили з одержанням Проміжної сполуки 7(a) (8,7г) із 95% виходом.

^1H -ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,26 (с, 1H), 10,10 (широкий, 1H), 7,93 (д, 2H, $J=7,7$ Hz), 7,71 (д, 2H, $J=12,2$ Hz), 7,52 (дд, 2H, $J=7,7$, 7,6 Hz), 7,43-7,36 (м, 2H), 3,96 (с, 3H).

РХМС: ($M+H^+$) 267,2.

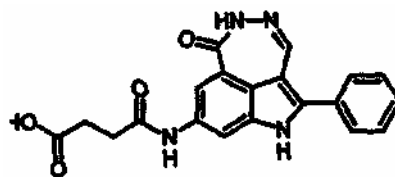
Стадія 2. Одержання вказаної в заголовку сполуки: 8-аміно-2-феніл-1,5-дигідро-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-6-ону

У дві стадії, подібні стадіям 4 і 5 Прикладу 3, Проміжну сполуку 7(a) (8,7г, 28,7ммоль) циклізували з одержанням вказаної в заголовку сполуки (5,47г, 69%).

^1H -ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 11,53 (с, 1H), 10,15 (с, 1H), 7,62-7,40 (м, 6H), 6,98 (д, 1H, $J=1,8$ Hz), 6,65 (д, 1H, $J=1,8$ Hz), 5,21 (с, 2H).

РХМС: ($M+H^+$) 277,2.

Приклад 8: N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-бурштинова кислота

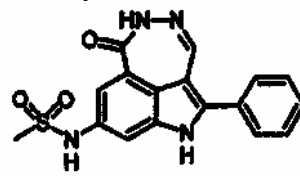


Бурштиновий ангідрид (3ек., 0,022г) додавали до розчину вказаної в заголовку сполуки Прикладу 7 (0,02г, 0,072ммоль) в N,N-диметилформаміді (0,7М, 1мл) і метанолі (2,5М, 0,3мл). Реакційну суміш перемішували при 22°C 24 години і концентрували при зниженому тиску. Жовту тверду речовину розтирали з метанолом (1,0мл) і збирали шляхом фільтрації. Після промивань метанолом (4мл) і діетиловим етером (5,0мл), вказану в заголовку сполуку (21мг) одержували із 77% виходом.

^1H -ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,03 (с, 1H), 10,31 (с, 1H), 10,09 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,68-7,45 (м, 7H), 2,60-2,53 (м, 4H).

РХМС: ($M+H^+$) 377,1.

Приклад 9: N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-метансульфонуамід



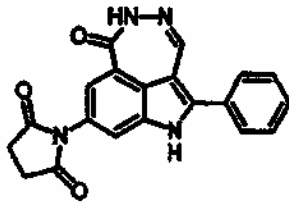
Метансульфонілхлорид (1,5ек., 0,003г) додавали до розчину вказаної в заголовку сполуки Прикладу 7 (0,005г, 0,018ммоль) в CH_2Cl_2 (0,045М, 0,4мл) і піридині (0,045М, 0,4мл). Суміш перемішували при 22°C 24 години і концентрували

при зниженому тиску. Хроматографією на силікагелі (триетиламін/метанол/ CH_2Cl_2 ; 1:5:94) одержували вказану в заголовку сполуку (1,7 мг) із 30% виходом.

^1H -ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,15 (с, 1H), 10,40 (с, 1H), 9,71 (с, 1H), 7,70-7,43 (м, 8H), 2,30 (м, 3H).

РХМС: $(\text{M}+\text{H}^+)$ 355,1.

Приклад 10: 1-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-*cd*]індол-8-іл)-піролідин-2,5-діон

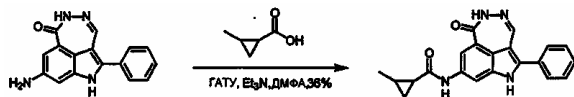


Триетиламін (0,18ммоль, 0,025мл) і О-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфат (0,04ммоль, 0,013г) додавали до розчину вказаної в заголовку сполуки Прикладу 8 (0,013г, 0,036ммоль) в N,N-диметилформаміді (0,05M, 0,75мл). Реакційну суміш перемішували при 22°C 12 годин і концентрували при зниженому тиску. Жовту тверду речовину розтирали з метанолом (3,0мл), збирали шляхом фільтрації, промивали метанолом (4,0мл) і діетиловим етером (5,0мл) з одержанням вказаної в заголовку сполуки (5,8мг) із 47% виходом.

^1H -ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,38 (с, 1H), 10,44 (с, 1H), 9,71 (с, 1H), 7,74-7,42 (м, 8H), 2,79 (м, 3H).

РХМС: $(\text{M}+\text{H}^+)$ 359,1.

Приклад 11: (6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-*cd*]індол-8-іл)-амід 2-метилциклопропанкарбонової кислоти

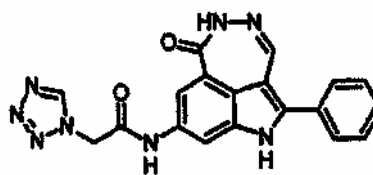


Триетиламін (0,030мл, 0,22ммоль), вказану в заголовку сполуку Прикладу 7 (15мг, 0,054ммоль) і 2-метил-циклопропанкарбонову кислоту (6мг, 0,062ммоль) перемішували в N,N-диметилформаміді (1,0мл). О-(7-Азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфат (25мг, 0,065ммоль) додавали і реакційну суміш перемішували протягом ночі, після чого леткі компоненти видаляли у вакуумі. Одержану суміш очищували на силікагелі, елюючи сумішшю 3:2 гексан:етилацетат. Найчистіші фракції об'єднували і після видалення розчинника, одержані тверді речовини розтирали з діетиловим етером з одержанням вказаної в заголовку сполуки (7мг, 0,020ммоль) у вигляді жовтого порошку із 36% виходом.

^1H -ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,03 (с, 1H), 10,32 (с, 1H), 10,27 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,67-7,48 (м, 7H), 1,54 (м, 1H), 1,11 (8,1H), 1,09 (д, 3H), 1,07 (м, 1H), 1,03 (м, 1H).

РХМС: $(\text{M}+\text{H}^+)$ 359,1, $(\text{M}+\text{Na}^+)$ 381,1.

Приклад 12: N-(6-оксо-2-(феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-*cd*]індол-8-іл)-2-тетразол-1-іл)-ацетатид

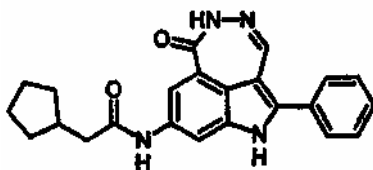


Одержання прикладу 12 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 7 (15мг, 0,054ммоль), тетразол-1-іл-оцтової кислоти (8мг, 0,062ммоль), триетиламіну (0,030мл, 0,22ммоль) і О-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (25мг, 0,065ммоль) в N,N-диметилформаміді (1,0мл) проводили аналогічно Прикладу 11. Додавали додатково тетразол-1-іл-оцтову кислоту (1,0мг, 0,008ммоль) і О-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфат (3,0мг, 0,008ммоль) через приблизно 18 годин для завершення реакції. Фільтруванням, концентруванням і перекристалізацією одержували вказану в заголовку сполуку (12мг, 0,031ммоль) у вигляді жовтого порошку із 58% виходом.

^1H -ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,13 (с, 1H), 10,71 (с, 1H), 10,39 (с, 1H), 9,44 (с, 1H), 8,07 (м, 1H), 7,68-7,47 (м, 7H), 5,05 (с, 2H).

РХМС: $(\text{M}+\text{H}^+)$ 387,2, $(\text{M}+\text{Na}^+)$ 409,1.

Приклад 13: 2-Циклопентил-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-*cd*]індол-8-іл)-ацетамід

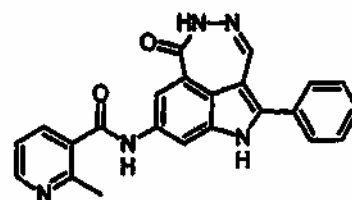


Одержання прикладу 13 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 7 (15мг, 0,054ммоль), циклопентил-оцтової кислоти (8мг, 0,062ммоль), триетиламіну (0,030мл, 0,22ммоль), і О-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (25мг, 0,065ммоль) в диметилформаміді (1,0мл) проводили аналогічно Прикладу 11. Хроматографією на силікагелі (1:1 етилацетат:гексан), також аналогічним способом, з наступним розтиранням з діетиловим етером одержували вказану в заголовку сполуку (3мг, 0,008ммоль) у вигляді жовтого порошку із 14% виходом.

^1H -ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,03 (с, 1H), 10,32 (с, 1H), 9,99 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,67-7,49 (м, 7H), 2,33-2,26 (м, 3H), 1,78 (м, 2H), 1,65-1,53 (м, 4H), 1,22 (м, 2H).

РХМС: $(\text{M}+\text{H}^+)$ 387,2, $(\text{M}+\text{Na}^+)$ 409,2.

Приклад 14: 2-метил-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-*cd*]індол-8-іл)-нікотинамід

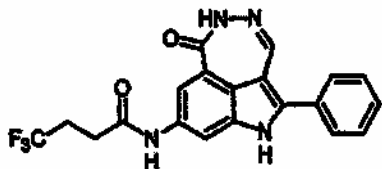


Одержання прикладу 14 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 7 (15мг, 0,054ммоль), 2-метил-нікотинової кислоти (9мг, 0,062ммоль), триетиламіну (0,030мл, 0,22ммоль) і O-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (25мг, 0,065ммоль) в N,N-диметилформаміді (1,0мл) проводили аналогічно Прикладу 11. Хроматографією на силікагелі (етилацетат), також аналогічним способом, з наступним розтиранням з діетиловим етером одержували вказану в заголовку сполуку (7мг, 0,018ммоль) у вигляді жовтого порошку із 33% виходом.

^1H -ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,13 (с, 1H), 10,57 (с, 1H), 10,36 (с, 1H), 8,57 (м, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,90 (м, 1H), 7,84 (м, 1H), 7,68 (м, 2H), 7,61-7,50 (м, 4H), 7,34 (м, 1H), 2,60 (с, 3H).

РХМС: ($M+H^+$) 396,2, ($M+Na^+$) 418,1.

Приклад 15: 4,4,4-Трифтор-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-бутирамід

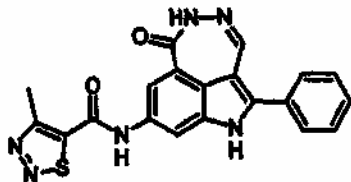


Одержання прикладу 15 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 7 (15мг, 0,054ммоль), 4,4,4-трифтормасляної кислоти (9мг, 0,062ммоль), триетиламіну (0,030мл, 0,22ммоль), і O-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (25мг, 0,065ммоль) в N,N-диметилформаміді (1,0мл) проводили аналогічно Прикладу 11. Хроматографією на силікагелі (1:1 етилацетат:гексан), також аналогічним способом, з наступним розтиранням з діетиловим етером одержували вказану в заголовку сполуку (7мг, 0,017ммоль) у вигляді жовтого порошку із 32% виходом.

^1H -ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,09 (с, 1H), 10,34 (с, 1H), 10,22 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,68-7,50 (м, 7H), 2,62 (м, 4H).

РХМС: ($M+H^+$) 401,1, ($M+Na^+$) 423,0.

Прмкпяд і в- (6-оксо-2-(феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-амід 4-метил[1,2,3]триадіазол-5-карбонової кислоти



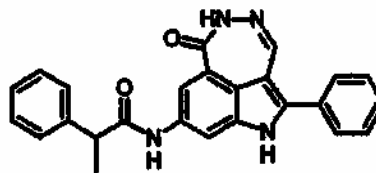
Одержання прикладу 16 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 7 (15мг, 0,054ммоль), 4-метил-[1,2,3]триадіазол-5-карбонової кислоти (8мг, 0,062ммоль), триетиламіну (0,030мл, 0,22ммоль), і O-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (25мг, 0,065ммоль) в N,N-диметилформаміді (1,0мл) проводили аналогічно Прикладу 11. Додавали додатково 4-метил-[1,2,3]триадіазол-5-карбонову кислоту (1,0мг, 0,006ммоль) і O-(7-

азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфат (2,0мг, 0,006ммоль) через приблизно 18 годин для завершення реакції. Хроматографією на силікагелі, також аналогічним способом, з наступним розтиранням з діетиловим етером одержували вказану в заголовку сполуку (7мг, 0,017ммоль) у вигляді жовтого порошку із 32% виходом.

^1H -ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,21 (с, 1H), 10,85 (с, 1H), 10,41 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,81 (м, 1H), 7,69 (м, 2H), 7,61-7,51 (м, 4H), 2,85 (с, 3H).

РХМС: ($M+H^+$) 403,1, ($M+Na^+$) 425,0.

Приклад 17: N-(6-оксо-2-(феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-2-феніл-пропіонамід

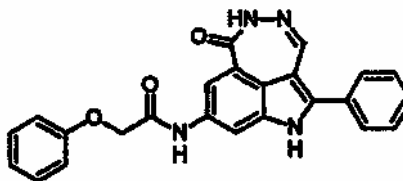


Одержання прикладу 17 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 7 (15мг, 0,054ммоль), 2-феніл-пропіонової кислоти (9мг, 0,062ммоль), триетиламіну (0,030мл, 0,22ммоль) і O-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (25мг, 0,065ммоль) в N,N-диметилформаміді (1,0мл) проводили аналогічно Прикладу 11. Хроматографією на силікагелі (1:1 етилацетат:гексан), також аналогічним способом, з наступним розтиранням з діетиловим етером одержували вказану в заголовку сполуку (7мг, 0,017ммоль) у вигляді жовтого порошку із 32% виходом.

^1H -ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,08 (с, 1H), 10,33 (с, 1H), 10,21 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,64 (м, 3H), 7,59 (м, 2H), 7,55 (м, 2H), 7,43 (м, 2H), 7,37 (м, 2H), 7,32 (м, 1H), 3,31 (quart., 1H), 1,45 (д, 3H).

РХМС: ($M+H^+$) 409,1, ($M+Na^+$) 431,1.

Приклад 18: N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-2-фенокси-ацетамід

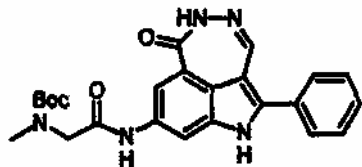


Одержання прикладу 18 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 7 (15мг, 0,054ммоль), фенокси-оцтової кислоти (9мг, 0,062ммоль), триетиламіну (0,030мл, 0,22ммоль), і O-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (25мг, 0,065ммоль) в N,N-диметилформаміді (1,0мл) проводили аналогічно Прикладу 11. Хроматографією на силікагелі (1:1 етилацетат:гексан із збільшенням до 100% етилацетату), також аналогічним способом, з наступним розтиранням з діетиловим етером одержували вказану в заголовку сполуку (4,5мг, 0,011ммоль) у вигляді жовтого порошку із 20% виходом.

^1H -ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,13 (с, 1H), 10,36 (с, 1H), 10,26 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,73 (м, 1H), 7,66 (м, 2H), 7,57 (м, 2H), 7,51 (м, 2H), 7,31 (м, 2H), 7,03 (м, 3H), 4,71 (с, 2H).

РХМС: ($M+H^+$) 411,0 ($M+Na^+$) 433,1.

Приклад 19 трет-бутиловий естер метил-[(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-ілкарбамоїл)-метил]-карбамінової кислоти

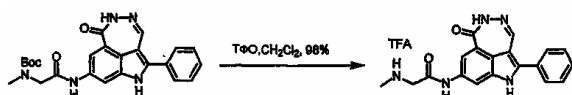


Одержання прикладу 19 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 7 (гідрохлориду) (18мг, 0,065ммоль), (трет-бутоксикарбоніл-метил-аміно)-оцтової кислоти (12мг, 0,065ммоль), триетиламіну (0,012мл, 0,085ммоль) і О-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуранію гексафторфосфату (27мг, 0,072ммоль) в CH_2Cl_2 (0,5мл) і N,N-диметилформамід (0,5мл) проводили аналогічно Прикладу 11. Хроматографією на силікагелі (10:9:1 гексан: CH_2Cl_2 :метанол), також аналогічним способом, з наступним розтиранням з діетиловим етером одержували вказану в заголовку сполуку (28мг, 0,063ммоль) у вигляді жовтого порошку із 96% виходом.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 9,11 (ш с, 1H), 8,38 (ш с, 2H), 7,62-7,46 (м, 7 H), 7,43 (с, 1H), 4,02 (с, 2H), 3,03 (с, 3H), 1,50 (с, 9H).

РХМС: ($M+H^+$) 448,1, ($M+Na^+$) 470, ($M-H^-$) 446,1.

Приклад 20: 2-метиламіно-N-[(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-метил]-ацетамід: сполука із трифтороцтовою кислотою

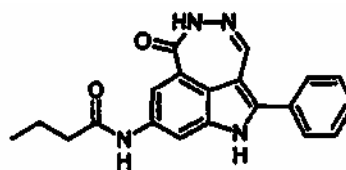


Вказану в заголовку сполуку Прикладу 19 (19мг, 0,042ммоль) в CH_2Cl_2 (0,65мл) оброблювали трифтороцтовою кислотою (0,45мл) і залишали перемішуватись на 0,5 години. Леткі компоненти видаляли у вакуумі, додавали діетиловий етер і випарювали тричі з одержанням вказаної в заголовку сполуки (19мг, 0,041ммоль) у вигляді жовтого, оранжевого порошку із 98% виходом.

^1H ЯМР (d_6 -метанол): δ 8,15 (с, частково обмінюється), 7,68-7,52 (м, 8H), 4,00 (с, 2H), 2,80 (с, 3H).

РХМС: ($M+H^+$) 348,2.

Приклад 21: N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-бутирамід

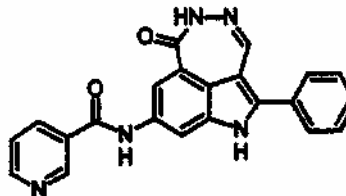


Одержання прикладу 21 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 7 (гідрохлориду) (22мг, 0,080ммоль), н-масляної кислоти (0,007мл, 0,080ммоль), триетиламіну (0,014мл, 0,10ммоль) і О-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуранію гексафторфосфату (32мг, 0,084ммоль) в CH_2Cl_2 (0,3мл) і N,N-диметилформамід (0,3мл) проводили аналогічно Прикладу 11. Хроматографією на силікагелі (10:9:1 гексан: CH_2Cl_2 :метанол, потім 9:5:1 CH_2Cl_2 :гексан:метанол), також аналогічним способом, одержували вказану в заголовку сполуку (14мг, 0,04ммоль) у вигляді жовтого порошку із 50% виходом.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,05 (с, 1H, обмінюється), 10,22 (с, 1H, обмінюється), 10,00 (с, 1H, обмінюється), 8,15 (с, 1H), 7,39-7,71 (м, 7H), 2,30 (м, 2H)¹, 1,67 (м, 2H)², 0,95 (м, 3H)¹. ¹Стає триплетом після додавання DCl, ²Стає кваттетом після додавання DCl.

РХМС: ($M+H^+$) 347,1, ($M+Na^+$) 369,1.

Приклад 22: N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-нікотинамід



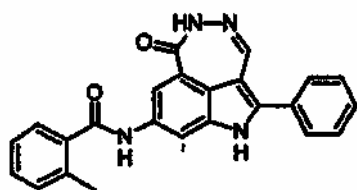
Одержання прикладу 22 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 7 (гідрохлориду) (21мг, 0,076ммоль), нікотинової кислоти (7мг, 0,076ммоль), триетиламіну (0,014мл, 0,10ммоль) і О-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуранію гексафторфосфату (32мг, 0,084ммоль) в CH_2Cl_2 (0,3мл) і N,N-диметилформамід (0,3мл) проводили аналогічно Прикладу 11. Хроматографією на силікагелі (9:1 CH_2Cl_2 :метанол), також аналогічним способом, одержували вказану в заголовку сполуку (20мг, 0,052ммоль) у вигляді жовтого порошку із 69% виходом.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,18 (с, 1H, обмінюється), 10,59 (с, 1H, обмінюється), 10,38 (с, 1H, обмінюється), 9,17 (с, 1H), 8,80 (с, 1H, частково закритий, з добрим розщепленням), 8,40-8,26 (м, 2H), 7,91 (с, 1H), 7,73-7,65 (м, 2H), 7,62-7,47 (м, 5H).

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО/DCl): δ 9,44 (с, 1H), 9,10 (д, 1H, J=5,0 Hz), 9,00 (д, 1H, J=9,5), 8,32 (с, 1H), 8,15 (дд, 1H, J=7,0, 7,5 Hz), 7,92 (с, 1H), 7,73 (с, 1H, перекривається), 7,68 (с, 1H, перекривається), 7,64-7,50 (м, 4H).

РХМС: ($M+H^+$) 382,1, ($M+Na^+$) 404,1.

Приклад 23: 2-метил-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-бензамід

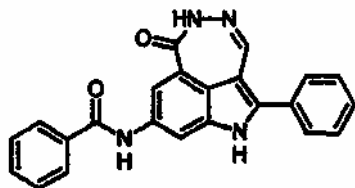


Одержання прикладу 23 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 7 (гідрохлориду) (22мг, 0,08ммоль), 2-метил-бензойної кислоти (11мг, 0,08ммоль), триетиламіну (0,014мл, 0,10ммоль) і О-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (33мг, 0,088ммоль) в CH_2Cl_2 (0,3мл) і N,N-диметилформаміді (0,3мл) проводили аналогічно Прикладу 11. Хроматографією на силікагелі (8:5:2 CH_2Cl_2 :гексан:метанол), також аналогічним способом, одержували вказану в заголовку сполуку (23мг, 0,058ммоль) у вигляді жовтого порошку із 73% виходом.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,11 (с, 1H, обмінюється), 10,42 (с, 1H, обмінюється), 10,34 (с, 1H, обмінюється), 8,24 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,71-7,65 (м, 2H), 7,63-7,45 (м, 3H), 7,43-7,35 (м, 2H), 7,34-7,25 (м, 3H), 2,4 (с, 3H).

РХМС: ($\text{M}+\text{H}^+$) 395,1, ($\text{M}+\text{Na}^+$) 417,0.

Приклад 24: N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-бензамід

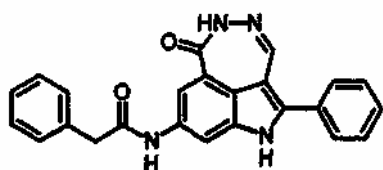


Одержання прикладу 24 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 7 (гідрохлориду) (23мг, 0,082ммоль), бензойної кислоти (11мг, 0,09ммоль), триетиламіну (0,016мл, 0,115ммоль) і О-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (34мг, 0,090ммоль) в CH_2Cl_2 (0,3мл) і N,N-диметилформаміді (0,3мл) проводили аналогічно Прикладу 11. Хроматографією на силікагелі (10:9:1 гексан: CH_2Cl_2 :метанол, потім 8:5:2 CH_2Cl_2 :гексан:метанол), також аналогічним способом, одержували вказану в заголовку сполуку (20мг, 0,053ммоль) у вигляді жовтого порошку із 64% виходом.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,13 (с, 1H), 10,41 (с, 1H), 10,35 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,03 (д, 2H, $J=8$ Hz), 7,94 (с, 1H), 7,70 (с, 1H, перекривається), 7,67 (с, 1H, перекривається), 7,63-7,48 (м, 7H).

РХМС: ($\text{M}+\text{H}^+$) 381,1, ($\text{M}+\text{Na}^+$) 403,1.

Приклад 25: N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-2-феніл-ацетамід

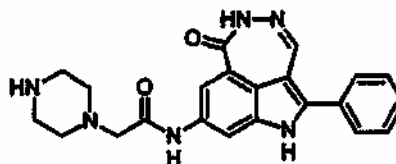


Одержання прикладу 25 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 7 (гідрохлориду) (20мг, 0,072ммоль), феніл-оцтової кислоти (11мг, 0,08ммоль), триетиламіну (0,014мл, 0,10ммоль) і О-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (30мг, 0,080ммоль) в CH_2Cl_2 (0,3мл) і N,N-диметилформаміді (0,3мл) проводили аналогічно Прикладу 11. Хроматографією на силікагелі (8:5:2 CH_2Cl_2 :гексан:метанол), також аналогічним способом, одержували вказану в заголовку сполуку (27мг, 0,068ммоль) у вигляді жовтого порошку із 95% виходом.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,08 (с, 1H, обмінюється), 10,31 (с, 2H, обмінюється), 8,18 (с, 1H), 7,72-7,62 (м, 3H), 7,60-7,45 (м, 4H), 7,41-7,21 (м, 5H), 3,68 (с, 2H).

РХМС: ($\text{M}+\text{H}^+$) 395,1, ($\text{M}+\text{Na}^+$) 417,1.

Приклад 26: Сіль ди-тоифтороцтової кислоти N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-2-піперазин-1-іл-ацетаміду



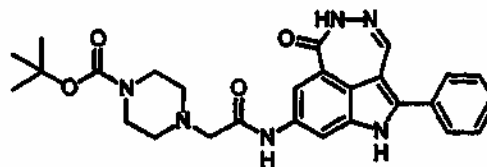
2Х ТФО

До суспензії вказаної в заголовку сполуки Прикладу 27 в дихлорметані (0,3М, 0,6мл), додавали трифтороцтову кислоту (0,3М, 0,6мл). Реакційну суміш перемішували при 22°C 0,5 годин і концентрували при зниженому тиску. Тверду речовину розтирали з дихлорметаном (3,0мл), збирали шляхом фільтрації і промивали діетиловим етером (5,0мл) з одержанням вказаної в заголовку сполуки (9,8мг) із 95% виходом.

^1H -ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,09 (с, 1H), 10,36 (с, 1H), 9,98 (с, 1H), 8,53 (широкий с, 2H), 8,16 (д, 1H, $J=1,6$ Hz), 7,66 (м, 2H), 7,69-7,48 (м, 7H), 3,32 (с, 2H), 3,20 (м, 4H), 2,82 (м, 4H).

НЗМС: ($\text{M}+\text{H}^+$) Розрах. для $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_6\text{O}_2$, 403,1882, знайдено 403,1902.

Приклад 27: трет-бутиловий естер 4-[(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-ілкарбамоіл)-метил]-піперазин-1-карбонової кислоти



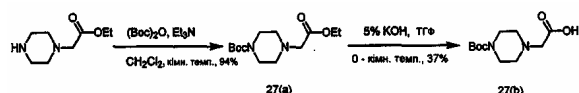
Одержання прикладу 27 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 7 (0,025д, 0,09ммоль), трет-бутилового естеру 4-карбоксиметил-піперазин-1-карбонової кислоти (0,044г, 0,18ммоль), триетиламіну (0,05мл, 0,4ммоль), О-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (38мг, 0,1ммоль) і N,N-диметилформаміді (0,05М, 1,8мл) проводили аналогічно Прикладу 11.

Хроматографією на силікагелі (95:5 CH_2Cl_2 /метанол), також аналогічним способом, одержували вказану в заголовку сполуку (15мг) у вигляді жовтого порошку із 33% виходом.

^1H -ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,07 (с, 1H), 10,34 (с, 1H), 9,92 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,69-7,64 (м, 3H), 7,61-7,54 (м, 2H), 7,52-7,47 (м, 2H), 3,40 (м, 4H), 3,29 (м закритий, 4H), 3,18 (с, 2H).

НЗМС: ($\text{M}+\text{H}^+$) Розрах. для $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_4$, 503,2407, знайдено 503,2407.

Вихідний матеріал трет-бутиловий естер 4-карбоксиметил-піперазин-1-карбонової кислоти одержували наступним чином:



Стадія 1. Одержання трет-бутилового естеру 4-метоксикарбонілметил-піперазин-1-карбонової кислоти 27(a)

Етиловий естер піперазин-1-іл-оцтової кислоти (2,84г, 15,7ммоль), триетиламін (7,6мл, 55,0ммоль) і ди-трет-бутилдикарбонат (4,45г, 20,4ммоль) перемішували в CH_2Cl_2 (0,3М, 55мл) при 22°C 24 години. Леткі речовини видаляли у вакуумі і хроматографією на силікагелі (60:40 етилацетат/гексан), одержували Проміжну сполуку 27(a) (4,01г) із 94% виходом.

^1H -ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 4,08 (кв, 2H, $J=7,1$ Hz), 3,35-3,21 (м, 6H), 2,52-2,41 (м, 4H), 1,39 (с, 9H), 1,18 (т, 7,1 Hz).

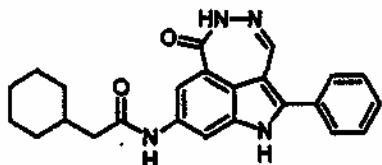
^{13}C -ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 170,2, 154,2, 79,1, 60,2, 58,6, 52,0, 28,4, 14,5.

Стадія 2. Одержання трет-бутилового естеру 4-карбоксиметил-піперазин-1-карбонової кислоти 27(b)

Проміжну сполуку 27(a) (3,6г, 13,2ммоль) і 5% водний розчин КОН (90мл, 80,0ммоль) перемішували в тетрагідрофурані (30мл, 0,44М) при 22°C 2 години. Леткі речовини видаляли у вакуумі і обробкою сильноокислотним Dowex-50™ (WX8-200), елююванням гідроксидом амонію (1,0N), і обробкою Amberlite™ CG-50 одержували Проміжну сполуку 27(b) (1,2г) із 37% виходом.

^1H -ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 3,35-3,31 (м, 4H), 3,21 (с, 2H), 2,52-2,41 (м, 4H), 1,39 (с, 9H).

Приклад 28: 2-циклогексил-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-ацетамід



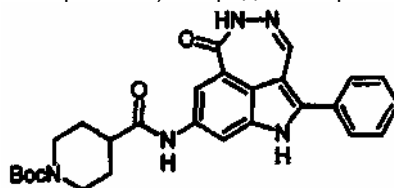
Одержання прикладу 28 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 7 (0,025г, 0,09ммоль), циклогексил-оцтової кислоти (0,015г, 0,11ммоль), триетиламіну (0,05мл, 0,4ммоль) О-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (38мг, 0,1ммоль) і N,N-диметилформаміду (0,05М, 1,8мл) проводили аналогічно Прикладу 11. Хроматографією на

силікагелі (95:5 CH_2Cl_2 /метанол), також аналогічним способом, з наступним розтиранням з діетиловим етером одержували вказану в заголовку сполуку (13мг) у вигляді жовтого порошку із 36% виходом.

^1H -ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,03 (с, 1H), 10,32 (с, 1H), 9,99 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,68-7,45 (м, 7H), 2,20 (д, 2H, $J=7,0$ Hz), 1,86-1,58 (м, 6H), 1,31-1,10 (м, 3H), 1,10-0,91 (м, 2H).

НЗМС: ($\text{M}+\text{H}^+$). Розрах. для $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_2$, 401,1978, знайдено 401,1987.

Приклад 29: трет-бутиловий естер 4-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)карбамоіл)-піперидин-1-карбонової кислоти



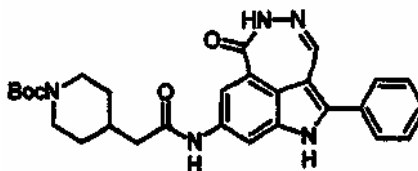
Одержання прикладу 29 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 7 (гідрохлориду) (22мг, 0,07ммоль), моно-трет-бутилового естеру піперидин-1,4-дикарбонової кислоти (19мг, 0,084ммоль), триетиламіну (0,015мл, 0,105ммоль), і

О-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (32мг, 0,084ммоль) в CH_2Cl_2 (0,3мл) і N,N-диметилформаміді (0,3мл) проводили аналогічно Прикладу 11. Хроматографією на силікагелі (8:5:2 CH_2Cl_2 :гексан:метанол), також аналогічним способом, одержували вказану в заголовку сполуку (24мг, 0,049ммоль) у вигляді жовтого порошку із 70% виходом.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): 12,09 (с, 1H), 10,38 (с, 1H), 10,12 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,70-7,64 (м, 3H), 7,62-7,54 (м, 2H), 7,53-7,49 (м, 2H), 4,01 (широкий д, 2H, $J=12,06$ Hz), 2,86-2,72 (м, 2H), 1,81 (широкий д, 2H, $J=13,00$ Hz), 1,58-1,44 (м, 2H), 1,42 (с, 9H), 1,40 (м, 1H, частково закритий).

РХМС: ($\text{M}-\text{H}^-$) 486,2.

Приклад 30: трет-бутиловий естер 4-[(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)карбамоіл)-метил]-піперидин-1-карбонової кислоти



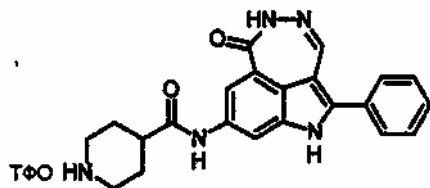
Одержання прикладу 30 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 7 (гідрохлориду) (22мг, 0,07ммоль), трет-бутилового естеру 4-карбоксиметил-піперидин-1-карбонової кислоти (20мг, 0,084ммоль), триетиламіну (0,015мл, 0,105ммоль) і О-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (32мг, 0,084ммоль) в CH_2Cl_2 (0,3мл) і N,N-диметилформаміді (0,3мл) проводили аналогічно Прикладу 11. Хроматографією на силікагелі (8:5:2 CH_2Cl_2 :гексан:метанол), також аналогічним способом, одержували вказану в заголовку

сполуку (35мг, 0,070ммоль) у вигляді жовтого порошку із 100% виходом.

¹H ЯМР (d₆-DMCO): 12,08 (с, 1H), 10,38 (с, 1H), 10,09 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,70-7,46 (м, 7H), 3,93 (широкий д, 2H, J=12,24 Hz), 2,81-2,66 (м, 2H), 2,27 (д, 2H, J=7,16 Hz), 1,96 (ш с, 1H), 1,67 (широкий д, 2H, J=13,94 Hz), 1,40 (с, 9H), 1,17-1,01 (м, 2H).

РХМС: (M+Na⁺) 524,2, (M-H)⁻ 500,1.

Приклад 31 (6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1-[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл)-амід піперидин-4-карбонової кислоти: сполука із трифтороцтовою кислотою

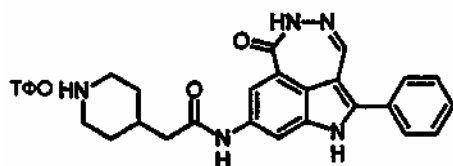


Одержання прикладу 31 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 29 (20мг, 0,041ммоль) і 45% ТФО в CH₂Cl₂ (1мл) проводили аналогічно Прикладу 20. Виділенням, також аналогічним способом, одержували вказану в заголовку сполуку (20мг, 0,040ммоль) у вигляді жовтого порошку із 97% виходом.

¹H ЯМР (d₄-метанол): 8,03 (с, 1H), 7,56-7,31 (м, 7H), 3,43-3,32 (м, 2H), 3,01-2,90 (м, 2H), 2,61 (м, 1H), 2,04-1,78 (м, 4H).

РХМС: (M+H⁺) 388,1

Приклад 32: N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл)-2-піперидин-4-іл-ацетамід: сполука із трифтороцтовою кислотою

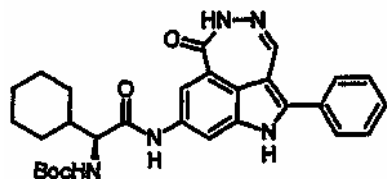


Одержання прикладу 32 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 30 (31мг, 0,062ммоль) і 45% ТФО в CH₂Cl₂ (1мл) проводили аналогічно Прикладу 20. Виділенням, також аналогічним способом, одержували вказану в заголовку сполуку (29мг, 0,056ммоль) у вигляді жовтого порошку із 91% виходом.

¹H ЯМР (d₄-метанол): δ 8,20 (с, 1H), 7,70-7,50 (м, 7H), 3,50-3,40 (м, 2H, частково закритий), 3,10 (дд, 2H, J=9,0, 9,2 Hz), 2,45 (д, 2H, J=7,2 Hz), 2,25 (широкий м, 1H), 2,0-2,11 (м, 2H), 1,68-1,45 (м, 2H).

РХМС: (M+H⁺) 402,2

Приклад 33: трет-бутил (1S)-1-циклогексил-2-оксо-2-[(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл)аміно]етилкарбамат



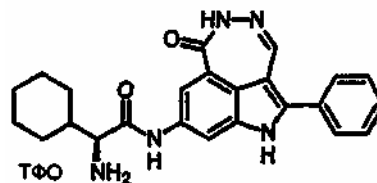
Одержання прикладу 33 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 7 (35мг, 0,13ммоль),

(2S)-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно](циклогексил)етанової кислоти (39мг, 0,15ммоль), триетиламіну (0,073мл, 0,52ммоль) і O-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (58мг, 0,15ммоль) в N,N-диметилформаміді (2,0мл) проводили аналогічно Прикладу 11 за винятком того, що через 24 години додавали ще раз (2S)-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно](циклогексил)етанову кислоту (17мг, 0,065ммоль) і O-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфат (25мг, 0,065ммоль) для завершення реакції. Хроматографією на силікагелі (1:1 етилацетат:гексан), також аналогічним способом, з наступним розтиранням з діетиловим етером одержували вказану в заголовку сполуку (45мг, 0,087ммоль) у вигляді жовтого порошку із 67% виходом.

¹H-ЯМР (d₆-DMCO): δ 12,08 (с, 1H), 10,38 (с, 1H), 10,13 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,71-7,44 (м, 6H), 6,90 (м, 1H), 3,95 (м, 1H), 1,78-1,44 (м, 5H), 1,43-1,24 (м, 10H, містить синглет на 1,39), 1,23-1,02 (м, 5H).

РХМС: (M+H)⁺ 514,1.

Приклад 34: (2S)-2-аміно-2-циклогексил-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл)етанамід трифторацетат

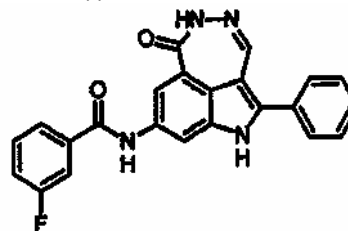


Одержання прикладу 34 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 33 (40мг, 0,078ммоль), і 1:1 ТФО/CH₂Cl₂ (5мл) проводили аналогічно Прикладу 20. Виділенням, також аналогічним способом, включаючи подальше розтирання з сумішшю метанол/діетиловий етер одержували вказану в заголовку сполуку (10мг, 0,019ммоль) у вигляді оранжевого/жовтого порошку із 24% виходом.

¹H ЯМР (d₆-DMCO): δ 12,19 (с, 1H), 10,60 (с, 1H), 10,44 (с, 1H), 8,25 (ш с, 3H), 8,11 (с, 1H), 7,71-7,46 (м, 7H), 3,69 (м, 1H), 1,93-1,52 (м, 6H), 1,29 - 0,97 (м, 5H).

РХМС: (M+H⁺) 415,1.

Приклад 35: 3-Фтор-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл)-бензамід



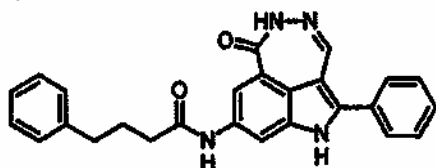
Одержання прикладу 35 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 7 (0,025г, 0,09ммоль), 3-фтор-бензойної кислоти (0,015г, 0,11ммоль), триетиламіну (0,05мл, 0,4ммоль), O-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію

гексафторфосфату (38мг, 0,1ммоль) і N,N-диметилформаміду (0,05М, 1,8мл) проводили аналогічно Прикладу 11. Хроматографією на силікагелі (95:5 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{метанол}$), також аналогічним способом, одержували вказану в заголовку сполуку (15 мг) у вигляді жовтого порошку із 42% виходом.

^1H -ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,18 (с, 1H), 10,47 (с, 1H), 10,40 (с, 1H), 8,31 (д, 1H, $J=1,3$ Hz), 7,92 (д, 1H, $J=1,5$ Hz), 7,90-7,81 (м, 2H), 7,72-7,41 (м, 8H).

НЗМС: ($\text{M}+\text{H}^+$) Розрах. для $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2\text{F}$, 399,1257, знайдено 399,1257.

Приклад 36: N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-4-феніл-бутирамід



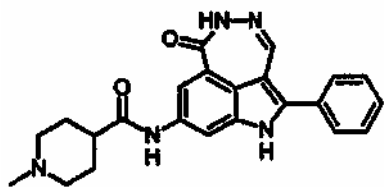
Одержання прикладу 36 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 7 (0,030г, 0,11ммоль), 4-феніл-масляної кислоти (0,027г, 0,16ммоль), триетиламіну (0,077мл, 0,44ммоль), O-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (63мг, 0,16ммоль) і N,N-диметилформаміду (0,05М, 2,0мл) проводили аналогічно Прикладу 11. Хроматографією на силікагелі (95:5 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{метанол}$) одержували вказану в заголовку сполуку (15мг) у вигляді жовтого порошку із 33% виходом.

^1H -ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,06 (с, 1H), 10,35 (с, 1H), 10,06 (с, 1H), 8,18 (д, 1H, $J=1,5$ Hz), 7,69-7,46 (м, 7H), 7,33-7,16 (м, 5H), 2,64 (дд, 2H, $J=7,4$, 7,0 Hz), 2,35 (м, 5H), 1,97-1,86 (м, 2H).

НЗМС: ($\text{M}+\text{H}^+$) Розрах. для $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$, 423,1821, знайдено 423,1826.

Аналітичний аналіз розрахований для $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 0,2 \text{ H}_2\text{O}$: С, 73,29; Н, 5,30; N, 13,15. Знайдено: С, 73,33; Н, 5,28; N, 13,23.

Приклад 37: 1-метил-піперидин-4-карбонової кислоти (6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-амід: 2,2,2-трифтор-сіль оцтової кислоти



сіль ТФО

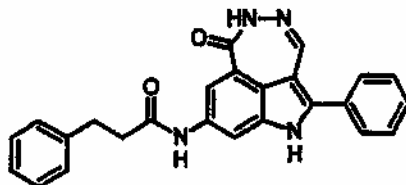
Одержання прикладу 37 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 7 (0,030г, 0,11ммоль), 1-метил-піперидин-4-карбонової кислоти (0,023г, 0,16ммоль), триетиламіну (0,077мл, 0,44ммоль), O-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (63мг, 0,16ммоль) і N,N-диметилформаміду (0,05М, 2,0мл) проводили аналогічно Прикладу 11. Очищенням шляхом ВЕРХ одержували вказану в

заголовку сполуку (23мг) у вигляді жовтого порошку із 41% виходом.

^1H -ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,10 (с, 1H), 10,39 (с, 1H), 10,23 (с, 1H), 9,17 (широкий с, 1H), 8,12 (д, 1H, $J=1,5$ Hz), 7,69-7,47 (м, 7H), 3,05-2,93 (м, 2H), 2,80 (д, 3H), 2,65-2,48 (зкритий м, 1H), 2,10-2,01 (м, 2H), 1,92-1,80 (м, 2H).

НЗМС: ($\text{M}+\text{H}^+$) Розрах. для $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_2$, 402,1930, знайдено 402,1937.

Приклад 38: N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-3-феніл-пропіонамід

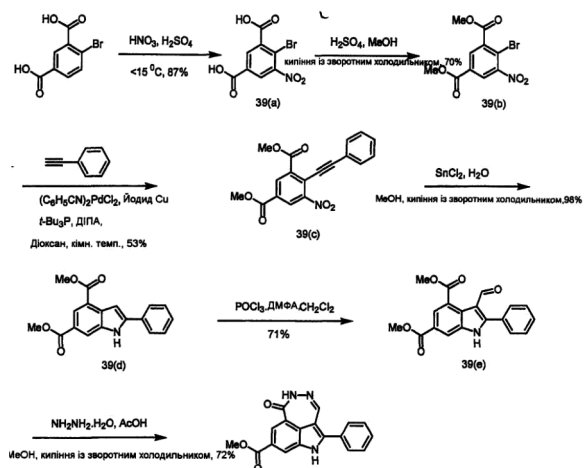


Одержання прикладу 38 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 7 (0,030г, 0,11ммоль), 3-феніл-пропіонової кислоти (0,025г, 0,16ммоль), триетиламіну (0,077мл, 0,44ммоль), O-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (63мг, 0,16ммоль) і N,N-диметилформаміду (0,05М, 2,0мл) проводили аналогічно Прикладу 11. Хроматографією на силікагелі (95:5 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{метанол}$) одержували вказану в заголовку сполуку (15мг) у вигляді жовтого порошку із 34% виходом.

^1H -ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,09 (с, 1H), 10,38 (с, 1H), 10,36 (с, 1H), 10,13 (с, 1H), 8,15 (д, 1H, $J=1,5$ Hz), 7,68-7,46 (м, 11H), 7,31 (д, 2H, $J=8,4$ Hz), 7,24 (д, 1H, $J=8,2$ Hz), 3,65 (с, 2H), 3,45 (с, 2H).

НЗМС: ($\text{M}+\text{H}^+$) Розрах. для $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_2$, 409,1665, знайдено 409,1683.

Приклад 39: метиловий естер 6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-карбонової кислоти



Стадія 1. Одержання 4-бром-5-нітроізофталевої кислоти 39(a)

До 4-літрової колби із круглим дном і 4 горлечками, оснащеної механічною мішалкою, термометром, 250-мл воронкою для додавання і завантаженої концентрованою H_2SO_4 (577мл), додавали 4-бромізофталеву кислоту (75,0г,

306ммоль). Білу суспензію охолоджували до температури льодяної бані і повільно додавали нітруючий реагент (завчасно одержаний шляхом повільного додавання H_2SO_4 (169мл) до HNO_3 (107мл)) при підтриманні внутрішньої температури реакції нижче 15°C . Після завершення додавання, льодяну баню знімали і суспензію перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Через приблизно 14 годин колбу розміщували на льодяній бані і подрібнений лід додавали для гасіння надлишку нітруючого реагенту при підтриманні внутрішньої температури нижче 40°C . Суспензію кремового кольору фільтрували, і тверді речовини збирали шляхом фільтрації і промивали невеликою кількістю дуже холодної води. Тверді речовини розчиняли в метанолі і леткі компоненти випарювали. Одержані тверді речовини сушили при 60°C у вакуумній печі протягом ночі з одержанням Проміжної сполуки 39(a) (79.6г) із 87% виходом.

^1H ЯМР (d_4 -метанол): δ 8,47 (д, 1H, $J=1,8$ Hz), 8,39 (д, 1H, $J=1,8$ Hz).

РХМС: (M-H) 289.

Стадія 2. Одержання диметил 4-бром-5-нітроізопхталату 39(b)

До розчину Проміжної сполуки 39(a) (77,6г, 267ммоль) в метанолі (500мл) додавали концентровану H_2SO_4 (10мл). Реакційну колбу нагрівали на масляній бані при кипінні із зворотним холодильником і при перемішуванні приблизно 8 годин, після чого аналіз шляхом РХМС вказав на використання початкового матеріалу. Суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури і білі тверді речовини почали кристалізуватись в колбі. Після відстоювання протягом ночі, кристали збирали шляхом фільтрації і промивали водою поки рівень pH фільтрату не став нейтральним. Кристали (51,9г) сушили на сушильному апараті Абдерхальдена над ацетоном, що кипів. Залишковий розчин концентрували з одержанням другої партії (7,58г), яку об'єднували з першою, з одержанням Проміжної сполуки 39(b) (59,4г) із 70% виходом.

^1H ЯМР (d_6 - DMCO): δ 8,62 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,93 (с, 3H).

Стадія 3. Одержання диметил 5-нітро-4-(фенілетеніл)ізофталату 39(c)

Колбу із вмістом 1,4-діоксану (16мл) промивали азотом. Йодид Cu (0,12г, 0,628ммоль) і біс(бензонітрил)дихлорпаладій (II) (0,361г, 0,942ммоль) додавали порціями. Три-трет-бутилфосфін (7,83мл, 1,88ммоль) додавали у вигляді 0,24М розчину в 1,4-діоксані через шприц. Розчин залишали перемішуватись на приблизно 5хв., після чого діізопропіламін (2,65мл, 18,9ммоль) додавали через шприц. Проміжну сполуку 39(b) (5,00г, 15,7ммоль) додавали однією твердою порцією з наступним додаванням фенілацетилену (2,08мл, 18,9ммоль). Одразу утворився осад. Реакційну суміш закривали і перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш фільтрували через діатомову землю, яку потім промивали етилацетатом для вилучення продукту, який там залишився. Об'єднані фільтрат

і промивні води концентрували і розчиняли в мінімальній кількості гарячого етилацетату. Додавали гексан для перекристалізації коричневих голочок, які збирали шляхом фільтрації і потім промивали гексаном. Голочки (4,5г) сушили у вакуумній печі при 60°C протягом ночі. Залишковий розчин концентрували і піддавали хроматографії на силікагелі (10-30% етилацетат/гексани) з виходом додаткових 1,2г темно-коричневої твердої речовини, яку об'єднували з першою партією з одержанням Проміжної сполуки 39(c) (5,7г) із 53% виходом.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,73 (д, 1H, $J=1,5$ Hz), 8,65 (д, 1H, $J=1,8$ Hz), 7,61-7,64 (м, 2H), 7,37-7,46 (м, 3H), 4,03 (с, 3H), 4,00 (с, 3H).

РХМС: (M+H) 340.

Стадія 4. Одержання диметил 2-феніл-1H-індол-4,6-дикарбоксилату 39(d)

До Проміжної сполуки 39(c) (6,37г, 18,8ммоль) додавали безводний метанол (120мл). До одержаної суспензії додавали хлорид $\text{Ti}(\text{II})$ (35,6г, 188ммоль), і реакційну колбу кип'ятили із зворотним холодильником 55 годин. Метанол видаляли при зниженому тиску і одержаний залишок суспендували в невеликій кількості етилацетату. Потім додавали дихлорметан, після чого одержана концентрація складала приблизно 95% дихлорметан: 5% етилацетат. Цю суспензію потім фільтрували крізь короткий шар силікагелю. Фільтрат концентрували і очищували двічі флеш-хроматографією на силікагелі (5-40% етилацетат/дихлорметан) з одержанням 3,1г Проміжної сполуки 39(d) із 53% виходом.

^1H ЯМР (d_6 - DMCO): δ 12,35 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,98-8,00 (м, 2H), 7,47-7,60 (м, 4H), 3,99 (с, 3H), 3,93 (с, 3H).

РХМС: (M+H) 310.

Стадія 5. Одержання диметил 3-форміл-2-феніл-1H-індол-4,6-дикарбоксилат 39(e)

До розчину Проміжної сполуки 39(d) (0,052г, 0,17ммоль) в безводному N,N-диметилформаміді (2мл) при кімнатній температурі додавали POCl_3 (0,2мл, 2,1ммоль). Одержаний розчин бузкового кольору перемішували 1 годину при кімнатній температурі. Суміш вливали в насичений водний карбонат натрію (15мл) і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над сульфатом натрію, концентрували, і очищували хроматографією на силікагелі (33% етилацетат/гексани) з одержанням Проміжної сполуки 39(e) (0,0404г) із 71% виходом.

^1H ЯМР (d_6 - DMCO): δ 13,00 (с, 1H), 9,95 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,85-7,75(м, 2H), 7,70-7,55 (м, 3H), 3,90 (с, 3H), 3,86 (с, 3H).

РХМС: (M+H) 338, (M-H) 336.

Стадія 6. Одержання вказаної в заголовку сполуки: метилового естеру 6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-карбонової кислоти

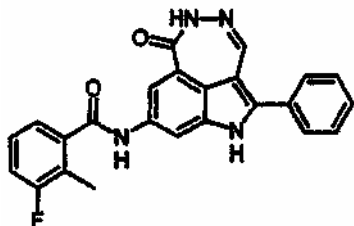
До розчину Проміжної сполуки 39(e) (1,39г, 4,12ммоль) в безводному метанолі (70мл) додавали безводний гідразин (0,19мл, 6,18ммоль). Суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом ночі. Після охолодження, жовтий осад збирали шляхом фільтрації і промивали дуже

холодним метанол. Після висушування у вакуумі при 60°C протягом ночі, вказану в заголовку сполуку (1,06г) одержували у вигляді яскраво-жовтої твердої речовини із 72% виходом.

^1H -ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,58 (с, 1H), 10,54 (с, 1H), 8,13 (д, 1H, $J=1,3$ Hz), 8,07 (д, 1H, $J=1,3$ Hz), 7,77-7,67 (м, 2H), 7,65-7,54 (м, 3H), 7,52 (с, 1H), 3,88 (с, 3H).

РХМС: ($M+H^+$) 320,3

Приклад 40: 3-фтор-2-метил-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-*cd*]індол-8-іл)-бензамід

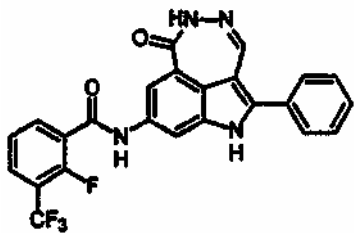


Одержання прикладу 40 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 7 (0,030г, 0,11ммоль), 3-фтор-2-метил-бензойної кислоти (0,025г, 0,16ммоль), триетиламіну (0,077мл, 0,44ммоль), O-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (63мг, 0,16ммоль) і N,N-диметилформаміду (0,05М, 2,0мл) проводили аналогічно Прикладу 11. Хроматографією на силікагелі (95:5 CH_2Cl_2 /метанол) одержували вказану в заголовку сполуку (14мг) у вигляді жовтого порошку із 33% виходом.

^1H -ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,15 (с, 1H), 10,55 (с, 1H), 10,39 (с, 1H), 8,23 (д, 1H, $J=1,5$ Hz), 7,84 (д, 1H, $J^*=1,4$ Hz), 7,72-7,48 (м, 6H), 7,39-7,27 (м, 3H), 2,31 (с, 3H).

РХМС: ($M+H^+$) 411,0.

Приклад 41: 2-Фтор-N-(6-оксо-2-азеніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-*cd*]індол-8-іл)-3-трифторметил-бензамід



Одержання прикладу 41 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 7 (0,1г, 0,36ммоль), 2-фтор-3-трифторметил-бензойної кислоти (0,113г, 0,54ммоль), триетиламіну (0,2мл, 1,45ммоль), O-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (0,207г, 0,54ммоль) і N,N-диметилформаміду (0,1 М, 3,6мл) проводили аналогічно Прикладу 11. Хроматографією на силікагелі (95:5 CH_2Cl_2 /метанол) одержували вказану в заголовку сполуку (0,147г) у вигляді жовтого порошку із 87% виходом.

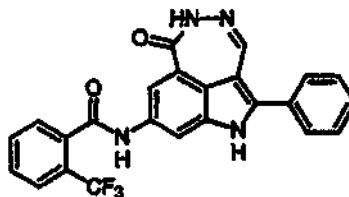
^1H -ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,20 (с, 1H), 10,81 (с, 1H), 10,43 (с, 1H), 8,24 (д, 1H, $J=1,5$ Hz), 8,05-7,93

(м, 2H), 7,79 (д, 1H, $J=1,4$ Hz), 7,72-7,67 (м, 2H), 7,62-7,49 (м, 5H).

НЗМС: ($M+H^+$) Розрах. для $\text{C}_{24}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_2$ F_4 , 467,1131, знайдено 467,1119.

Аналітичний аналіз розрахований для $\text{C}_{24}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2\text{F}_4 \cdot 0,2 \text{H}_2\text{O}$: С, 61,33; Н, 3,09; N, 11,92; F, 16,17. Знайдено: С, 61,17; Н, 3,09; N, 11,93; F, 16,65.

Приклад 42: N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-*cd*]індол-8-іл)-2-трифторметил-бензамід

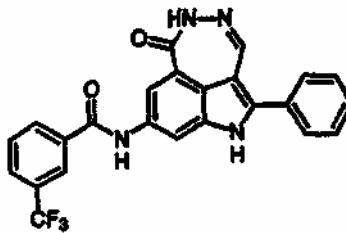


Одержання прикладу 42 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 7 (0,1г, 0,36ммоль), 2-трифторметил-бензойної кислоти (0,103г, 0,54ммоль), триетиламіну (0,2мл, 1,45ммоль), O-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (0,207г, 0,54ммоль) і N,N-диметилформаміду (0,1М, 3,6мл) проводили аналогічно Прикладу 11. Хроматографією на силікагелі (95:5 CH_2Cl_2 /метанол) одержували вказану в заголовку сполуку (0,075г) у вигляді жовтого порошку із 46% виходом.

^1H -ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,14 (с, 1H), 10,71 (с, 1H), 10,40 (с, 1H), 8,17 (д, 1H, $J=1,4$ Hz), 7,89-7,66 (м, 7H), 7,62-7,49 (м, 4H).

НЗМС: ($M+H^+$) Розрах. для $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2\text{F}_3$, 449,1225, знайдено 449,1223.

Приклад 43: N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-*cd*]індол-8-іл)-3-трифторметил-бензамід

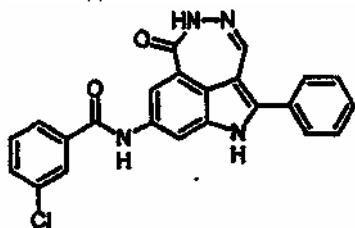


Одержання прикладу 43 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 7 (0,03г, 0,11ммоль), 3-трифторметил-бензойної кислоти (0,031г, 0,16ммоль), триетиламіну (0,078мл, 0,43ммоль), O-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (0,062г, 0,11ммоль) і N,N-диметилформаміду (0,05М, 2,0мл) проводили аналогічно Прикладу 11. Хроматографією на силікагелі (95:5 CH_2Cl_2 /метанол) одержували вказану в заголовку сполуку (0,030г) у вигляді жовтого порошку із 61% виходом.

^1H -ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,20 (с, 1H), 10,62 (с, 1H), 10,42 (с, 1H), 8,39-8,30 (м, 3H), 7,98 (д, 1H, $J=7,4$ Hz), 7,91 (д, 1H, $J=1,6$ Hz), 7,80 (дд, 1H, $J=7,7$, 7,5 Hz), 7,69 (д, 2H, $J=7,2$ Hz), 7,62-7,48 (м, 4H).

НЗМС: (M+H)⁺ Розрах. для C₂₄H₁₆N₄O₂F₃, 449,1225, знайдено 449,1229.

Приклад 44: 3-Хлор-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-бензамід



Одержання прикладу 44 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 7 (0,03г, 0,11ммоль), 3-хлорметил-бензойної кислоти (0,025г, 0,16ммоль), триетиламіну (0,078мл, 0,43ммоль), O-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (0,062г, 0,11ммоль) і N,N-диметилформаміду (0,05М, 2,0мл) проводили аналогічно Прикладу 11.

Хроматографією на силікагелі (95:5 CH₂Cl₂/метанол) одержували вказану в заголовку сполуку (0,015г) у вигляді жовтого порошку із 33% виходом.

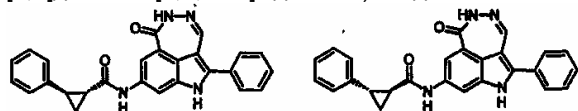
¹H-ЯМР (d₆-DMCO): δ 12,18 (с, 1H), 10,50 (с, 1H), 10,41 (с, 1H), 8,32 (д, 1H, J=1,5 Hz), 8,09 (с, 1H), 7,98 (д, 1H, J=7,8 Hz), 7,91 (д, 1H, J=1,6 Hz), 7,72-7,65 (м, 3H), 7,62-7,47 (м, 5H).

НЗМС: (M+H)⁺ Розрах. для C₂₃H₁₆N₄O₂Cl, 415,0962, знайдено 415,0981.

Приклад 45:

(1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбонової кислоти (6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-амід;

(1S,2S)-2-феніл-циклопропанкарбонової кислоти (6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-амід

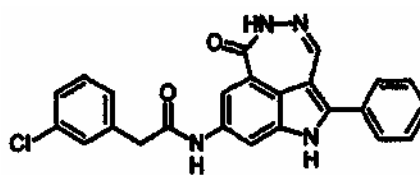


Одержання прикладу 45 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 7 (30мг, 0,11ммоль), \pm транс-2-феніл-1-циклопропанкарбонової кислоти (26мг, 0,16ммоль), триетиламіну (0,076мл, 0,55ммоль) і O-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (62мг, 0,16ммоль) в N,N-диметилформаміді (1,0мл) проводили аналогічно Прикладу 11. Хроматографією на силікагелі (1:1 етилацетат:гексан), також аналогічним способом, з наступним розтиранням з сумішшю етилацетат/діетиловий етер одержували вказану в заголовку сполуку (6,5мг, 0,015ммоль) (суміш транс діастереомерів) у вигляді жовтого порошку із 14% виходом.

¹H-ЯМР (d₆-DMCO): δ 12,09 (с, 1H), 10,44 (с, 1H), 10,37 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,71-7,44 (м, 7H), 7,35-7,25 (м, 2H), 7,24-7,10 (м, 3H), 2,39 (м, 1H), 2,10 (м, 1H), 1,52 (м, 1H), 1,38 (м, 1H).

РХМС: (M+H)⁺ 419,1.

Приклад 46: 2-(3-Хлорфеніл)-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)ацетамід



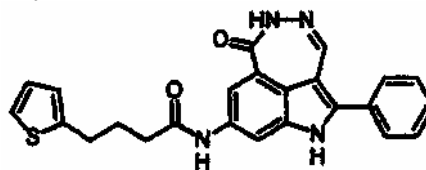
Одержання прикладу 46 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 7 (30мг, 0,11ммоль), (3-хлорфеніл)оцтової кислоти (28мг, 0,16ммоль), триетиламіну (0,076мл, 0,55ммоль), і O-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (62мг, 0,16ммоль) в N,N-диметилформаміді (1,5мл) проводили аналогічно Прикладу 11.

Хроматографією на силікагелі (1:1 етилацетат:гексан), також аналогічним способом, з наступним розтиранням з метанолом одержували вказану в заголовку сполуку (6,5мг, 0,015ммоль) у вигляді жовтого порошку із 14% виходом.

¹H-ЯМР (d₆-DMCO): δ 12,10 (с, 1H), 10,39 (с, 1H), 10,17 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,70-7,18 (м, 11H), 3,69 (с, 1H), 3,50 (с, 1H).

РХМС: (M+H)⁺ 427,1.

Приклад 47: N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-4-тиєн-2-ілбутанамід

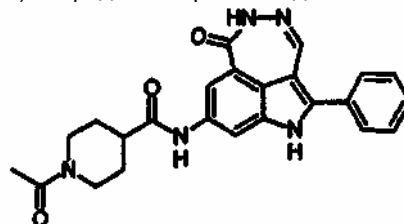


Одержання прикладу 47 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 7 (30мг, 0,11ммоль), 4-тиєн-2-іл бутанової кислоти (24мг, 0,16ммоль), триетиламіну (0,076мл, 0,55ммоль), і O-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (62мг, 0,16ммоль) в N,N-диметилформаміді (1,5мл) проводили аналогічно Прикладу 11. Хроматографією на силікагелі (3% метанолу в CH₂Cl₂ із збільшенням до 6% метанолу в CH₂Cl₂), також аналогічним способом, з наступним розтиранням з метанолом одержували вказану в заголовку сполуку (6,5мг, 0,015ммоль) у вигляді жовтого порошку із 14% виходом.

¹H-ЯМР (d₆-DMCO): δ 12,07 (с, 1H), 10,38 (с, 1H), 10,09 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,69-7,61 (м, 3H), 7,60-7,53 (м, 2H), 7,52-7,45 (м, 2H), 7,33 (м, 1H), 6,96 (м, 1H), 6,89 (м, 1H), 2,86 (т, 2H, J=7,53 Hz), 2,40 (т, 2H, J=7,35 Hz), 2,02-1,89 (м, 2H).

РХМС: (M+H)⁺ 427,1.

Приклад 48: 1-Ацетил-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)піперидин-4-карбоксамід



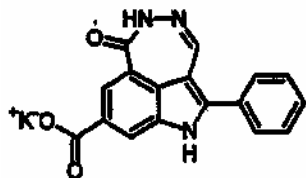
Одержання прикладу 48 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 7 (30мг, 0,11ммоль),

1-ацетилпіперидин-4-карбонової кислоти (28мг, 0,16ммоль), триетиламіну (0,076мл, 0,55ммоль) і О-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуранію гексафторфосфату (62мг, 0,16ммоль) в N,N-диметилформаміді (1,5мл) проводили аналогічно Прикладу 11. Хроматографією на силікагелі (3% метанолу в CH₂Cl₂ із збільшенням до 6% метанолу в CH₂Cl₂), також аналогічним чином, з наступним розтиранням з метанолом одержували вказану в заголовку сполуку (12мг, 0,028ммоль) у вигляді жовтого порошку із 25% виходом.

¹H-ЯМР (d₆-ДМСО): δ 12,07 (с, 1H), 10,37 (с, 1H), 10,10 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,72-7,43 (м, 7H), 4,41 (д, 1H, J=15,07 Hz), 3,87 (д, 1H, J=14,13 Hz), 3,07 (т, 1H, J J=12,81 Hz), 2,65-2,53 (м, 2H, частково закритий), 2,02 (с, 3H), 1,76-1,90 (м, 2H), 1,70-1,37 (м, 2H).

РХМС: (M+H⁺) 430,1, (M+Na⁺) 452,1.

Приклад 49: 6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-карбонова кислота, сіль калію

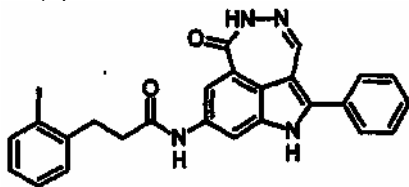


До вказаної в заголовку сполуки Прикладу 39 (3,0г, 9,39ммоль) додавали ДМСО (20мл). До цієї напівсуспензії додавали 2N KOH (19мл, 37,8ммоль). Розчин став темно-червоного кольору і його перемішували приблизно 1,5 години при кімнатній температурі. Реакційну суміш очищували шляхом препаративної ВЕРХ (5-60% CH₃CN/H₂O) протягом 60 хвилин. Фракції, які містили продукт, ліофілізували з одержанням вказаної в заголовку сполуки (0,8г) у вигляді оранжевої твердої речовини із 25% виходом.

¹H-ЯМР (d₆-ДМСО): δ 12,21 (с, 1H), 10,12 (с, 1H), 8,16 (д, 1H, J=1,0 Hz), 8,01 (д, 1H, J=1,0 Hz), 7,73-7,65 (м, 2H), 7,62-7,46 (м, 3H), 7,44 (с, 1H).

РХМС: (M+H⁺) 306,1

Приклад 50: 3-(2-Метилфеніл)-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)пропанамід



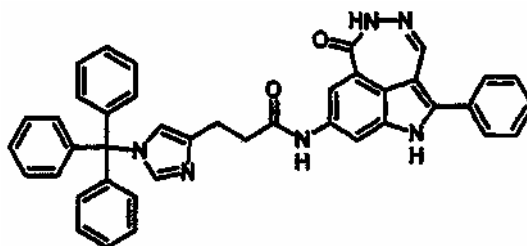
Одержання прикладу 50 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 7 (30мг, 0,11ммоль), 3-(2-метилфеніл)пропанової кислоти (27мг, 0,16ммоль), триетиламіну (0,076мл, 0,55ммоль) і О-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуранію гексафторфосфату (62мг, 0,16ммоль) в N,N-диметилформаміді (1,5мл) проводили аналогічно Прикладу 11. Хроматографією на силікагелі (3% метанолу в CH₂Cl₂ із збільшенням до 5% метанолу в CH₂Cl₂), також аналогічним способом, з наступним

розтиранням з метанолом одержували вказану в заголовку сполуку (6мг, 0,014ммоль) у вигляді жовтого порошку із 13% виходом.

¹H-ЯМР (d₆-ДМСО): δ 12,08 (с, 1H), 10,37 (с, 1H), 10,10 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,72-7,42 (м, 7H), 7,26-7,05 (м, 4H), 2,96-2,87 (м, 2H), 2,64-2,55 (м, 2H, частково закритий), 2,32 (с, 3H).

РХМС: (M+H⁺) 421,1.

Приклад 51: N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-3-(1-тритил-1H-імідазол-4-іл)-пропіонамід

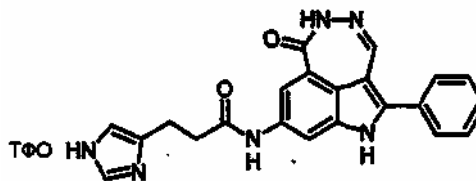


Одержання прикладу 51 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 7 (гідрохлориду) (31мг, 0,10ммоль), 3-(1-тритил-1H-імідазол-4-іл)-пропіонової кислоти (46мг, 0,12ммоль), триетиламіну (0,021мл, 0,15ммоль), і О-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуранію гексафторфосфату (46мг, 0,12ммоль) в CH₂Cl₂ (0,4мл) і N,N-диметилформаміді (0,4мл) проводили аналогічно Прикладу 11. Хроматографією на силікагелі (3% триетиламіну в суміші 5:4:1 гексан:CH₂Cl₂:метанол), також аналогічним способом, одержували вказану в заголовку сполуку (40мг, 0,062ммоль) у вигляді жовтого порошку із 62% виходом.

¹H ЯМР (COCl₂/d₄-метанол): δ 8,21 (с, 1H), 7,65-7,25 (м, 15H, частково закритий), 7,10-7,02 (м, 8H), 6,65 (с, 1H), 2,99-2,89 (м, 2H), 2,71-2,62 (м, 2H).

РХМС: (M+H⁺) 641,2.

Приклад 52: 3-(1H-імідазол-4-іл)-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-пропіонамід: сполука із трифтороцтовою кислотою

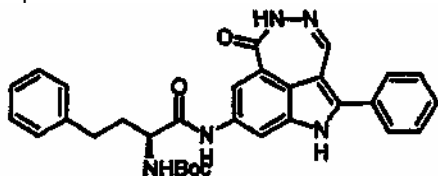


Одержання прикладу 52 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 51 (32мг, 0,050ммоль) і 45% ТФО в CH₂Cl₂ (1мл) проводили аналогічно Прикладу 20. (Зняття захисту з тритилової групи проводили за тих же умов, що і для зняття захисту з трет-бутоксикарбонілу.) Виділенням, також аналогічним способом, додатково включеною перекристалізацією з суміші метанол/етилацетат і діетилового етеру одержували вказану в заголовку сполуку (16мг, 0,031ммоль) у вигляді жовтого порошку із 62% виходом.

¹H ЯМР (d₆-ДМСО): 13,95 (ш с, 1H), 12,10 (с, 1H), 10,40 (с, 1H), 10,20 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,70-7,63 (м, 3H), 7,62-7,47 (м, 5H), 7,38 (с, 1H), 3,02-2,93 (м, 2H), 2,78-2,70 (м, 2H).

РХМС: (M+H⁺) 399,2.

Приклад 53 трет-бутиловий естер [(S)-1-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)карбамоіл]-3-феніл-пропіл-карбамінової кислоти

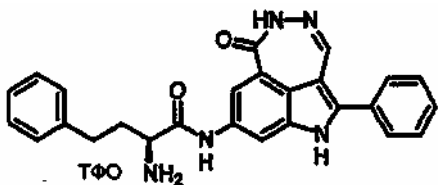


Одержання прикладу 53 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 7 (гідрохлориду) (31мг, 0,10ммоль), (S)-2-трет-бутоксикарбоніламіно-4-феніл-масляної кислоти (34мг, 0,12ммоль), триетиламіну (0,021мл, 0,15ммоль) і O-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (46мг, 0,12ммоль) в CH₂Cl₂ (0,4мл) і N,N-диметилформаміду (0,4мл) проводили аналогічно Прикладу 11. Хроматографією на силікагелі, (5:4:1 гексан:CH₂Cl₂:метанол), також аналогічним способом, одержували вказану в заголовку сполуку (40мг, 0,074ммоль) у вигляді жовтого порошку із 74% виходом.

¹H ЯМР (d₆-ДМСО): 12,11 (с, 1H), 10,40 (с, 1H), 10,17 (с, 1H), 8,40 (ш с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,71-7,45 (м, 6H), 7,35-7,15 (м, 6H), 4,06 (м, 1H), 2,77-2,53 (м, 2H, частково закритий), 1,92 (м, 2H), 1,42 (с, 9 H).

РХМС: (M+H⁺) 538,1, (M+Na⁺) 560,2, (M-H)⁻ 536,0.

Приклад 54: (2S)-2-аміно-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-4-феніл-бутирамід: сполука із трифтороцтовою кислотою

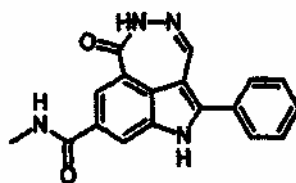


Одержання прикладу 54 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 53 (30мг, 0,056ммоль) і 45% ТФО в CH₂Cl₂ (1мл) проводили аналогічно Прикладу 20. Виділенням, також аналогічним способом, одержували вказану в заголовку сполуку (26мг, 0,047ммоль) у вигляді жовтого порошку із виходом 84%.

¹H ЯМР (d₆-ДМСО): δ 12,22 (с, 1H), 10,71 (с, 1H), 10,47 (с, 1H), 8,38 (ш с, 3H), 8,13 (с, 1H), 7,72-7,66 (м, 2H), 7,64-7,49 (м, 4H), 7,36-7,28 (м, 2H), 7,27-7,19 (м, 4H), 4,05 (ш с, 1H), 2,77- 2,65 (м, 2H), 2,21-2,09 (м, 2H).

РХМС: (M+H⁺) 438,2, (M+Na⁺) 460,1, (M-H)⁻ 436,1.

Приклад 55: N-метил-6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-карбоксамід

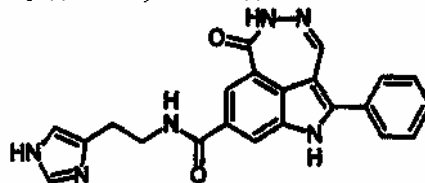


До розчину вказаної в заголовку сполуки Прикладу 49 (0,058г, 0,17ммоль) в ДМСО (4мл) додавали триетиламін (0,069мл, 0,5ммоль) і O-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфат (0,084г, 0,22ммоль). Через приблизно 5хв. додавали 2,0М метиламін в тетрагідрофурані (0,5мл, 0,25ммоль) і розчин перемішували 2 години. Суміш очищували шляхом препаративної ВЕРХ (20-100% CH₃CN/H₂O із вмістом 0,1% НОАс). Чисті фракції об'єднували і ліофілізували з одержанням вказаної в заголовку сполуки (0,0036г) із 6,7% виходом.

¹H-ЯМР (d₆-ДМСО): δ 12,46 (с, 1H), 10,45 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,20-7,90 (м, 2H), 7,85-7,35 (м, 6H), 2,79 (с, 3H).

РХМС: (M+H⁺) 319,1.

Приклад 56: N-[2-(1H-імідазол-4-іл)етил]-6-оксо-2-(феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-карбоксаїїд



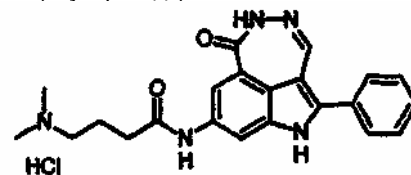
Одержання прикладу 56 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 49 (0,0956г, 0,28ммоль), дигідрохлориду 2-(1H-імідазол-4-іл)етиламіну (0,0618г, 0,34ммоль), триетиламіну (0,2мл, 1,4ммоль), і O-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (0,129г, 0,34ммоль) в ДМСО (6мл) проводили аналогічно Прикладу 58. Препаративною ВЕРХ (10-80% CH₃CN/H₂O), також аналогічним способом, одержували вказану в заголовку сполуку (0,0021г) із 18% виходом.

¹H-ЯМР (d₆-ДМСО): δ 12,48 (с, 1H), 10,49 (с, 1H), 8,77 (т, 1H, J=5,7 Hz), 8,08 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,75-7,66(м, 2H), 7,64-7,54 (м, 5H), 7,51 (с, 1H), 6,85 (с, 1H), 3,55-3,45 (м, 2H), 2,84-2,73 (т, 2H, J=7,2 Hz).

РХМС: (M+H⁺) 399,1

Аналітичний аналіз розрахований для C₂₂H₁₈N₆O₂·0,60 HCl·0,75 H₂O: С, 60,91; Н, 4,67; N, 19,37. Знайдено: С, 60,74; Н, 4,74; N, 19,48.

Приклад 57: 4-диметиламіно-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-бутирамід (сіль соляної кислоти)



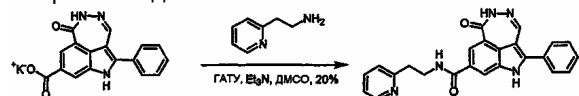
Одержання прикладу 57 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 7 (гідрохлориду) (27мг, 0,086ммоль), 4-диметиламіно-масляної

кислоти (гідрохлориду) (17мг, 0,104ммоль), триетиламіну (0,036мл, 0,258ммоль) і О-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуранію гексафторфосфату (40мг, 0,104ммоль) в CH₂Cl₂ (0,3мл) і N,N-диметилформаміді (0,3мл) проводили аналогічно Прикладу 11. Хроматографією на силікагелі (2% триетиламіну в суміші 9:1 CH₂Cl₂:метанол) вільної основи одержували, після окислення HCl, вказану в заголовку сполуку (18мг, 0,042ммоль) у вигляді жовтого порошку із 49% виходом.

¹H ЯМР (d₆-DMCO): δ 12,10 (с, 1H), 10,39 (с, 1H), 10,21 (с, 1H), 9,60 (ш с, 1H, HCl), 8,13 (с, 1H), 7,69-7,46 (м, 7H), 3,15-3,04 (м, 2H), 2,80 (с, 6H, з добрим розщепленням), 2,45 (т, 2H, частково закритий), 2,02-1,90 (м, 2H).

РХМС: (M+H⁺) 390,2.

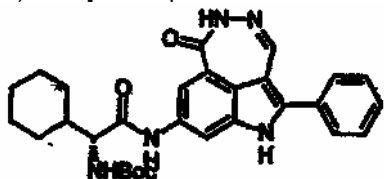
Приклад 58: 6-оксо-2-феніл-N-(2-піридин-2-ілетил)-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-карбоксамід



До розчину вказаної в заголовку сполуки Прикладу 49 (0,0548г, 0,16ммоль) в ДМСО (1,8мл) додавали триетиламін (0,0268мл, 0,192ммоль) і О-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуранію гексафторфосфат (0,0669г, 0,176ммоль). Через приблизно 5хв. додавали 2-піридин-2-ілетиламін (0,0215г, 0,176ммоль) і розчин залишали перемішуватись протягом ночі. Продукт очищували шляхом препаративної ВЕРХ (5-35% CH₃CN/H₂O). Чисті фракції об'єднували і ліофілізували з одержанням вказаної в заголовку сполуки (0,013г) у вигляді жовтого порошку із 20% виходом.

¹H ЯМР (d₆-DMCO): δ 10,37 (с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,51 (д, 1H, J=3,0 Hz), 8,01 (д, 2H, J=11 Hz), 7,49-7,71 (м, 7H), 7,20-7,29 (м, 2H), 3,62 (д, 1H, J=4,9 Hz), 3,02 (т, 1H, J=6,4 Hz). РХМС: (M+H) 410.

Приклад 59: трет-бутил (1R)-1-циклогексил-2-оксо-2-[(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)аміно]етилкарбамат



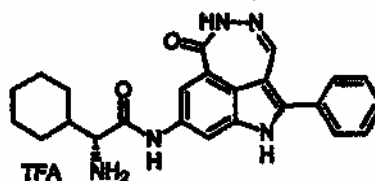
Одержання прикладу 59 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 7 (70мг, 0,25ммоль), (2H)-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно](циклогексил)етанової кислоти (98мг, 0,38ммоль), триетиламіну (0,139мл, 1,0ммоль) О-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуранію гексафторфосфату (144мг, 0,38ммоль) в N,N-диметилформаміді (2,0мл) проводили аналогічно Прикладу 11 за винятком того, що через 24 годин додавали додатково (2R)-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно](циклогексил)етанову кислоту (32мг, 0,13ммоль) і О-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуранію гексафторфосфат (48мг, 0,13ммоль) для

завершення реакції. Хроматографією на силікагелі (1:1 етилацетат:гексан), також аналогічним способом, з наступним розтиранням з діетиловим етером одержували вказану в заголовку сполуку (90мг, 0,17ммоль) у вигляді жовтого порошку із 70% виходом.

¹H-ЯМР (d₆-DMCO): δ 12,09 (с, 1H), 11,43 (с, 1H), 10,39 (с, 1H), 10,14 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,70-7,64 (м, 3H), 7,61-7,54 (м, 2H), 7,53-7,46 (м, 2H), 3,96 (м, 1H), 1,79-1,49 (м, 6H), 1,41-1,29 (м, 14H, містить синглет при 1,38).

РХМС: (M+H)⁺ 514,2.

Приклад 60: (2R)-2-аміно-2-циклогексил-N-(6-оксо-2-(феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)етанаміду трифторацетат

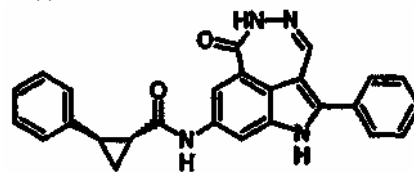


Одержання прикладу 60 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 59 (90мг, 0,17ммоль), і 1:1 ТФО/CH₂Cl₂ (5мл) проводили аналогічно Прикладу 20. Виділенням, також аналогічним способом, включаючи подальше розтирання з сумішшю метанол/діетиловий етер, одержували вказану в заголовку сполуку (70мг, 0,013ммоль) у вигляді оранжевого/жовтого порошку із 78% виходом.

¹H-ЯМР (d₆-DMCO): δ 12,22 (с, 1H), 10,63 (с, 1H), 10,47 (с, 1H), 8,22 (ш с, 2H), 8,14 (с, 1H), 7,72-7,66 (м, 3H), 7,64-7,49 (м, 4H), 3,72 (м, 1H), 1,91-1,59 (м, 6H), 1,29-1,14 (м, 5H, частково перекривається діетиловим етером).

РХМС: (M+H⁺) 416,2, (M+Na⁺) 438,2.

Приклад 61: (1R,2R)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти (6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-амід



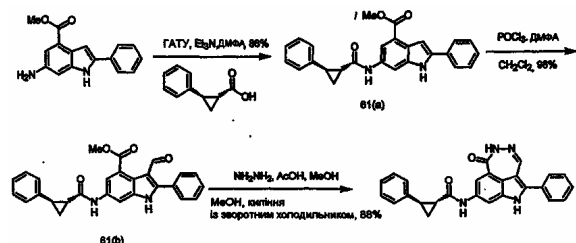
Одержання прикладу 61 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 7 (198мг, 0,72ммоль), (1R,2R)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти (175мг, 1,08ммоль; [як описано у A. Thurkauf, et al., J. Med. Chem. 43, 3923-3932, (2000)]), триетиламіну (0,401мл, 2,88ммоль) і О-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуранію гексафторфосфату (411мг, 1,08ммоль) в N,N-диметилформаміді (10,0мл) проводили аналогічно Прикладу 11. Хроматографією на силікагелі (3% метанолу в CH₂Cl₂), також аналогічним способом, з наступним збиранням на фреті і наступним промиванням діетиловим етером одержували вказану в заголовку сполуку (86мг, 0,20ммоль) у вигляді жовтого порошку із 28% виходом.

¹H-ЯМР (d₆-DMCO): δ 12,09 (с, 1H), 10,44 (с, 1H), 10,37 (с, 1H), 8,16 (д, 1H, J=1,6 Hz), 7,69-7,63 (м, 3H), 7,60-7,46 (м, 4H), 7,34-7,17 (м, 5H), 2,44-

2,35 (м, 1H), 2,13-2,05 (м, 1H), 1,55-1,46 (м, 1H), 1,42-1,34 (м, 1H).

РХМС: (M+H⁺) 421,1.

Альтернативний спосіб одержання Прикладу 61



Стадія 1. Одержання метилового естеру 2-феніл-6-[[[(1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбоніл]-аміно]-1H-індол-4-карбонової кислоти 61 (а)

Одержання з Проміжної сполуки 7(а) (3,83г, 12,64ммоль), (1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбонної кислоти (2,27мг, 13,97ммоль), триетиламіну (3,52мл, 25,28ммоль) і О-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилурунію гексафторфосфату (5,31г, 13,97ммоль) в CH₂Cl₂ (6,5мл) і N,N-диметилформаміді (6,5мл) проводили аналогічно Прикладу 11. Екстрацією етилацетатом і насиченим водним NaHCO₃ одержували неочищений продукт у вигляді масла в N,N-диметилформаміді. Діетиловий етер (приблизно 500мл) і CH₂Cl₂ (80мл) додавали, суміш закривали і енергійно перемішували протягом ночі після чого масло перетворювалось у зеленуваті тверді речовини, які збирали шляхом фільтрації і промивали діетиловим етером, метанолом і водою. Фільтрат випарювали до одержання масла і додавали воду для осадження другої партії твердих речовин, які також збирали шляхом фільтрації і також промивали метанолом і водою. Обидві партії осаджених і промитих твердих речовин об'єднували з одержанням 4,18г бажаного продукту. Окрім того, кінцевий фільтрат випарювали і піддавали хроматографії на силікагелі елюючи сумішшю 1:1 гексан:ацетон з одержанням невеликої кількості додаткового продукту (0,275мг). Об'єднані партії відповідали Проміжній сполуці 61 (а) (4,46г, 10,86ммоль) у вигляді золотаво-коричневої твердої речовини із 86% виходом.

Стадія 2. Одержання метилового естеру 3-форміл-2-феніл-6-[[[(1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбоніл]-аміно]-1H-індол-4-карбонової кислоти 61 (b)

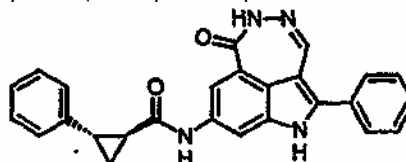
Проміжну сполуку 61 (а) (4,02г, 9,79ммоль) розчиняли в CH₂Cl₂ (80мл) і оброблювали реагентом Вільсмейера (2,94мл) способом, подібним описаному у стадії 4 Прикладу 3. Через приблизно 10хв. перемішування при температурі льодяної бані з наступним перемішуванням 10хв. при кімнатній температурі, об'єм CH₂Cl₂ концентрували у вакуумі. При охолодженні на льодяній бані і перемішуванні, Na₂CO₃ (приблизно 1,2г) в H₂O (10мл) додавали у вигляді пасти до реакційної суміші. Потім додавали додатково H₂O

(20мл) до все ще холодної реакції. Метанол (приблизно 100мл) додавали і реакційну суміш залишали нагрітись до кімнатної температури, все ще із перемішуванням, під час чого спостерігали повільне виділення газу. Через 4 години об'єм суміші концентрували у вакуумі, і CH₂Cl₂ додавали для доведення композиції розчинника до суміші приблизно 4:1 CH₂Cl₂:метанол. Осаджений Na₂CO₃ потім видаляли шляхом фільтрації, і об'єм фільтрату концентрували у вакуумі, залишаючи більшу кількість метанолу, залишаючи. Додавали етилацетат і суміш потім сушили (Na₂SO₄), фільтрували і випарювали з одержанням жовтих твердих речовин. Хроматографією на силікагелі (елуюючи 4:1 гексан:ацетон із збільшенням до 1:1 гексан:ацетон) одержували Проміжну сполуку 61 (b) (4,2г, 9,64ммоль) у вигляді жовтого порошку із приблизно 98% виходом.

Стадія 3. Одержання вказаної в заголовку сполуки: (6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-амід(1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбонної кислоти

Проміжну сполуку 61 (b) (4,1г, 9,41ммоль), оцтову кислоту (0,78мл, 13,63ммоль) і H₂NNH₂ H₂O (1,37мл, 28,23ммоль) в безводному метанолі (100мл) кип'ятили із зворотним холодильником способом, подібним описаному у Прикладі 3, стадія 5. Одержаний осад збирали шляхом фільтрації і промивали мінімальною кількістю метанолу з одержанням вказаної в заголовку сполуки (3,5г, 8,28ммоль) у вигляді жовтого порошку із 88% виходом.

Приклад 62: (6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-амід (1S,2S)-2-феніл-циклопропанкарбонної кислоти

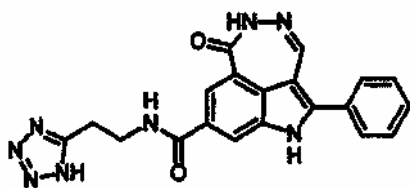


Одержання прикладу 62 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 7 (79мг, 0,28ммоль), (1R,2R)-2-фенілциклопропанкарбонної кислоти (60мг, 0,37ммоль; [як описано у A. Thurkauf, et al., J. Med. Chem. 43, 3923-3932, (2000)]), триетиламіну (0,160мл, 1,14ммоль) і О-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилурунію гексафторфосфату (141мг, 0,37ммоль) в N,N-диметилформаміді (10,0мл) проводили аналогічно Прикладу 11. Хроматографією на силікагелі (5% метанолу в CH₂Cl₂), також аналогічним способом, з наступним розтиранням з метанолом одержували вказану в заголовку сполуку (26мг, 0,06ммоль) у вигляді жовтого порошку із 22% виходом.

¹H-ЯМР (d₆-DMCO): δ 12,10 (с, 1H), 10,44 (с, 1H), 10,37 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,72-7,43 (м, 7H), 7,35-7,26 (м, 2H), 7,24-7,17 (м, 3H), 2,40 (м, 1H), 2,10 (м, 1H), 1,52 (м, 1H), 1,38 (м, 1H).

РХМС: (M+H⁺) 421,3, (M+Na⁺) 423,2.

Приклад 63: 6-оксо-2-феніл-N-[2-(1H-тетраазол-5-іл)етил]-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-карбоксамід

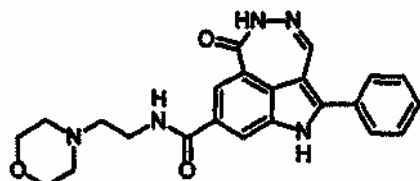


Одержання прикладу 63 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 49 (0,0989г, 0,288ммоль), 2-(1H-тетразол-5-іл)етиламіну (0,072г, 0,317ммоль), триетиламіну (0,0883мл, 0,634ммоль) і O-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (0,121г, 0,317ммоль) в ДМСО (2мл) проводили аналогічно Прикладу 58. Препаративною ВЕРХ (25-80% CH₃CN/H₂O), також аналогічним способом, одержували вказану в заголовку сполуку (0,002г) із 1,7% виходом.

¹H ЯМР (d₆-ДМСО): δ 12,50 (с, 1H), 10,49 (с, 1H), 8,83 (т, 1H, J=4,9 Hz), 8,05 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,70 (д, 2H, J=7,6 Hz), 7,51-7,62 (м, 4H), 3,64 (кв, 2H, J=6,1 Hz), 3,14 (т, 2H, J=6,8 Hz).

НЗМС розрах. для C₂₀H₁₇N₈O₂ 401,1474 (M+H), знайдено 401,1476.

Приклад 64: N-[2-(4-морфолініл)етил]-6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-карбоксамід

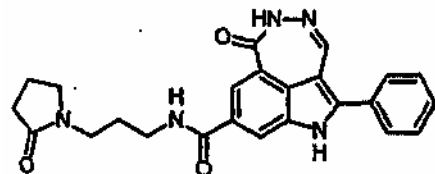


Одержання прикладу 64 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 49 (0,0991г, 0,289ммоль), 2-морфолін-4-ілетиламіну (0,041г, 0,317ммоль), триетиламіну (0,0483мл, 0,347ммоль) і O-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (0,121г, 0,317ммоль) в ДМСО (2мл) проводили аналогічно Прикладу 58. Препаративною ВЕРХ (10-80% CH₃CN/H₂O), також аналогічним способом, одержували вказану в заголовку сполуку (0,018г) із 15% виходом.

¹H ЯМР (d₆-ДМСО): δ 12,48 (с, 1H), 10,49 (с, 1H), 8,62 (т, 1H, J=5,3 Hz), 8,07 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,70 (д, 2H, J=6,8 Hz), 7,51-7,62 (м, 4H), 3,57 (т, 4H, J=4,3 Hz), 3,37-3,43 (м, 2H), 2,41 (ш с, 6H).

НЗМС розрах. для C₂₃H₂₄N₅O₃ 418,1879 (M+H), знайдено 418,1858.

Приклад 65: 6-оксо-N-[3-(2-оксо-1-піролідиніл)пропіл]-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-карбоксамід



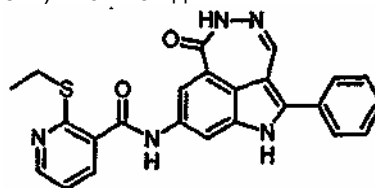
Одержання прикладу 65 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 49 (0,109г, 0,319ммоль), 1-(3-амінопропіл)піролідин-2-ону (0,05г, 0,351ммоль), триетиламіну (0,0534мл,

0,383ммоль) і O-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (0,133г, 0,351ммоль) в ДМСО (2мл) проводили аналогічно Прикладу 58. Препаративною ВЕРХ (10-80% CH₃CN/H₂O), також аналогічним способом, одержували вказану в заголовку сполуку (0,035г) із 26% виходом.

¹H ЯМР (d₆-ДМСО): δ 12,54 (с, 1H), 10,51 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,70 (д, 2H, J=7,2 Hz), 7,53-7,62 (м, 4H), 3,23-3,37 (м, 6H), 2,21 (т, 2H, J=7,9 Hz), 1,89-1,96 (м, 2H), 1,72 (т, 2H, J=6,8 Hz).

НЗМС розрах. для C₂₄H₂₄N₅O₃ 430,1879 (M+H), знайдено 430,1899.

Приклад 66: 2-етилсульфаніл-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-нікотинамід



Одержання прикладу 66 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 7 (гідрохлориду) (30мг, 0,096ммоль), 2-етилсульфаніл-нікотинової кислоти (22мг, 0,12ммоль), триетиламіну (0,020мл, 0,14ммоль) і O-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (46мг, 0,12ммоль) в CH₂Cl₂ (0,4мл) і N,N-диметилформаміді (0,4мл) проводили аналогічно Прикладу 11. Хроматографією на силікагелі (попередньо промитий силікагель із 3% триетиламіном в етилацетаті, елюючи 3% триетиламіном в суміші 19:6:1 етилацетат:гексан:метанол), також аналогічним способом, одержували вказану в заголовку сполуку (7мг, 0,016ммоль) у вигляді жовтого порошку із 17% виходом.

¹H ЯМР (d₆-ДМСО): δ 12,15 (с, 1H), 10,60 (с, 1H), 10,39 (с, 1H), 8,59 (с, 1H, з добрим розщепленням), 8,22 (с, 1H), 7,95 (м, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,72-7,48 (м, 6H), 7,25 (м, 1H), 3,21-3,10 (м, 2H, частково закритий), 1,35-1,23 (м, 3H).

РХМС: (M+H⁺) 442,3, (M+Na⁺) 464,1.

Приклад 67:

(6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-амід (1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбонової кислоти: і

(6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-амід (1S,2S)-2-феніл-циклопропанкарбонової кислоти



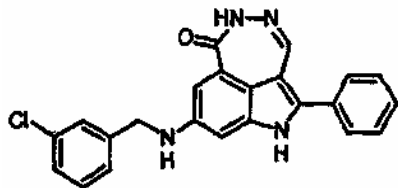
Одержання прикладу 67 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 2 (вільної основи) (21мг, 0,105ммоль), ± транс-2-феніл-і-циклопропанкарбонової кислоти (20мг, 0,126ммоль), триетиламіну (0,044мл, 0,315ммоль) і O-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (48мг, 0,126ммоль) в CH₂Cl₂ (0,3мл) і N,N-

диметилформаміду (0,3мл) проводили аналогічно Прикладу 11. Хроматографією на силікагелі (5:4:1 гексан:CH₂Cl₂:метанол, потім 9:1 CH₂Cl₂:метанол), також аналогічним способом, одержували вказану в заголовку сполуку (20мг, 0,058ммоль) (суміш транс діастереомерів) у вигляді жовтого порошку із 55% виходом.

¹H ЯМР (d₆-DMCO): δ 11,72 (с, 1H), 10,38 (с, 1H), 10,25 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,56 (с, 1H, перекривається), 7,55 (с, 1H, перекривається), 7,46 (с, 1H), 7,37-7,13 (м, 5H), 2,39 (м, 1H), 2,10 (м, 1H), 1,51 (м, 1H), 1,39 (м, 1H).

РХМС: (M+H⁺) 345,4, (M+Na⁺) 367,3.

Приклад 68: 8-(3-хлор-бензиламіно)-2-феніл-1,5-дигідро-[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]-індол-6-он



До вказаної в заголовку сполуки Прикладу 7 (гідрохлориду) (40мг, 0,13ммоль) і триетиламіну (0,053мл, 0,38ммоль) в N,N-диметилформаміді (0,9мл) додавали 1-бромметил-3-хлор-бензол (0,17мл, 0,13ммоль) по краплях при перемішуванні. Після перемішування протягом ночі, суміш хроматографували на силікагелі елюючи сумішшю 2:1 гексан:етилацетат з одержанням, після відділення, вказаної в заголовку сполуки (36мг, 0,090ммоль) у вигляді жовтого порошку із 71% виходом.

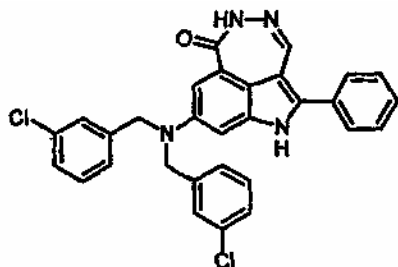
¹H ЯМР (d₆-DMCO): δ 11,59 (с, 1H, обмінюється), 10,22 (с, 1H, обмінюється), 7,60-7,27 (м, 10H), 7,08 (с, 1H), 6,60 (т, 1H, J=4,9 Hz, обмінюється), 6,45 (с, 1H), 4,36 (м, 2H).

РХМС: (M+H⁺) 401,3, 403,3.

Аналітичний аналіз розрахований для C₂₃H₁₇N₄OCl·0,3 H₂O: C, 67,99; H, 4,37; N, 13,79.

Знайдено: C, 67,98; H, 4,35; N, 13,58.

Приклад 69: 8-[біс-(3-хлор-бензил)-аміно]-2-феніл-1,5-дигідро-[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]-індол-6-он

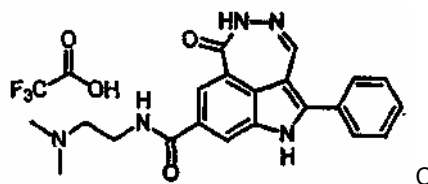


Вказану в заголовку сполуку (7мг, 0,013ммоль) виділяли у вигляді жовтого порошку із 10% виходом як побічним продуктом синтезу, описаного в Прикладі 68.

¹H ЯМР (d₄-метанол): δ 7,51-7,31 (м, 6H), 7,25-7,10 (м, 9H), 6,64 (с, 1H), 4,64 (с, 4H).

РХМС: (M+H⁺) 525,3.

Приклад 70: N-[2-(диметиламіно)етил]-6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]-індол-8-карбоксаміду трифторацетат



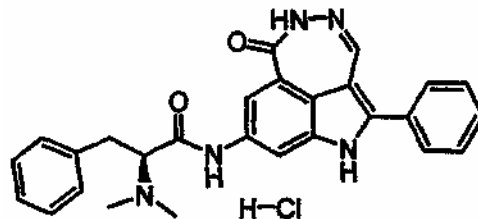
Одержання прикладу 70 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 49 (0,08г, 0,23ммоль), Ml-диметилетан-1,2-діаміну (0,0247г, 0,28ммоль), триетиламіну (0,17мл, 1,2ммоль) і O-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (0,106г, 0,28ммоль) в ДМСО (6мл) проводили аналогічно Прикладу 76. Препаративною ВЕРХ (20-100% CH₃CN/H₂O із вмістом 0,1% трифтороцтової кислоти) також аналогічним способом одержували вказану в заголовку сполуку (0,0076г) із 6,8% виходом.

¹H ЯМР (d₆-DMCO): δ 12,53 (с, 1H), 10,54 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,84 (т, 1H, J=5,5 Hz), 8,12 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,75-7,67 (м, 2H), 7,66-7,53 (м, 3H), 7,52 (с, 1H), 3,62 (м, 2H), 3,39 (м, 2H), 2,86 (с, 6H).

РХМС: (M+H⁺) 376,1

HЗМС: C₂₁H₂₁N₅O₂·H: 376,1774. Знайдено: 376,1785.

Приклад 71 а: (S)-2-диметиламіно-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]-індол-8-іл)-3-среніл-пропіонамід (сіль соляної кислоти)

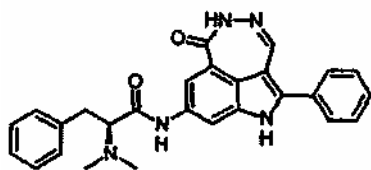


Одержання із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 7 (гідрохлориду) (40мг, 0,128ммоль), (S)-2-диметиламіно-3-феніл-пропіонової кислоти (30мг, 0,154ммоль), триетиламіну (0,071мл, 0,512ммоль) і O-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (59мг, 0,154ммоль) в CH₂Cl₂ (0,4мл) і N,N-диметилформаміді (0,4мл) проводили аналогічно Прикладу 11. Хроматографією на силікагелі (елюючи 1,5% триетиламіном в CH₂Cl₂, потім 1,5% триетиламіном в 9:1 CH₂Cl₂:метанол), також аналогічним способом, одержували вільну основу вказаної в заголовку сполуки (46мг, 0,10ммоль) трьома окремими партіями із об'єднаним 80% виходом. Дві партії застосовували в Прикладі 71 b і 71c відповідно. До третьої партії (8мг, 0,018ммоль) додавали тетрагідрофуран і 1,2 еквіваленти HCl в діоксані (із 4M основного розчину). Після випарювання, розтирання з діетиловим етером і 1:1 CH₂Cl₂:гексан одержували вказану в заголовку сполуку (6мг, 0,012ммоль) у вигляді жовтого порошку із 67% виходом для одержання солі.

¹H ЯМР (d₆-DMCO): δ 12,25 (с, 1H, обмінюється), 10,76 (ш с, 2H, обмінюється), 10,42 (с, 1H, обмінюється), 7,95 (с, 1H), 7,72-7,45 (м, 7H), 7,35-7,16 (м, 5H), 4,28 (м, 1H), 3,05-2,90 (м, 6H).

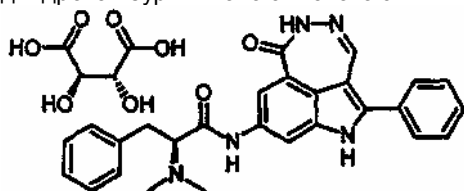
РХМС (вільна основа): (M+H⁺) 452,3, (M+Na⁺) 474,3.

Приклад 71b: (3)-2-диметиламіно-1H-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-3-феніл-пропіонамід



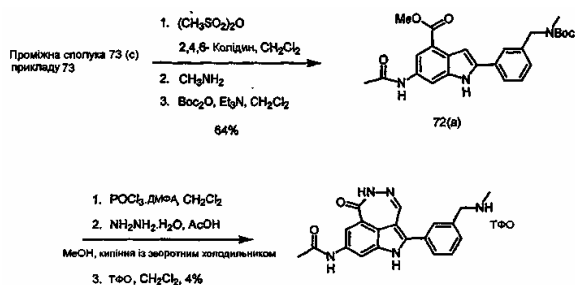
Одну партію вільної основи (S)-2-диметиламіно-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-3-феніл-пропіонамід (13мг, 0,029ммоль) із Прикладу 71a розтирали з сумішшю 1:1 діетиловий етертексан з одержанням очищеної вказаної в заголовку сполуки (12мг, 0,027ммоль) у вигляді жовтого порошку із 93% виходом для розтирання.

Приклад 71c: (S)-2-диметиламіно-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-3-феніл-пропіонамід; сполука з (2R,3R)-2,3-дигідрокси-бурштиноювю кислотою



Одну партію вільної основи (8)-2-диметиламіно-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-3-феніл-пропіонамід (22мг, 0,049ммоль) з Прикладу 71a розтирали з сумішшю 1:1 діетиловий етерхексан з одержанням очищеного матеріалу (20мг, 0,044ммоль). Частину (10мг, 0,022ммоль) потім розчиняли у невеликій кількості приблизно 1:1 суміші тетрагідрофуран:метанол і оброблювали L-винною кислотою (3,3мг, 0,022ммоль). Леткі компоненти одержаного прозорого розчину видаляли під потоком аргону. До одержаного жовтого масла додавали діетиловий етер і одну краплю метанолу з одержанням тонкодисперсного жовтого осаду, який виділяли шляхом відфільтровування більшої кількості рідини і наступним видаленням в умовах високого вакууму одержаних летких компонентів з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі винної кислоти (13мг, 0,022ммоль) у кількісному виході.

Приклад 72: N-(2-{4-[(метиламіно)метил]феніл}-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)ацетаміду трифторацетат



Стадія 1. Одержання метил 6-(ацетиламіно)-2-(3-{1,1-диметилетил}окси)карбоніл(метил)аміно)метил}феніл)-1H-індол-4-карбоксилату 72(a)

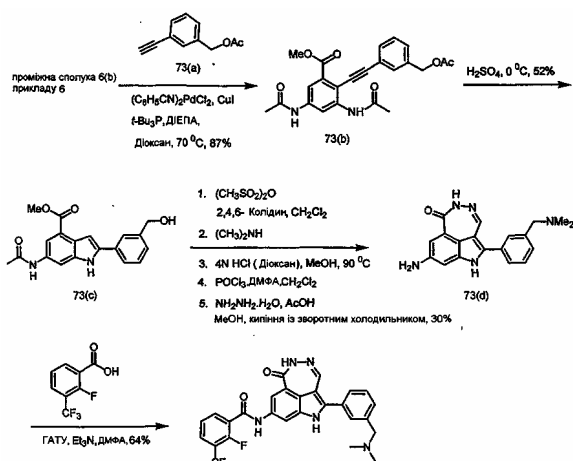
При перемішуванні, до Проміжної сполуки 73(c) Прикладу 73 (54мг, 0,16ммоль) в CH_2Cl_2 (2,5мл) додавали 2,4,6-триметилпіридин (0,11мл, 0,80ммоль) з наступним додаванням ангідриду метансульфонової кислоти (42мг, 0,23ммоль). Через 3,5 години додавали додатково ангідрид метансульфонової кислоти (7мг, 0,04ммоль), суміш перемішували додаткову 1 годину, після чого додавали метиламін в тетрагідрофурані (2,0мл, 2,0М), реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Після випарювання летких компонентів, додавали CH_2Cl_2 (2,0мл), триетиламін (0,064мл, 0,46ммоль) і ди-трет-бутилкарбонат (50мг, 0,23ммоль), реакційну суміш перемішували 2,5 години, після чого, після видалення летких компонентів, неочищений продукт очищували хроматографією на силікагелі елюючи сумішшю 1:1 етилацетатгексан з одержанням Проміжної сполуки 72(a) (46мг, 0,10ммоль) із 64% виходом.

Стадія 2. Одержання вказаної в заголовку сполуки: N-(2-{4-[(метиламіно)метил]феніл}-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)ацетаміду трифторацетату

Способом, подібним описаному у Прикладі 3, стадія 4, Проміжну сполуку 72(a) (45мг, 0,10ммоль) в CH_2Cl_2 (1,5мл) оброблювали попередньо змішаним реагентом Вільсмейера, що складається з POCl_3 (0,021мл, 0,23ммоль) і N,N-диметилформаміду (0,05мл, 0,65ммоль). Через 2год. додавали 2N ацетат натрію у воді, і неочищений 3-формільований продукт виділяли екстракцією із застосуванням етилацетату. Після випарювання летких компонентів, додавали метанол (1,5мл), H_2NNH_2 , H_2O (0,015мл, 0,31ммоль) і оцтову кислоту (0,010мл, 0,17ммоль), суміш нагрівали на 70°C масляній бані 45хв. Очищення проводили шляхом хроматографії на силікагелі елюючи сумішшю 3:2 етилацетат:гексан. Захищену проміжну сполуку, 1,1-диметилетил{4-[8-(ацетиламіно)-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-2-іл]феніл}метил(метил)-карбамат, оброблювали сумішшю 1:1 ТФО/ CH_2Cl_2 (5мл) аналогічно до Прикладу 20. Виділенням одержували вказану в заголовку сполуку (2мг, 0,004ммоль) із 4% виходом.

РХМС: $(\text{M}+\text{H}^+)$ 362,3.

Приклад 73: N-[2-(3-диметиламінометил-феніл)-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл]-2-фтор-3-трифторметил-бензамід



Стадія 1. Одержання метилового естеру 2-(3-ацетоксиметил-фенілетеніл)-3,5-біс-ацетиламіно-бензойної кислоти 73(b)

Суміш (C₆H₅CN)₂PdCl₂ (0,8г, 2ммоль), йодиду Cu (0,267г, 1,4ммоль), і три-трет-бутил-фосфану (1,05мл, 4ммоль) в діоксані (35мл, 2,0М) перемішували при 22°C 0,25 години. Диізопропіламін (17,1мл, 122ммоль), Проміжну сполуку 6(b) Прикладу 6 (23г, 69,9ммоль), 3-етеніл-бензиловий естер оцтової кислоти (17г, 98,0ммоль) (нижче наведений спосіб одержання) і N,N-диметилформамід (35мл, 2,0М) додавали послідовно. Реакційну суміш перемішували при 70°C 16 годин. Додавали етилацетат (300мл) і солі фільтрували через діатомову землю.

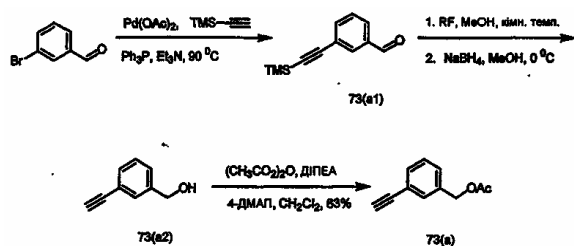
Розчинник видаляли при зниженому тиску, і одержану тверду речовину розтирали з етилацетатом (25мл), дихлорметаном (50мл) і діетиловим етером (25мл). Осад збирали шляхом фільтрації і промивали 5% дихлорметаном в діетиловому етері (100мл) з одержанням, після висушування, Проміжної сполуки 73(b) (25,7г) із 87% виходом у вигляді білого порошку.

¹H-ЯМР (d₆-DMCO): δ 10,35 (с, 1H), 9,54 (с, 1H), 8,21 (д, 1H, J=2,1Hz), 8,08 (д, 1H, J=2,1 Hz), 7,58-7,38 (м, 4H), 5,12 (с, 2H), 3,90 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 2,09 (с, 3H), 2,07 (с, 3H).

РХМС: (M⁺) 421,3

Для стадії 1, сполуку 73(a) (3-етеніл-бензиловий естер оцтової кислоти) одержували наступним чином:

Стадії 1a-1c.



Стадія 1a: Одержання неочищеного 3-триметилсиланілетеніл-бензальдегіду 73(a1)

3-Бромбензальдегід (30г, 162ммоль), етеніл-триметил-силан (30мл, 211ммоль), трифенілфосфін (2,13г, 8ммоль), ацетат паладію

(II) (0,91г, 4ммоль) і триетиламін (540мл, 0,3М) нагрівали при 90°C 5 годин, після охолодження до температури оточуючого середовища суміш фільтрували. Фільтрат випарювали, і залишок піддавали хроматографії на силікагелі (гексан до 4:96 діетиловий етер/гексан) з одержанням 3-триметилсиланілетеніл-бензальдегіду 73(a1).

Стадія 1b: Одержання неочищеного (3-етеніл-феніл)-метанолу 73(a2)

До 3-триметилсиланілетеніл-бензальдегіду 73(a1) із стадії 1a в метанолі (540мл, 0,3М) додавали KF (18,8г, 324ммоль), і одержану суміш перемішували при 22°C 6 годин. Після охолодження до 0°C, NaBH₄ (6,13г, 162ммоль) повільно додавали за 0,5 години. Водний насичений NH₄Cl повільно додавали і леткі речовини видаляли у вакуумі. Додавали етилацетат (200мл), органічну фазу промивали водою і насиченим водним розчином NaCl, сушили над MgSO₄ і фільтрували. Леткі речовини видаляли у вакуумі з одержанням неочищеного (3-етеніл-феніл)-метанолу 73(a2).

Стадія 1c: Одержання оцтової кислоти 3-етеніл-бензилу 73(a)

Неочищений (3-етеніл-феніл)-метанол 73(a2) із стадії 1b, ангідрид оцтової кислоти (20мл, 21ммоль), диізопропілетиламін (85мл, 486ммоль) і 4-диметиламіно-піридин (0,3963, 2ммоль) перемішували в CH₂Cl₂ (540мл, 0,3М) 0,5 годин. Водний насичений NH₄Cl (100мл) повільно додавали і органічну фазу промивали розчином солі, сушили над MgSO₄ і фільтрували. Леткі речовини видаляли у вакуумі з одержанням, після хроматографії на силікагелі (гексани до суміші 12:88 діетиловий етер/гексани), оцтової кислоти 3-етеніл-бензилу (a) (17.83г) із 63% виходом.

¹H-ЯМР (d₆-DMCO): δ 7,32-7,01 (м, 4H), 4,85 (с, 2H), 4,01 (с, 1H), 1,89 (с, 3H).

Стадія 2. Одержання метилового естеру 6-ацетиламіно-2-(3-гідроксиметил-феніл)-1H-індол-4-карбонової кислоти 73(c)

Способом, аналогічним способу у Стадії 4 Прикладу 6, Проміжну сполуку 73(b) (24г, 56,8ммоль) циклізували до Проміжної сполуки 73(c) (10,1г) із 52% виходом.

¹H-ЯМР (d₆-DMCO): δ 11,89 (с, 1H), 10,16 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,89 (широкий с, 2H), 7,51 (д, 1H, J=7,9 Hz), 7,49 (дд, 1H, J=7,7, 7,5 Hz), 7,33 (широкий с, 2H), 5,37 (дд, 1H, J=5,8, 5,7 Hz), 4,64 (д, 2H, J=5,65 Hz), 3,99 (с, 3H), 2,13 (с, 3H).

РХМС: (M+H⁺) 339,0

Стадія 3. Одержання 8-аміно-2-(3-диметиламінометил-феніл)-1,5-дигідро-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-6-ону 73(d)

До розчину Проміжної сполуки 73(c) (1г, 3ммоль) в дихлорметані (0,1М, 30мл) додавали 2,4,6-колідін (1,56мл, 12ммоль) з наступним додаванням (CH₃SO₂)₂O (0,62г, 3,6ммоль). Після перемішування 2 години, додавали диметиламін (5,6 М розчин в етанолі, 2,6мл, 15ммоль) і реакційну суміш перемішували 24 години при 22°C. Леткі речовини видаляли у вакуумі, і неочищену суміш розчиняли в метанолі (15мл). Повільно додавали безводний 4М HCl в діоксані (15мл, 60ммоль), розчин нагрівали при 90°C 2,5

години. Після охолодження при 22°C, леткі речовини видаляли у вакуумі і неочищений метиловий естер 6-аміно-2-(3-диметиламінометил-феніл)-1H-індол-4-карбонової кислоти формілювали і циклізували способом, аналогічним описаному в стадіях 4 і 5 Прикладу 3. Хроматографією на силікагелі (90:10 до 75:25 CH₂Cl₂/2М аміак в ізопропіловому спирті) одержували Проміжну сполуку 73(d) (0,3г, 0,9ммоль) із 30% виходом.

¹H-ЯМР (d₆-ДМСО): δ 11,54 (с, 1H), 10,15 (с, 1H), 7,55-7,32 (м, 5H), 6,98 (д, 1H, J=1,3 Hz), 6,65 (д, 1H, J=1,4 Hz), 5,2 (широкий с, 2H), 3,49 (ш, 2H), 2,20 (широкий с, 6H).

РХМС: (M+H⁺) 334,2

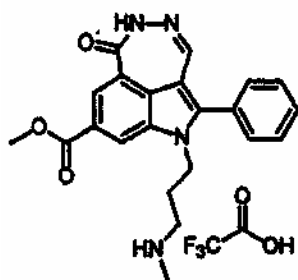
Стадія 4. Одержання вказаної в заголовку сполуки: N-[2-(3-диметиламінометил-феніл)-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл]-2-фтор-3-трифторметил-бензаміду

Одержання з Проміжної сполуки 73(d) (0,11г, 0,4ммоль), 2-фтор-3-трифторметил-бензойної кислоти (0,103г, 0,6ммоль), триетиламіну (0,183мл, 1,6ммоль), O-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (0,188г, 0,6ммоль) і N,N-диметилформаміду (0,2М, 1,7мл) проводили аналогічно Прикладу 11. Хроматографією на силікагелі (90:10 до 80:20 CH₂Cl₂/2М аміак в ізопропіловому спирті) одержували вказану в заголовку сполуку (0,11г) у вигляді жовтого порошку із 64% виходом.

¹H-ЯМР (d₆-ДМСО): δ 12,26 (с, 1H), 10,84 (с, 1H), 10,51 (с, 1H), 9,62 (ш, 1H), 8,29 (д, 1H, J=1,4 Hz), 8,08-7,94 (м, 2H), 7,85-7,53 (м, 7H), 4,39 (с, 2H), 2,73 (с, 6H).

РХМС: (M+H⁺) 524,2.

Приклад 74: метил 1-[3-(метиламіно)пропіл]-6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-карбоксилату трифторацетат



До розчину вказаної в заголовку сполуки з Прикладу 39 (0,32г, 1ммоль) в безводному ДМСО (10мл) додавали NaN (60% суспензія в мінеральному маслі) (0,088г, 2,2ммоль). Суміш залишали перемішуватись на 5 хв., після чого додавали 1,2-дибромпропан (0,24г, 1,2ммоль). Суміш залишали перемішуватись протягом ночі при кімнатній температурі після чого додавали 2М розчин метиламіну в метанолі (4мл, 8ммоль). Суміш піддавали препаративній ВЕРХ (20-50% CH₃CN/H₂O із вмістом 0,1% трифтороцтової кислоти). Найчистіші фракції об'єднували і ліофілізували з одержанням вказаної в заголовку сполуки (0,0209г) із 4,1% виходом.

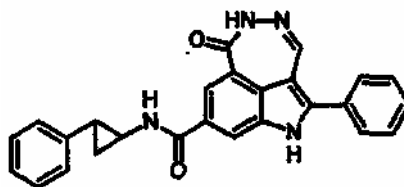
¹H ЯМР (d₆-ДМСО): δ 10,61 (с, 1H), 8,39 (д, 1H, J=1,0 Hz), 8,22 (д, 1H, J=1,0 Hz), 7,70-7,55(м, 5H), 7,07 (с, 1H), 4,41 (т, 2H, J=7,2 Hz), 3,92 (с, 3H),

2,80-2,60 (широкий, 2H), 2,43 (с, 3H), 1,95-1,75 (м, 2H).

РХМС: (M+H⁺) 391,2

НЗМС: C₂₂H₂₂N₄O₃:H: 391,1770. Знайдено: 391,1768.

Приклад 75: 6-оксо-2-феніл-N-((1,2-транс)-2-фенілциклопропіл)-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-карбоксамід

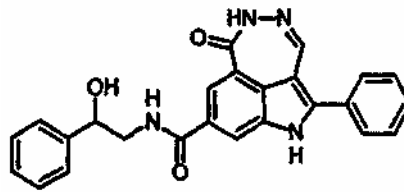


Одержання прикладу 75 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 49 (0,34г, 1ммоль), гідрохлориду ± (1,2-транс)-2-фенілциклопропіламіну (0,2г, 1,2ммоль), триетиламіну (0,28мл, 2ммоль) і O-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (0,46г, 1,2ммоль) в ДМСО (10мл) проводили аналогічно Прикладу 76. Препаративною ВЕРХ (20-100% CH₃CN/H₂O із вмістом 0,1% трифтороцтової кислоти), також аналогічним способом, одержували вказану в заголовку сполуку (0,0145г) із 3,5% виходом.

¹H ЯМР (d₆-ДМСО): δ 12,46 (с, 1H), 10,47 (с, 1H), 8,88 (д, 1H, J=4,4 Hz), 8,10 (д, 1H, J=1,4 Hz), 8,02 (д, 1H, J=1,4 Hz), 7,75-7,66(м, 2H), 7,64-7,53 (м, 3H), 7,51 (с, 1H), 7,32-7,25 (м, 2H), 7,23-7,10 (м, 3H), 3,08 (м, 1H), 2,11 (м, 1H), 1,41 (м, 1H), 1,23 (м, 1H).

РХМС: (M+H⁺) 421,1.

Приклад 76: N-(2-гідрокси-2-фенілетил)-6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-карбоксамід

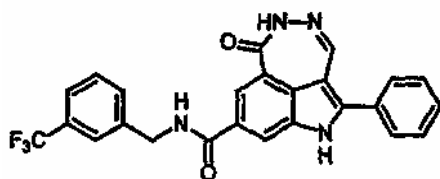


До розчину вказаної в заголовку сполуки Прикладу 49 (0,105г, 0,306ммоль) в ДМСО (2мл) додавали триетиламін (0,085мл, 0,612ммоль) і O-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфат (0,232г, 0,612ммоль). Через приблизно 5хв., додавали 2-аміно-1-фенілетанол (0,084г, 0,612ммоль), і суміш перемішували протягом ночі. Суміш піддавали препаративній ВЕРХ (20-100% CH₃CN/H₂O із вмістом 0,1% трифтороцтової кислоти), і найчистіші фракції об'єднували і ліофілізували з одержанням вказаної в заголовку сполуки (0,018г) у вигляді жовтого порошку із 14% виходом.

¹H ЯМР (d₆-ДМСО): δ 12,47 (с, 1H), 10,45 (с, 1H), 8,68 (т, 1H, J=4,5 Hz), 8,09 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,71 (д, 2H, J=6,8 Hz), 7,51-7,62 (м, 4H), 7,24-7,41 (м, 5H), 4,80-4,84 (м, 1H), 3,46-3,54 (м, 2H).

НЗМС розрах. для C₂₅H₂₁N₄O₃ 425,1614 (M+H), знайдено 425,1633.

Приклад 77: 6-оксо-2-феніл-N-[3-трифторметилбензил]-5,6-дигідро-1H[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-карбоксамід

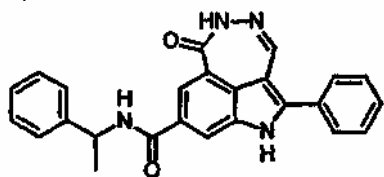


Одержання прикладу 77 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 49 (0,1г, 0,291ммоль), 3-(трифторметил)бензиламіну (0,102г, 0,582ммоль), триетиламіну (0,081мл, 0,582ммоль), і О-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (0,221г, 0,582ммоль) в ДМСО (2мл) проводили аналогічно Прикладу 76. Препаративною ВЕРХ (20-100% CH₃CN/H₂O із вмістом 0,1% трифтороцтової кислоти), також аналогічним способом, одержували вказану в заголовку сполуку (0,024г) у вигляді жовтого порошку із 18% виходом.

¹H ЯМР (d₆-ДМСО): δ 12,49 (с, 1H), 10,48 (с, 1H), 9,33 (т, 1H, J=6,0 Hz), 8,14 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,52-7,72 (м, 10H), 4,58 (д, 3H, J=5,7 Hz).

НЗМС розрах. для C₂₅H₁₈N₄O₂F₃ 463,1382 (M+H), знайдено 463,1391.

Приклад 78: 6-оксо-2-феніл-N-(1-фенілетил)-5,6-дигідро-1H[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-карбоксамід

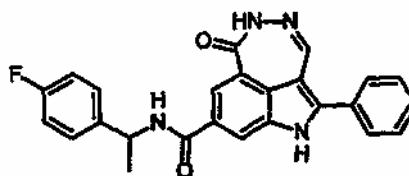


Одержання прикладу 78 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 49 (0,103г, 0,3ммоль), 1-фенілетиламіну (0,0727г, 0,6ммоль), триетиламіну (0,084мл, 0,6ммоль), і О-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (0,228г, 0,6ммоль) в ДМСО (2мл) проводили аналогічно Прикладу 76. Препаративною ВЕРХ (20-100% CH₃CN/H₂O із вмістом 0,1% трифтороцтової кислоти), також аналогічним способом, одержували вказану в заголовку сполуку (0,0081г) у вигляді жовтого порошку із 6,6% виходом.

¹H ЯМР (d₆-ДМСО): δ 12,44 (с, 1H), 10,46 (с, 1H), 9,03 (д, 1H, J=7,9 Hz), 8,14 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,71 (д, 2H, J=7,2 Hz), 7,51-7,62 (м, 4H), 7,41 (д, 2H, J=7,6 Hz), 7,32 (т, 2H, J=7,6 Hz), 7,22 (т, 1H, J=7,2 Hz), 5,16-5,25 (м, 1H), 1,51 (д, 3H, J=6,8 Hz).

НЗМС розрах. для C₂₅H₂₁N₄O₂ 409,1665 (M+H), знайдено 409,1679.

Приклад 79: N-[1-(4-фторфеніл)етил]-6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-карбоксамід

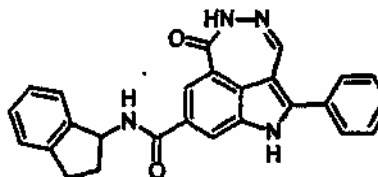


Одержання прикладу 79 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 49 (0,0979г, 0,285ммоль), 1-(4-фторфеніл)етиламіну (0,0793г, 0,57ммоль), триетиламіну (0,079мл, 0,57ммоль) і О-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (0,217г, 0,57ммоль) в ДМСО (2мл) проводили аналогічно Прикладу 76. Препаративною ВЕРХ (20-100% CH₃CN/H₂O із вмістом 0,1% трифтороцтової кислоти), також аналогічним способом, одержували вказану в заголовку сполуку (0,0043г) у вигляді жовтого порошку із 3,5% виходом.

¹H ЯМР (d₆-ДМСО): δ 12,44 (с, 1H), 10,47 (с, 1H), 9,03 (д, 1H, J=7,9 Hz), 8,13 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,71 (д, 2H, J=6,8 Hz), 7,51-7,62 (м, 4H), 7,42-7,47 (м, 2H), 7,12-7,18 (м, 2H), 5,15-5,24 (м, 1H), 1,50 (д, 3H, J=7,2 Hz).

НЗМС розрах. для C₂₅H₂₀N₄O₂F 427,1570 (M+H), знайдено 427,1584.

Приклад 80: N-(2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)-6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-карбоксамід

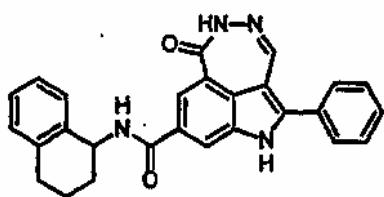


Одержання прикладу 80 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 49 (0,1г, 0,291ммоль), 2,3-дигідро-1H-інден-1-іламіну (0,0775г, 0,582ммоль), триетиламіну (0,081мл, 0,582ммоль) і О-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (0,221г, 0,582ммоль) в ДМСО (2мл) проводили аналогічно Прикладу 76. Препаративною ВЕРХ (20-100% CH₃CN/H₂O із вмістом 0,1% трифтороцтової кислоти), також аналогічним способом, одержували вказану в заголовку сполуку (0,0045г) у вигляді жовтого порошку із 3,7% виходом.

¹H ЯМР (d₆-ДМСО): δ 12,45 (с, 1H), 10,45 (с, 1H), 9,01 (д, 1H, J=8,3 Hz), 8,15 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,71 (д, 2H, J=6,8 Hz), 7,51-7,62 (м, 4H), 7,18-7,28 (м, 4H), 5,56-5,64 (м, 1H), 2,79-3,06 (м, 2H), 1,98-2,46 (м, 2H).

НЗМС розрах. для C₂₅H₂₀N₄O₂F 427,1570 (M+H), знайдено 427,1584.

Приклад 81: 6-оксо-2-феніл-N-(1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл)-5,6-дигідро-1H[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-карбоксамід



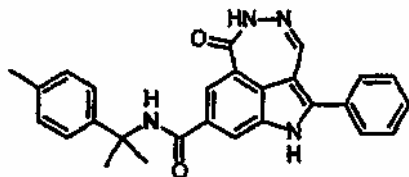
v

Одержання прикладу 81 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 49 (0,103г, 0,3ммоль), 1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іламіну (0,0883г, 0,6ммоль), триетиламіну (0,084мл, 0,6ммоль) і O-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (0,228г, 0,6ммоль) в ДМСО (2мл) проводили аналогічно Прикладу 76. Препаративною ВЕРХ (20-100% CH₃CN/H₂O із вмістом 0,1% трифтороцтової кислоти), також аналогічним способом, одержували вказану в заголовку сполуку (0,0136г) у вигляді жовтого порошку із 10% виходом.

¹H ЯМР (d₆-ДМСО): δ 12,44 (с, 1H), 10,44 (с, 1H), 9,01 (д, 1H, J=8,7 Hz), 8,15 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,71 (д, 2H, J=6,8 Hz), 7,51-7,62 (м, 4H), 7,10-7,23 (м, 4H), 5,23-5,30 (м, 1H), 2,75-2,81 (м, 2H), 1,96-2,01 (м, 2H), 1,74-1,90 (м, 2H).

НЗМС розрах. для C₂₇H₂₃N₄O₂ 435,1821 (M+H), знайдено 435,1810.

Приклад 82: N-N-метил-1-(4-метилфеніл)етил-1-6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-карбоксамід

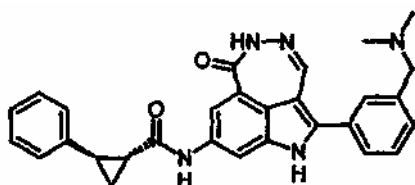


Одержання прикладу 82 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 49 (0,103г, 0,3ммоль), 1-метил 1-(4-метилфеніл)етиламіну (0,0895г, 0,6ммоль), триетиламіну (0,084мл, 0,6ммоль) і O-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (0,228г, 0,6ммоль) в ДМСО (2мл) проводили аналогічно Прикладу 76. Препаративною ВЕРХ (20-100% CH₃CN/H₂O із вмістом 0,1% трифтороцтової кислоти), також аналогічним способом, одержували вказану в заголовку сполуку (0,0304г) у вигляді жовтого порошку із 23% виходом.

¹H ЯМР (d₆-ДМСО): δ 12,41 (с, 1H), 10,45 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,70 (д, 2H, J=6,80 Hz), 7,51-7,62 (м, 4H), 7,26 (д, 2H, J=8,3 Hz), 7,08 (д, 2H, J=7,9 Hz), 2,25 (с, 3H), 1,67 (с, 6H).

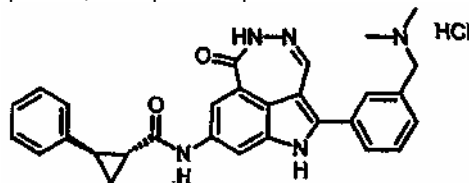
НЗМС розрах. для C₂₇H₂₅N₄O₂ 437,1978 (M+H), знайдено 437,1987.

Приклад 83a: [2-(3-диметиламінометил-феніл)6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-амід (1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбонової кислоти



Одержання прикладу 83a з Проміжної сполуки 73(d) Прикладу 73 (0,11г, 0,33ммоль), (1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбонової кислоти (0,08г, 0,5ммоль), триетиламіну (0,183мл, 1,32ммоль), O-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (0,188г, 0,5ммоль) і N,N-диметилформаміду (0,2 M, 1,7мл) проводили аналогічно Прикладу 11. Хроматографією на силікагелі (90:10 до 80:20 CH₂Cl₂/2M аміак в ізопропіловому спирті) одержували вказану в заголовку сполуку (0,12г) у вигляді жовтого порошку із 76% виходом.

Приклад 83b: HCl сіль [2-(3-диметиламінометил-феніл-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-амід (1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбонової кислоти

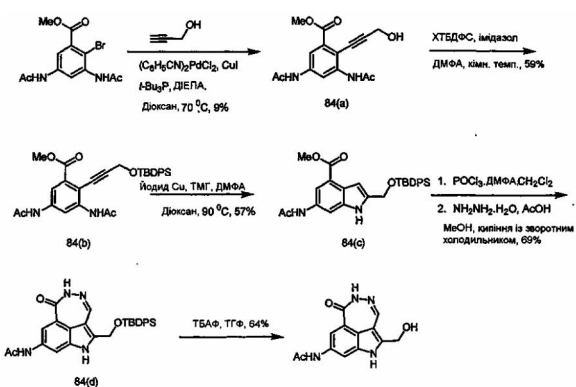


Вказану в заголовку сполуку Прикладу 83a (0,075г, 0,16ммоль) в дихлорметані (1,0мл) оброблювали 4M HCl в діоксані (0,043мл, 0,17ммоль). Після концентрування до одержання сухого залишку, вказану в заголовку сполуку (0,08г) одержували у кількісному виході.

¹H-ЯМР (d₆-ДМСО): δ 12,19 (с, 1H), 10,48 (с, 1H), 10,44 (с, 1H), 10,02 (ш, 1H), 8,20 (д, 1H, J=1,5 Hz), 7,84 (с, 1H), 7,76 (д, 1H, J=7,4 Hz), 7,71-7,59 (м, 4H), 7,34-7,17 (м, 5H), 4,38 (д, 1H, J=5,0 Hz), 2,78 (д, 6H, J=4,6 Hz), 2,45-2,37 (м, 1H), 2,14-2,07 (м, 1H), 1,56-1,47 (м, 1H), 1,42-1,35 (м, 1H).

НЗМС: (M+H⁺) Розрах. для C₂₉H₂₈N₅O₂, 478,2243, знайдено 478,2261.

Приклад 84: N-(2-гідроксиметил-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-ацетамід



Стадія 1. Одержання метилового естеру 3,5-біс-ацетиламіно-2-(3-гідрокси-проп-1-ініл)-бензойної кислоти 84(a)

Проміжну сполуку 6(b) (10г, 30,4ммоль) Прикладу 6 і пропалгіловий спирт вступали в реакцію способом, аналогічним описаному в стадії 1 Прикладу 73. Проміжну сполуку 84(a) (0,85г)

115 одержували із 9% виходом.

^1H -ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 10,29 (с, 1H), 9,11 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 5,34 (т, 1H, $J=5,84\text{ Hz}$), 4,38 (д, 2H, $J=5,84\text{ Hz}$), 3,83 (с, 3H), 2,13 (с, 3H), 2,05 (с, 3H).

Стадія 2. Одержання метилового естеру 3,5-біс-ацетиламіно-2-[3-(трет-бутил-дифеніл-силанілокси)-проп-1-ініл]-бензойної кислоти 84(b)

Хлор-трет-бутил-дифеніл-силан (1,3г, 2ммоль), імідазол (0,54г, 7,9ммоль) і Проміжну сполуку 84(a) (0,48г, 1,6ммоль) перемішували в N,N-диметилформаміді (0,2М, 15мл) 0,5 годин при 22°C. Метанол додавали, леткі речовини видаляли у вакуумі і додавали етилацетат (50мл). Органічну фазу промивали 1N водним HCl, розчином солі, сушили над MgSO_4 , фільтрували і леткі речовини видаляли у вакуумі. Хроматографією на силікагелі (80:20 етилацетат/гексан) одержували Проміжну сполуку 84(b) (0,5г) із 59% виходом.

^1H -ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 10,31 (с, 1H), 9,18 (с, 1H), 8,25 (д, 1H, $J=1,8\text{ Hz}$), 8,00 (д, 1H, $J=1,8\text{ Hz}$), 7,74-7,68 (м, 4H), 7,50-7,41 (м, 6H), 4,67 (с, 2H), 3,81 (с, 3H), 2,05 (с, 6H), 1,01 (с, 9H).

РХМС: ($\text{M}-\text{H}^+$) 541,1

Стадія 3. Одержання метилового естеру 6-ацетиламіно-2-(трет-бутил-дифеніл-силанілоксиметил)-1H-індол-4-карбонової кислоти 84(c)

Способом, аналогічним способу у стадії 5 Прикладу 5, після реакції з Проміжною сполукою 84(b) (0,46г, 0,84ммоль) одержували Проміжну сполуку 84(c) (0,24г) із 57% виходом.

^1H -ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 11,36 (с, 1H), 10,04 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,78 (д, 1H, $J=1,5\text{ Hz}$), 7,74-7,66 (м, 4H), 7,50-7,41 (м, 6H), 6,72 (с, 1H), 4,85 (с, 2H), 3,87 (с, 3H), 2,06 (с, 3H), 1,03 (с, 9H).

РХМС: ($\text{M}-\text{H}^+$) 499,1

Стадія 4. Одержання N-[2-(трет-бутил-дифеніл-силанілоксиметил)-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл]-ацетамід 84(d)

Способом, подібним стадіям 4 і 5 Прикладу 3, Проміжну сполуку 84(c) (0,2г, 0,4ммоль) формілювали і циклізували з одержанням Проміжної сполуки 84(d) (0,14г) із 69% виходом.

РХМС: ($\text{M}-\text{H}^+$) 509,1.

Стадія 5. Одержання вказаної в заголовку сполуки: N-(2-гідроксиметил-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-ацетамід

До розчину Проміжної сполуки 84(d) (0,085г, 0,17ммоль) в тетрагідрофурані (0,1М, 1,6мл) додавали 1М розчин тетра-бутиламонійфториду в тетрагідрофурані (0,184мл, 0,18ммоль).

Суміш перемішували при 22°C 2 години, і жовту тверду речовину збирали шляхом фільтрації і промивали метанолом (5,0мл) і діетиловим етером (5,0мл) з одержанням вказаної в заголовку сполуки (0,029г) із 64% виходом.

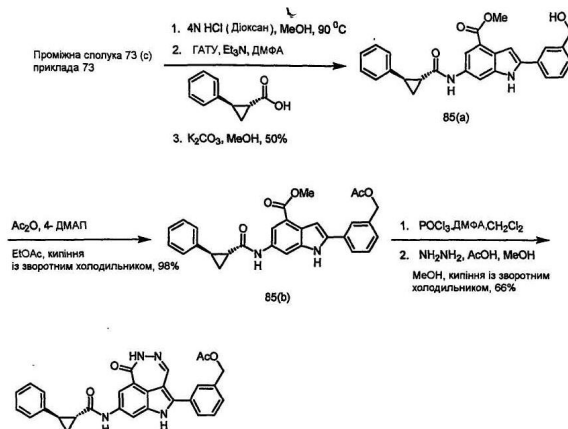
^1H -ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 11,74 (с, 1H), 10,17 (с, 1H), 10,02 (с, 1H), 8,04 (д, 1H, $J=1,3\text{ Hz}$), 7,54 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 5,47 (дд, 1H, $J=5,5, 5,5\text{ Hz}$), 4,68 (д, 2H, $J=5,4\text{ Hz}$).

РХМС: ($\text{M}-\text{H}^+$) 273,1.

НЗМС: ($\text{M}+\text{H}^+$) Розрах. для $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}_3$, 273,1001, знайдено 273,0988.

Приклад 85: оцтової кислоти 3-(6-оксо-8-[(1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбоніл]-аміно]-

5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-2-іл)-бензиловий естер



Стадія 1. Одержання метилового естеру 2-(3-гідроксиметил-феніл)-6-[(1R,2R)-(2-феніл-циклопропанкарбоніл)-аміно]-1H-індол-4-карбонової кислоти 85(a)

Проміжну сполуку 73(c) з Прикладу 73 (1,8г, 5ммоль) розчиняли в метанолі (22мл). 4M HCl в діоксані (22мл, 75ммоль) повільно додавали, і розчин нагрівали при 90°C 1 годину. Після охолодження до 22°C, леткі речовини видаляли у вакуумі з одержанням метилового естеру 6-аміно-2-(3-гідроксиметил-феніл)-1H-індол-4-карбонової кислоти, який потім об'єднували з (1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбонною кислотою (2г, 12,5ммоль), триетиламіном (3,5мл, 25ммоль) і G-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (4,7г, 12,5ммоль) в N,N-диметилформаміді (0,2М, 25мл) і перемішували при 22°C 12 годин. Леткі речовини видаляли у вакуумі і неочищену суміш, розчинену в метанолі (25мл, 0,2М), оброблювали K_2CO_3 (1,38г, 10ммоль) 1 годину при 22°C. Надлишок K_2CO_3 видаляли шляхом фільтрації, і оцтову кислоту (2 краплі) додавали до фільтрату. Після випарювання фільтрату, залишок піддавали хроматографії на силікагелі (90:10 до 100:0 етилацетат/гексан) внаслідок чого одержали Проміжну сполуку 85(a) (1,1г, 2,5ммоль) із 50% виходом.

^1H -ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 11,83 (с, 1H), 10,41 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,75 (д, 1H, $J=7,9\text{ Hz}$), 7,43 (дд, 1H, $J=7,7, 7,5\text{ Hz}$), 7,35-7,17 (м, 7H), 5,30 (дд, 1H, $J=5,8, 5,6\text{ Hz}$), 4,59 (д, 2H, $J=5,4\text{ Hz}$), 2,45-2,36 (м, 1H), 2,14-2,07 (м, 1H), 1,58-1,47 (м, 1H), 1,42-1,34 (м, 1H).

НЗМС: ($\text{M}+\text{H}^+$) Розрах. для $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4$, 441,1828, знайдено 441,1814.

Стадія 2. Одержання метилового естеру 2-(3-ацетоксиметил-феніл)-6-[(1R,2R)-(2-феніл-циклопропанкарбоніл)-аміно]-1H-індол-4-карбонової кислоти 85(b)

До суспензії Проміжної сполуки 85(a) (1,1г, 2,3ммоль) в етилацетаті (22мл, 0,1М) додавали 4-(диметиламіно)-піридин (0,28г, 2,3ммоль) і ангідрид оцтової кислоти (0,47г, 4,6ммоль). Суміш перемішували при 22°C 1 год., і леткі речовини

видаляли у вакуумі. Хроматографією на силікагелі (70:30 до 100:0 етилацетат/гексани) одержували Проміжну сполуку 85(b) (1,1г, 2,3ммоль) у кількісному виході.

^1H -ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 11,85 (с, 1H), 10,43 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,92-7,81 (м, 3H), 7,49 (дд, 1H, $J=7,7, 7,6$ Hz), 7,37-7,13 (м, 7H), 5,15 (с, 2H), 3,92 (с, 3H), 2,45-2,36 (м, 1H), 2,14-2,07 (м, 1H), 1,58-1,47 (м, 1H), 1,42-1,34 (м, 1H).

НЗМС: ($M+H^+$) Розрах. для $C_{29}H_{27}N_2O_5$, 483,1920, знайдено 483,1945.

Стадія 3. Одержання вказаної в заголовку сполуки: оцтової кислоти 3-{6-оксо-8-[(1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбоніл]-аміно}-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-2-іл}-бензилового естеру

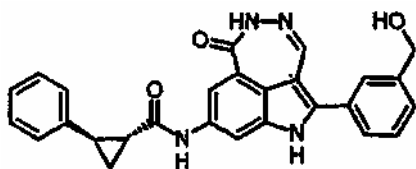
Способом, подібним стадіям 4 і 5 Прикладу 3, Проміжну сполуку 85(b) (0,75г, 1,56ммоль) формілювали і циклізували. Очищенням хроматографією на силікагелі (40:60 до 100:0 етилацетат/гексани) одержували вказану в заголовку сполуку (0,505г, 1,03ммоль) у вигляді жовтого порошку із 66% виходом.

^1H -ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,13 (с, 1H), 10,44 (с, 1H), 10,39 (с, 1H), 8,16 (д, 1H, $J=1,5$ Hz), 7,68-7,45 (м, 6H), 7,34-7,17 (м, 5H), 5,18 (с, 2H), 2,50-2,34 (м, 1H), 2,14-2,07 (м, 4H), 1,58-1,47 (м, 1H), 1,43-1,35 (м, 1H).

НЗМС: ($M+H^+$) Розрах. для $C_{29}H_{25}N_4O_4$, 493,1876, знайдено 493,1882.

Аналітичний аналіз розрахований для $C_{29}H_{24}N_4O_4 \cdot 0,4 H_2O$: С, 69,70; Н, 5,00; N, 11,21. Знайдено: С, 69,71; Н, 5,03; N, 11,33.

Приклад 86: [2-(3-гідроксиметил-феніл)-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл]-амід (1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбонінової кислоти



Вказану в заголовку сполуку Прикладу 85 (0,288г, 0,58ммоль) і K_2CO_3 (0,161г, 1,17ммоль) перемішували в метанолі (0,2М, 1,7мл) і тетрагідрофурані (0,2М, 1,7мл) 1,5 години при 22°C.

Потім розчин фільтрували і окислювали двома краплями холодної оцтової кислоти, леткі речовини видаляли у вакуумі. Хроматографією на силікагелі (40:60 до 0:100 гексан/етилацетат) одержували вказану в заголовку сполуку (0,26г) у вигляді жовтого порошку із 95% виходом.

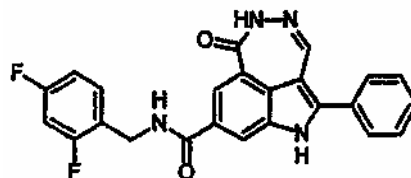
^1H -ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,11 (с, 1H), 10,43 (с, 1H), 10,36 (с, 1H), 8,15 (д, 1H, $J=1,0$ Hz), 7,64 (д, 1H, $J=1,0$ Hz), 7,61 (с, 1H), 7,55-7,17 (м, 9H), 5,35 (дд, 1H, $J=5,8, 5,6$ Hz), 4,60 (д, 2H, $J=5,6$ Hz), 2,45-2,36 (м, 1H), 2,14-2,07 (м, 1H), 1,58-1,47 (м, 1H), 1,42-1,34 (м, 1H).

РХМС: ($M+H^+$) 449,1.

Аналітичний аналіз розрахований для $C_{27}H_{22}N_4O_3 \cdot 0,1 CH_2Cl_2 \cdot 0,1 C_2H_5O_2CCH_3$: С, 70,61;

Н, 4,96; N, 11,98. Знайдено: С, 70,01; Н, 4,95; N, 11,95.

Приклад 87: N-(2,4-дифторбензил)-6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-карбоксамід



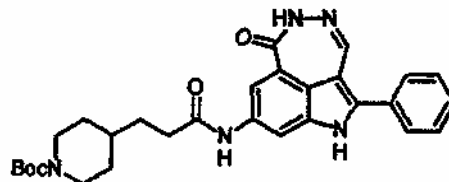
Одержання прикладу 87 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 49 (0,102г, 0,297ммоль), 2,4-дифторбензиламіну (0,085г, 0,594ммоль), триетиламіну (0,083мл, 0,594ммоль) і

O-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (0,226г, 0,594ммоль) в ДМСО (2мл) проводили аналогічно Прикладу 76. Препаративно ВЕРХ (20-100% CH_3CN/H_2O із вмістом 0,1% трифтороцтової кислоти), також аналогічним способом, одержували вказану в заголовку сполуку (0,0044г) у вигляді жовтого порошку із 3,4% виходом.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,48 (с, 1H), 10,48 (с, 1H), 9,20 (т, 1H, $J=5,5$ Hz), 8,13 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,71 (д, 2H, $J=7,2$ Hz), 7,52-7,62 (м, 4H), 7,40-7,47 (м, 1H), 7,16-7,25 (м, 1H), 7,03-7,10 (м, 1H), 4,49 (д, 2H, $J=5,3$ Hz).

НЗМС розрах. для $C_{24}H_{17}N_4O_2F_2$ 431,1320 ($M+H$), знайдено 431,1324.

Приклад 88: трет-бутиловий естер 4-[2-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)карбамоіл]-етил]-піперидин-1-карбонової кислоти

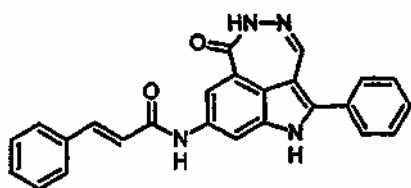


Одержання прикладу 88 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 7 (гідрохлориду) (44мг, 0,141ммоль), трет-бутилового естеру 4-(2-карбокси-етил)-піперидин-1-карбонової кислоти (43мг, 0,169ммоль), триетиламіну (0,059мл, 0,423ммоль) і O-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (64мг, 0,169ммоль) в CH_2Cl_2 (0,4мл) і N,N-диметилформаміді (0,4мл) проводили аналогічно Прикладу 11. Хроматографією на силікагелі (елюючи сумішшю 8:5:2 CH_2Cl_2 :гексан:метанол), також аналогічним способом, одержували вказану в заголовку сполуку (62мг, 0,120ммоль) у вигляді жовтого порошку із 85% виходом.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,15 (с, 1H), 10,37 (с, 1H), 10,06 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,70-7,46 (м, 7H), 3,96-3,87 (м, 2H), 2,75-2,63 (м, 2H), 2,42-2,34 (м, 2H), 1,72-1,55 (м, 5H), 1,40 (с, 9H), 1,06-0,98 (м, 2H).

РХМС: ($M+H^+$) 416,3, ($M+Na^+$) 538,3.

Приклад 89: (E)-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-3-феніл-акриламід



Одержання прикладу 89 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 7 (гідрохлориду) (40мг, 0,128ммоль), (E)-3-феніл-акрилової кислоти (23мг, 0,154ммоль), триетиламіну (0,054мл, 0,384ммоль), і O-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (59мг, 0,154ммоль) в CH_2Cl_2 (0,4мл) і N,N-диметилформамід (0,4мл) проводили аналогічно Прикладу 11. Хроматографією на силікагелі (елюючи сумішшю 2:1 гексан:ацетон), також аналогічним способом, після останнього розтирання з метанолом одержували вказану в заголовку сполуку (47мг, 0,116ммоль) у вигляді жовтого порошку із 90% виходом.

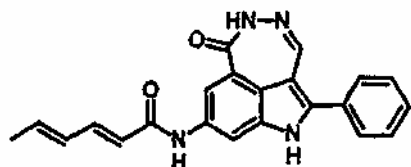
^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,14 (с, 1H), 10,43 (с, 1H), 10,40 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,71-7,40 (м, 13H), 6,87 (д, 1H, $J=16,2$ Hz).

РХМС: ($\text{M}+\text{H}^+$) 407,1, ($\text{M}+\text{Na}^+$) 429,0, ($\text{M}-\text{H}^-$) 405,2.

Аналітичний аналіз розрахований для $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 2,7 \text{ H}_2\text{O}$: С, 65,98; Н, 5,18; N, 12,31.

Знайдено: С, 65,62; Н, 4,63; N, 12,10.

Приклад 90: (2E,4E)-гекса-2,4-дієнної кислоти (6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-амід

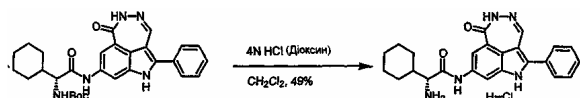


Одержання прикладу 90 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 7 (гідрохлориду) (41мг, 0,131ммоль), (2E,4E)-гекса-2,4-дієнної кислоти (18мг, 0,157ммоль), триетиламіну (0,055мл, 0,393ммоль) і O-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (60мг, 0,157ммоль) в CH_2Cl_2 (0,4мл) і N,N-диметилформаміді (0,4мл) проводили аналогічно Прикладу 11. Хроматографією на силікагелі (елюючи 2:1 гексан:ацетон), також аналогічним способом, після останнього розтирання з метанолом одержували вказану в заголовку сполуку (8мг, 0,022ммоль) у вигляді жовтого порошку із 16% виходом.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,13 (с, 1H), 10,38 (с, 1H), 10,21 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,71-7,48 (м, 7H), 7,15 (м, 1H), 6,38-6,07 (м, 3H), 1,84 (д, 3H, $J=5,8$ Hz).

РХМС: ($\text{M}+\text{H}^+$) 371,1, ($\text{M}+\text{Na}^+$) 393,0.

Приклад 91: (2R)-2-аміно-2-циклогексил-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-ацетамід (гідрохлорид)



Вказану в заголовку сполуку Прикладу 59 (210мг, 0,41ммоль) оброблювали 4M HCl в діоксані і залишали перемішуватись щільно закритою у вигляді суспензії на приблизно 4 години, після чого леткі компоненти випарювали і діетиловий етер додавали і випарювали декілька разів. Одержані тверді речовини розчиняли в метанолі, осаджували діетиловим етером, збирали з одержанням вказаної в заголовку сполуки (161мг, 0,36ммоль) у вигляді жовтого порошку із 87% виходом.

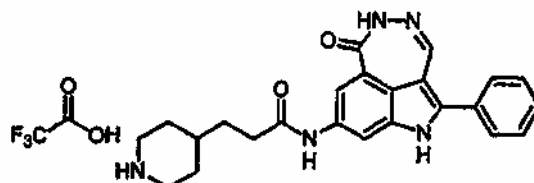
^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,27 (с, 1H), 10,83 (с, 1H), 10,44 (с, 1H), 8,36 (ш с, 2H), 8,13 (с, 1H), 7,78-7,64 (м, 3H), 7,63-7,48 (м, 4H), 3,81 (ш с, 1H), 1,91-1,58 (м, 6H), 1,31-1,00 (м, 5H).

РХМС: ($\text{M}+\text{H}^+$) 416,1, ($\text{M}+\text{Na}^+$) 438,2.

Аналітичний аналіз розрахований для $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 1,5 \text{ HCl} \cdot 2,0 \text{ H}_2\text{O}$: С, 56,94; Н, 6,07; N, 13,84.

Знайдено: С, 57,20; Н, 6,01; N, 13,57.

Приклад 92: N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-3-піперидин-4-іл-пропіонамід; сполука із трифтороцтовою кислотою



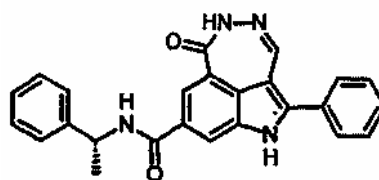
Одержання прикладу 92 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 88 (52мг, 0,101ммоль) і 45% ТФО в CH_2Cl_2 (1мл) проводили аналогічно Прикладу 20. Виділенням, також аналогічним способом, одержували вказану в заголовку сполуку (50мг, 0,084ммоль) у вигляді жовтого порошку із 82% виходом.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,07 (с, 1H), 10,38 (с, 1H), 10,09 (с, 1H), 8,45 (ш с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,70-7,44 (м, 7H), 3,31-3,20 (м, 2H, частково закритий), 2,93-2,76 (м, 2H), 2,41-2,31 (м, 2H), 1,91-1,76 (м, 2H), 1,64-1,49 (м, 3H), 1,38-1,19 (м, 2H).

Аналітичний аналіз розрахований для $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 1,5 \text{ TFO} \cdot 0,8 \text{ H}_2\text{O}$: С, 53,64; Н, 4,75; N, 11,58.

Знайдено: С, 53,59; Н, 4,74; N, 11,55.

Приклад 93: 6-оксо-2-феніл-N-[(1R)-1-фенілетил]-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-карбоксамід



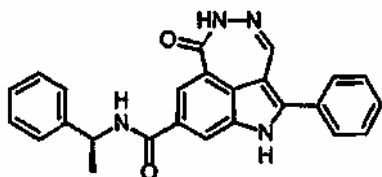
Одержання прикладу 93 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 49 (0,105г, 0,306ммоль), (1H)-1-фенілетиламіну (0,0742г, 0,612ммоль), триетиламіну (0,085мл, 0,612ммоль) і O-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (0,233г, 0,612ммоль) в ДМСО (2мл) проводили аналогічно

Прикладу 76. Препаративною ВЕРХ (20-100% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ із вмістом 0,1% трифтороцтової кислоти), також аналогічним способом, одержували вказану в заголовку сполуку (0,0235г) у вигляді жовтого порошку із 19% виходом.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,44 (с, 1H), 10,46 (с, 1H), 9,03 (д, 1H, $J=7,9$ Hz), 8,14 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,70 (д, 2H, $J=6,8$ Hz), 7,51-7,62 (м, 4H), 7,42 (д, 2H, $J=7,2$ Hz), 7,30-7,36 (м, 2H), 7,20-7,24 (м, 1H), 5,16-5,25 (м, 1H), 1,50 (д, 3H, $J=7,2$ Hz).

НЗМС розрах. для $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_2$ 409,1665 (M+H), знайдено 409,1666.

Приклад 94: 6-оксо-2-феніл-N-[(1S)-1-фенілетил]-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-карбоксамід

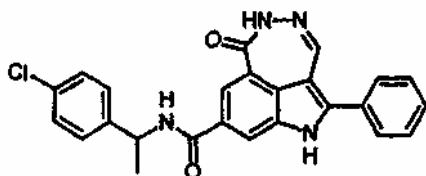


Одержання прикладу 94 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 49 (0,0976г, 0,284ммоль), (1S)-1-фенілетиламіну (0,0688г, 0,568ммоль), триетиламіну (0,079мл, 0,568ммоль) і O-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (0,216г, 0,568ммоль) в ДМСО (2мл) проводили аналогічно Прикладу 76. Препаративною ВЕРХ (20-100% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ із вмістом 0,1% трифтороцтової кислоти), також аналогічним способом, одержували вказану в заголовку сполуку (0,0197г) у вигляді жовтого порошку із 17% виходом.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,44 (с, 1H), 10,46 (с, 1H), 9,04 (д, 1H, $J=7,9$ Hz), 8,14 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,70 (д, 2H, $J=8,3$ Hz), 7,51-7,62 (м, 4H), 7,42 (д, 2H, $J=7,2$ Hz), 7,30-7,36 (м, 2H), 7,20-7,24 (м, 1H), 5,16-5,25 (м, 1H), 1,50 (д, 3H, $J=7,2$ Hz).

НЗМС розрах. для $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_2$ 409,1665 (M+H), знайдено 409,1666.

Приклад 95: N-[1-(4-хлорфеніл)етил]-6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-карбоксамід



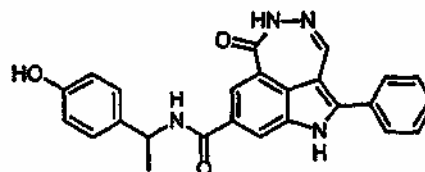
Одержання прикладу 95 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 49 (0,104г, 0,303ммоль), 1-(4-хлорфеніл)етиламіну (0,0943г, 0,606ммоль), триетиламіну (0,084мл, 0,606ммоль) і O-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (0,23г, 0,606ммоль) в ДМСО (2мл) проводили аналогічно Прикладу 76. Препаративною ВЕРХ (20-100% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ із вмістом 0,1% трифтороцтової кислоти), також аналогічним способом, одержували вказану в заголовку сполуку (0,0025г) у вигляді жовтого порошку із 1,9% виходом.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,45 (с, 1H), 10,47 (с, 1H), 9,06 (д, 1H, $J=7,9$ Hz), 8,14 (с, 1H), 8,03 (с, 1H),

7,70 (д, 2H, $J=7,9$ Hz), 7,51-7,62 (м, 4H), 7,38-7,44 (м, 4H), 5,13-5,22 (м, 1H), 1,49 (д, 3H, $J=7,2$ Hz).

НЗМС розрах. для $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2\text{Cl}$ 443,1275 (M+H), знайдено 443,1265.

Приклад 96: N-[1-(4-гідроксифеніл)етил]-6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-карбоксамід

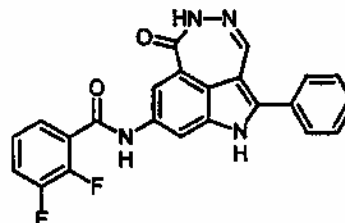


Одержання прикладу 96 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 49 (0,104г, 0,303ммоль), 1-(4-гідроксифеніл)етиламіну (0,0831г, 0,606ммоль), триетиламіну (0,084мл, 0,606ммоль) і O-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (0,23г, 0,606ммоль) в ДМСО (2мл) проводили аналогічно Прикладу 76. Препаративною ВЕРХ (20-100% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ із вмістом 0,1% трифтороцтової кислоти), також аналогічним способом, одержували вказану в заголовку сполуку (0,0205г) у вигляді жовтого порошку із 16% виходом.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,42 (с, 1H), 10,45 (с, 1H), 9,21 (ш с, 1H), 8,91 (д, 1H, $J=8,3$ Hz), 8,11 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,70 (д, 2H, $J=6,8$ Hz), 7,51-7,61 (м, 4H), 7,21 (д, 2H, $J=8,3$ Hz), 6,71 (д, 2H, $J=8,3$ Hz), 5,08-5,16 (м, 1H), 1,46 (д, 3H, $J=7,2$ Hz).

НЗМС розрах. для $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_3$ 425,1614 (M+H), знайдено 425,1626.

Приклад 97: 2,3-дифтор-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-бензамід

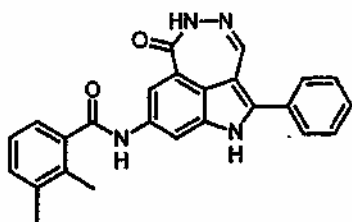


Одержання прикладу 97 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 7 (гідрохлориду) (40мг, 0,128ммоль), 2,3-дифтор-бензойної кислоти (24мг, 0,154ммоль), триетиламіну (0,054мл, 0,384ммоль) і O-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (59мг, 0,154ммоль) в CH_2Cl_2 (0,4мл) і N,N-диметилформаміді (0,4мл) проводили аналогічно Прикладу 11. Хроматографією на силікагелі (елюючи 2:1 гексан:ацетон із збільшенням до 1:1 гексан:ацетон), також аналогічним способом, одержували вказану в заголовку сполуку (24мг, 0,058ммоль) у вигляді жовтого порошку із 45% виходом.

^1H ЯМР (D_6 -ДМСО): δ 12,20 (с, 1H), 10,72 (с, 1H), 10,42 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,72-7,45 (м, 8H), 7,37 (м, 1H).

РХМС: (M+H⁺) 417,0, (M+Na⁺) 439,1.

Приклад 98: 2,3-диметил-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-бензамід

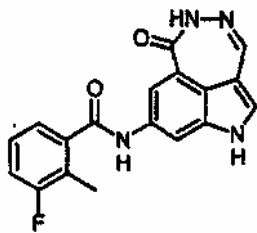


Одержання прикладу 98 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 7 (гідрохлориду) (42мг, 0,134ммоль), 2,3-диметил-бензойної кислоти (24мг, 0,161ммоль), триетиламіну (0,056мл, 0,402ммоль) і O-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (61мг, 0,161ммоль) в CH₂Cl₂ (0,4мл) і N,N-диметилформаміді (0,4мл) проводили аналогічно Прикладу 11. Суміш перемішували у вигляді густої суспензії і додаткові 2,3-диметил-бензойну кислоту (12мг, 0,08ммоль) і O-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфат (30мг, 0,08ммоль) додавали через 48 годин для завершення реакції. Суміш фільтрували для збирання твердих речовин, які потім промивали метанолом. Після висушування твердих речовин в умовах високого вакууму, вказану в заголовку сполуку (32мг, 0,078ммоль) одержували у вигляді жовтого порошку із 58% виходом.

¹H ЯМР (d₆-DMCO): δ 12,14 (с, 1H), 10,47 (с, 1H), 10,39 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,86 (м, 1H), 7,72-7,66 (м, 2H), 7,63-7,49 (м, 4H), 7,33-7,25 (м, 2H), 7,21 (м, 1H), 2,31 (с, 3H), 2,29 (с, 3H).

РХМС: (M+H⁺) 409,1, (M+Na⁺) 431,1.

Приклад 99: 3-Фтор-2-метил-N-(6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-бензамід



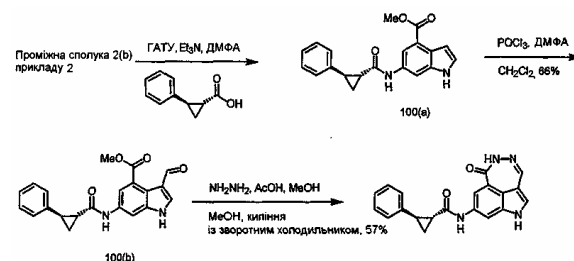
Одержання прикладу 99 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 2 (21мг, 0,105ммоль), 3-фтор-2-метил-бензойної кислоти (19мг, 0,126ммоль), триетиламіну (0,044мл, 0,315ммоль) і O-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (48мг, 0,126ммоль) в CH₂Cl₂ (0,2мл) і N,N-диметилформаміді (0,2мл) проводили аналогічно Прикладу 11. Суміш перемішували у вигляді густої суспензії і додаткову 3-фтор-2-метил-бензойну кислоту (11мг, 0,07ммоль) і O-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфат (27мг, 0,07ммоль) додавали через 24 годин для завершення реакції. Очищенням, також аналогічним способом, за винятком того, що воно вимагало двох послідовних хроматографій на силікагелі, (обидві з елюентом 2:1 гексан:ацетон із збільшенням до 1:1

гексан:ацетон) одержували вказану в заголовку сполуку (14мг, 0,042ммоль) у вигляді жовтого порошку із 40% виходом.

¹H ЯМР (d₆-DMCO): δ 11,79 (с, 1H), 10,50 (с, 1H), 10,25 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,46-7,17 (м, 3H), 2,30 (с, 3H).

РХМС: (M+H⁺) 337,1, (M+Na⁺) 359,1.

Приклад 100: (6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-амід (1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбонової кислоти



Стадія 1. Одержання метилового естеру 6-[(1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбоніл)-аміно]-1H-індол-4-карбонової кислоти 100(a)

Одержання проміжної сполуки 100(a) з Проміжної сполуки 2(b) Прикладу 2 (111мг, 0,49ммоль), (1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбонової кислоти (119мг, 0,73ммоль), триетиламіну (0,273мл, 1,96ммоль) і O-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (278мг, 0,73ммоль) в CH₂Cl₂ (0,4мл) і N,N-диметилформаміді (0,4мл) проводили аналогічно Прикладу 11. Екстракцією етилацетатом і насиченим водним NaHCO₃ одержували неочищену Проміжну сполуку 100(a) (222мг) у вигляді золотаво-коричневої твердої речовини, яку застосовували без очищення.

Стадія 2. Одержання метилового естеру 3-форміл-6-[(1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбоніл)-аміно]-1H-індол-4-карбонової кислоти 100(b)

Проміжну сполуку 100(a) (214мг) розчиняли в CH₂Cl₂ (3мл) і N,N-диметилформаміді (0,2мл) і оброблювали реагентом Вільсмейера (0,147мл) способом, подібним описаному у Прикладі 3, Стадія 4. Після додавання одразу утворився осад, що зумовив утворення густої суспензії. Додавали додатково CH₂Cl₂ (5,0мл) і N,N-диметилформамід (0,2мл) для полегшення перемішування. Також додавали додатково реагент Вільсмейера (0,147мл). Через приблизно 10хв., додавали гексан, і тверді речовини залишали відстоятись. Після відціжування супернатанту, додавали додатковий гексан і розтирання повторювали, відділяючи порошок. До твердих речовин, які залишилися, додавали метанол (8мл), K₂CO₃ (750мг, 5,43ммоль) і H₂O (4мл), і суміш залишали перемішуватись. Через приблизно 30хв., етилацетатні і K₂CO₃/H₂O агрегати видаляли шляхом відфільтровування продукту в розчин. Розчинники потім конденсували, додатковий етилацетат додавали, і продукт піддавали екстракції з одержанням Проміжної сполуки 100(b) (117мг, 0,32ммоль) у вигляді коричнюватого

порошку приблизно із 66% об'єднаним неочищеним виходом із стадій 1 і 2.

Стадія 3. Одержання вказаної в заголовку сполуки: (6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-аміду (1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбонової кислоти

Проміжну сполуку 100(b) (105мг), оцтову кислоту (0,048мл, 0,84ммоль) і $\text{H}_2\text{NNH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,084мл, 1,74ммоль) в безводному метанолі (4,4мл) кип'ятили із зворотним холодильником способом, подібним описаному у Прикладі 3, Стадія 5. Неочищений продукт очищували на сілікагелі елюючи сумішшю 2:1, потім 1:1 гексан:ацетон з одержанням вказаної в заголовку сполуки (61мг, 0,17ммоль) із приблизно 57% виходом з останньої стадії.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 11,74 (с, 1H), 10,38 (с, 1H), 10,23 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,60-7,53 (м, 2H), 7,46 (с, 1H), 7,35-7,26 (м, 2H), 7,24-7,15 (м, 3H), 2,38 (м, 1H), 2,08 (м, 1H), 1,50 (м, 1H), 1,36 (м, 1H).

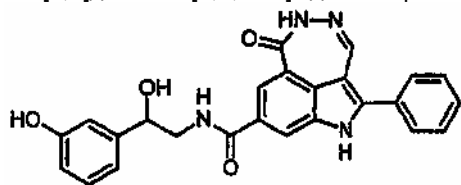
РХМС: ($\text{M}+\text{H}^+$) 345,2, ($\text{M}+\text{Na}^+$) 367,1.

Аналітичний аналіз розрахований для $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 0,6 \text{ H}_2\text{O} \cdot 0,1 \text{ метанол} \cdot 0,1 \text{ CH}_2\text{Cl}_2$: С, 66,13; Н, 4,89; N, 15,27. Знайдено: С, 66,19; Н, 5,03; N, 15,07.

Альтернативний спосіб одержання Прикладу 100.

Одержання прикладу 100 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 2 (3,0г, 12,7ммоль), (1R,2R)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти (2,36г, 14,6ммоль) (одержаної [як описано у A. Thurkauf, et al. (2000) J. Med. Chem. 43:3923-3932]), триетиламіну (8,8мл, 63,4ммоль) і О-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (5,3г, 14,5ммоль) в N,N-диметилформаміді (30,0мл, 0,4М) проводили аналогічно Прикладу 11. Хроматографією на сілікагелі (5:50:45 метанол/етилацетат/ CH_2Cl_2), також аналогічним способом, одержували вказану в заголовку сполуку (3,67г, 10,7ммоль) у вигляді жовтого порошку із виходом 84%.

Приклад 101: N-[2-гідрокси-2-(3-гідроксифеніл)етил]-6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-карбоксамід

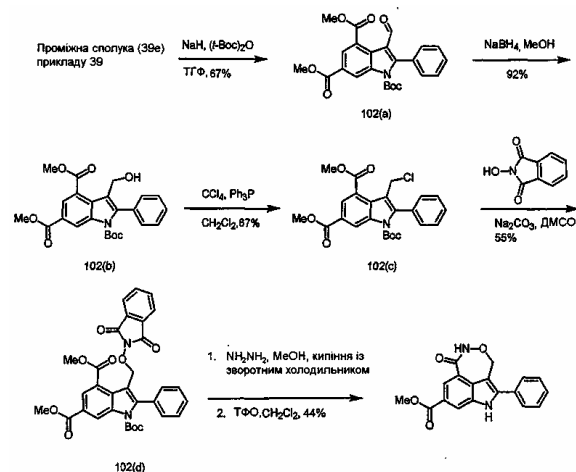


Одержання прикладу 101 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 49 (0,238г, 0,693ммоль), гідрохлориду 2-гідрокси-2-(3-гідроксифеніл)етиламіну (0,264г, 1,39ммоль), триетиламіну (0,29мл, 2,08ммоль) і О-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (0,528г, 1,39ммоль) в ДМСО (2мл) проводили аналогічно Прикладу 76. Препаративною ВЕРХ (20-100% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ із вмістом 0,1% трифтороцтової кислоти), також аналогічним способом, одержували вказану в заголовку сполуку (0,0414г) у вигляді жовтого порошку із 14% виходом.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,47 (с, 1H), 10,45 (с, 1H), 9,27 (ш с, 1H), 8,68 (т, 1H, $J=5,7 \text{ Hz}$), 8,10 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,71 (д, 2H, $J=7,2 \text{ Hz}$), 7,51-7,62 (м, 4H), 7,08-7,13 (м, 1H), 6,76-6,81 (м, 2H), 6,61-6,64 (м, 1H), 4,70-4,74 (м, 1H).

^3H МС розрах. для $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_4$ 441,1563 ($\text{M}+\text{H}$), знайдено 441,1543.

Приклад 102: метил-6-оксо-2-феніл-1,3,5,6-тетрагідро[1,2]оксазепіно[6,5,4-cd]індол-8-карбоксилат



Стадія 1. Одержання 1-трет-бутил-4,6-диметил-3-форміл-2-феніл-1H-індол-1,4,6-трикарбоксилату 102(a)

До розчину Проміжної сполуки 39(e) Прикладу 39 (2,25г, 6,7ммоль) і ди-трет-бутилдикарбонату (11,68г, 54ммоль) в 150мл тетрагідрофурану додавали 60% суспензію NaH в мінеральному маслі (1,60г, 40ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 1 годину. Екстракцією етилацетатом і насиченим водним NaHCO_3 з наступною хроматографією на сілікагелі одержували Проміжну сполуку 102(a) (1,97г) із 67% виходом.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 9,56 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,70-7,50 (м, 5H), 3,93 (с, 3H), 3,83 (с, 3H), 1,20 (с, 9H).

Стадія 2. Одержання 1-(трет-бутоксикарбоніл)-3-(гідроксиметил)-6-(метоксикарбоніл)-2-феніл-1H-індол-4-карбонової кислоти 102(b)

Проміжну сполуку 102(a) (1,95г) розчиняли в метанолі (200мл) і NaBH_4 (1,70г) додавали і перемішували 15хв. Після видалення розчинника, хроматографією на сілікагелі одержували Проміжну сполуку 102(b) (1,81г) із 92% виходом.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 8,97 (д, 1H, $J=1,5 \text{ Hz}$), 8,10 (д, 1H, $H=1,5 \text{ Hz}$), 7,35-7,55 (м, 5H), 4,61 (т, 1H, $J=5,1 \text{ Hz}$), 4,41 (д, 2H, $J=5,0 \text{ Hz}$), 3,92 (с, 3H), 3,87 (с, 3H), 1,16 (с, 9H).

Стадія 3. Одержання 1-трет-бутил-4,6-диметил-3-(хлорметил)-2-феніл-1H-індол-1,4,6-трикарбоксилату 102(c)

До розчину Проміжної сполуки 102(b) (1,68г, 3,8ммоль) і CCl_4 (3,50г, 23ммоль) в 20мл дихлорметану додавали Ph_3P (2,42г, 9,2ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 24 години. Реакційну суміш

концентрували, і залишок очищували шляхом хроматографії на силікагелі з одержанням Проміжної сполуки 102(с) (1,53г) із 87% виходом.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 8,97 (д, 1H, $J=1,5$ Hz), 8,10 (д, 1H, $J=1,5$ Hz), 7,35-7,55 (м, 5H), 4,61 (т, 1H, $J=5,1$ Hz), 4,41 (д, 2H, $J=5,0$ Hz), 3,92 (с, 3H), 3,87 (с, 3H), 1,16 (с, 9H).

Стадія 4. Одержання 1-трет-бутил 4,6-диметил 3-[[1,3-діоксо-1,3-дигідро-2H-ізоіндол-2-іл]окси]метил]-2-феніл-1H-індол-1,4,6-трикарбоксилату 102(d)

Суміш Проміжної сполуки 102(с) (0,23г, 0,5ммоль), N-гідроксифталіміду (0,24г, 1,5ммоль) і Na_2CO_3 (0,32г, 3ммоль) перемішували в безводному ДМСО (10мл) при кімнатній температурі протягом ночі. Екстракцію етилацетатом, з наступною хроматографією на силікагелі одержували Проміжну сполуку 102(d) (0,16г) із 55% виходом.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 9,02 (д, 1H, $J=1,1$ Hz), 8,31 (д, 1H, $H=1,1$ Hz), 7,75-7,82 (м, 2H), 7,64-7,71 (м, 2H), 7,39 (т, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,26 (т, 2H, $J=7,6$), 7,18 (д, 2H, $J=7,8$ Hz), 5,32 (с, 2H), 3,94 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 1,11 (с, 9H).

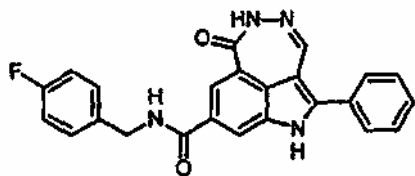
Стадія 5. Одержання вказаної в заголовку сполуки: метил-6-оксо-2-феніл-1,3,5,6-тетрагідро[1,2]оксазепіно[6,5,4-cd]індол-8-карбоксилату

Суміш Проміжної сполуки 102(d) (0,15г, 0,26ммоль) і гідразину (0,20г, 6,3ммоль) в метанолі (15мл) кип'ятили із зворотним холодильником 2 години. Після випарювання розчинника, залишок змішували з CH_2Cl_2 (15мл) і трифтороцтовою кислотою (7,5мл) і перемішували 2 години. Після видалення розчинника, залишок піддавали препаративній ВЕРХ з оберненою фазою одержуючи вказану в заголовку сполуку (34,8 мг) із 42% виходом.

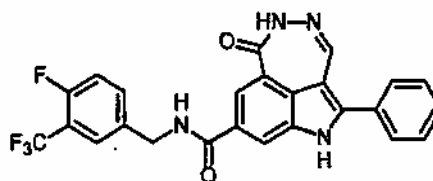
^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,20 (с, 1H), 11,23 (с, 1H), 8,30 (д, 1H, $J=1,2$ Hz), 8,21 (д, 1H, $H=1,2$ Hz), 7,40-7,75 (м, 5H), 5,44 (д, 1H, $J=14,7$ Hz), 5,22 (д, 1H, $J=14,7$ Hz), 3,92 (с, 3H).

РХМС($M^+ + 1$): 323,0

Приклад 103: N-(4-Фторбензил)-6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-карбоксамід



Одержання прикладу 103 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 49 (0,108г, 0,314ммоль), 4-фторбензиламіну (0,079г, 0,628ммоль), триетиламіну (0,088мл, 0,628ммоль) і O-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (0,239г, 0,628ммоль) в ДМСО (2мл) проводили аналогічно Прикладу 76. Препаративною ВЕРХ (20-100% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ із вмістом 0,1% трифтороцтової кислоти), також аналогічним способом, одержували вказану в



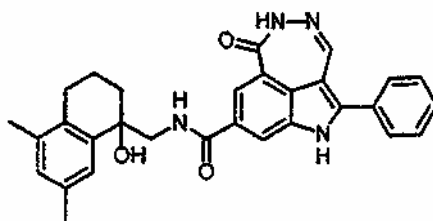
Одержання прикладу 106 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 49 (0,105г, 0,306ммоль), 4-фтор-3-

(трифторметил)бензиламіну (0,118г, 0,612ммоль), триетиламіну (0,085мл, 0,612ммоль) і O-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (0,233г, 0,612ммоль) в ДМСО (2мл) проводили аналогічно Прикладу 76. Препаративною ВЕРХ (20-100% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ із вмістом 0,1% трифтороцтової кислоти), також аналогічним способом, одержували вказану в заголовку сполуку (0,0205г) у вигляді жовтого порошку із 14% виходом.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,49 (с, 1H), 10,48 (с, 1H), 9,30 (т, 1H, $J=5,9$ Hz), 8,13 (с, 1H), 8,05 (м, 3H), 7,69-7,75 (м, 4H), 7,45-7,63 (м, 5H), 4,53 (д, 2H, $J=5,7$ Hz).

НЗМС розрах. для $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_2\text{F}_4$ 481,1287 (M+H), знайдено 481,1291.

Приклад 107: N-[(1-гідрокси-5,7-диметил-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл)метил]-6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-карбоксамід

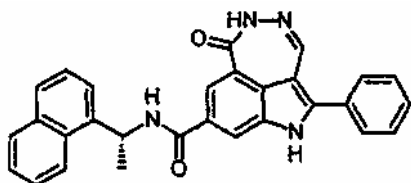


Одержання прикладу 107 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 49 (0,104г, 0,303ммоль), 1-(амінометил)-5,7-диметил-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-олу (0,124г, 0,606ммоль), триетиламіну (0,084мл, 0,606ммоль) і O-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (0,23г, 0,606ммоль) в ДМСО (2мл) проводили аналогічно Прикладу 76. Препаративною ВЕРХ (20-100% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ із вмістом 0,1% трифтороцтової кислоти) також аналогічним способом одержували вказану в заголовку сполуку (0,0145г) у вигляді жовтого порошку із 9,7% виходом.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,47 (с, 1H), 10,48 (с, 1H), 8,48-8,52 (м, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,70-7,73 (м, 2H), 7,52-7,62 (м, 4H), 7,25 (с, 1H), 6,86 (с, 1H), 3,66-3,73 (м, 2H), 2,55-2,63 (м, 2H), 2,22 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 1,81-1,98 (м, 4H).

НЗМС розрах. для $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_3$ 493,2240 (M+H), знайдено 493,2252.

Приклад 108: N-[(1R)-(1-нафтил)етил]-6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-карбоксамід

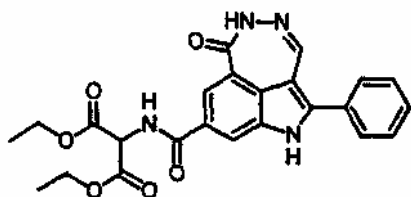


Одержання прикладу 108 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 49 (0,105г, 0,306ммоль), 1-(1-нафтил)етиламіну (0,105г, 0,612ммоль), триетиламіну (0,085мл, 0,612ммоль) і O-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (0,233г, 0,612ммоль) в ДМСО (2мл) проводили аналогічно Прикладу 76. Препаративною ВЕРХ (20-100% CH₃CN/H₂O із вмістом 0,1% трифтороцтової кислоти), також аналогічним способом, одержували вказану в заголовку сполуку (0,0161г) у вигляді жовтого порошку із 12% виходом.

¹H ЯМР (d₆-ДМСО): δ 12,44 (с, 1H), 10,46 (с, 1H), 9,14 (д, 1H, J=7,9 Hz), 8,17 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,87-7,90 (м, 4H), 7,69-7,72 (м, 2H), 7,46-7,63 (м, 7H), 5,34-5,140 (м, 1H), 1,61 (д, 3H, J=6,8 Hz).

НЗМС розрах. для C₂₉H₂₃N₄O₂ 459,1821 (M+H), знайдено 459,1795.

Приклад 109: діетил 2-[[[6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)карбоніліаміно]малонат

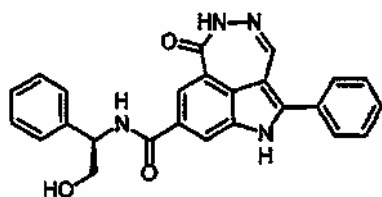


Одержання прикладу 109 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 49 (0,106г, 0,309ммоль), гідрохлориду діетил 2-аміномалонату (0,131г, 0,618ммоль), триетиламіну (0,129мл, 0,926ммоль) і O-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (0,235г, 0,618ммоль) в ДМСО (2мл) проводили аналогічно Прикладу 76. Препаративною ВЕРХ (20-100% CH₃CN/H₂O із вмістом 0,1% трифтороцтової кислоти), також аналогічним способом, одержували вказану в заголовку сполуку (0,0064г) у вигляді жовтого порошку із 4,5% виходом.

¹H ЯМР (d₆-ДМСО): δ 12,53 (с, 1H), 10,50 (с, 1H), 9,55 (т, 1H, J=7,6 Hz), 8,14 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,71-7,73 (м, 2H), 7,52-7,62 (м, 4H), 5,29-5,32 (м, 2H), 4,15-4,25 (м, 4H), 1,23 (т, 6H, J=7,2 Hz).

НЗМС розрах. для C₂₄H₂₃N₄O₆ 463,1618 (M+H), знайдено 463,1606.

Приклад 110: N-[(1R)-2-гідрокси-1-фенілетил]-6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-карбоксамід



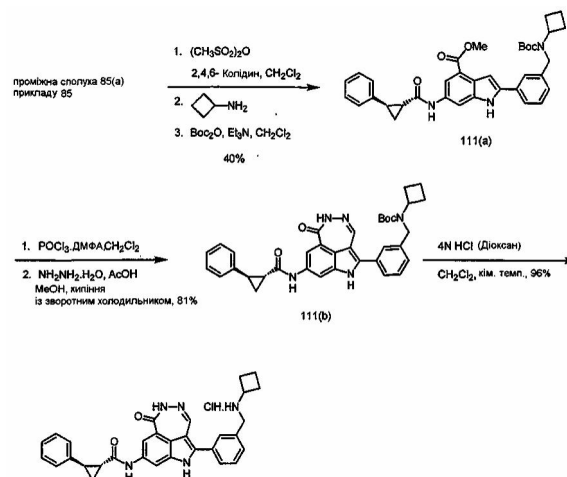
Одержання прикладу 110 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 49 (0,17г, 0,5ммоль), (2R)-2-аміно-2-фенілетанолу (0,0822г, 0,6ммоль), триетиламіну (0,14мл, 1ммоль) і O-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (0,23г, 0,6ммоль) в ДМСО (8мл) проводили аналогічно Прикладу 76. Препаративною ВЕРХ (20-100% CH₃CN/H₂O із вмістом 0,1% трифтороцтової кислоти), також аналогічним способом, одержували вказану в заголовку сполуку (0,0351г) із 17% виходом.

¹H ЯМР (d₆-ДМСО): δ 12,45 (с, 1H), 10,47 (с, 1H), 8,92 (д, 1H, J=7,9 Hz), 8,17 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,75-7,65 (м, 2H), 7,65-7,50 (м, 4H), 7,45-7,37 (м, 2H), 7,37-7,27 (м, 2H), 7,27-7,15 (м, 1H), 5,18-5,01 (м, 1H), 3,83-3,60 (м, 2H).

РХМС:(M+H⁺) 425,1

Аналітичний аналіз розрахований для C₂₅H₂₀N₄O₃·0,2 трифтороцтова кислота·1,68 H₂O: С, 63,88; Н, 4,97; N, 11,73. Знайдено: С, 63,86; Н, 4,97; N, 11,66.

Приклад 111: [2-(3-циклобутиламінометил-феніл)-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл]-амід (сіль соляної кислоти) (1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбонної кислоти



Стадія 1. Одержання метилового естеру (1R,2R)-2-{3-[(трет-бутоксикарбоніл-циклобутил-аміно)-метил]-феніл}-6-[(2-феніл-циклопропанкарбоніл)-аміно]-1H-індол-4-карбонної кислоти 111 (а)

До суспензії Проміжної сполуки 85(а) Прикладу 85 (0,260г, 0,6ммоль) в дихлорметані (6,0мл, 0,1М) додавали 2,4,6-колідин (0,312мл, 2,4ммоль) з наступним додаванням (CH₃SO₂)₂O (0,123г, 0,7ммоль). Після перемішування 1 годину, додавали циклобутиламін (0,252мл, 3,0ммоль), реакційну суміш перемішували 24 години при 22°C. Леткі речовини видаляли у вакуумі і додавали дихлорметан (6,0мл), триетиламін (3ммоль) і ди-трет-бутилди карбонат (1,2ммоль). Суміш перемішували при 22°C 12 годин і леткі речовини видаляли у вакуумі. Хроматографією на силікагелі одержували Проміжну сполуку 111 (а) (0,14г, 0,24ммоль) із 40% виходом.

¹H-ЯМР (d₆-ДМСО): δ 11,82 (с, 1H), 10,42 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,89 (д, 1H, J=1,6 Hz), 7,72 (д, 1H,

$J=8,1$ Hz), 7,67 (с, 1H), 7,44 (дд, 1H, $J=7,7$, 7,6 Hz), 7,36-7,08 (м, 7H), 4,51 (с, 2H), 3,91 (с, 3H), 2,45-2,37 (м, 1H), 2,14-1,95 (м, 5H), 1,62-1,22 (м, 14H).

Стадія 2. Одержання трет-бутилового естеру (1R,2R)-циклобутил-(3-{6-оксо-8-[(2-феніл-циклопропанкарбоніл)-аміно]-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сд]індол-2-іл}-бензил)-карбаминової кислоти 111 (b)

Способом, подібним стадіям 4 і 5 Прикладу 3, Проміжну сполуку 111 (a) (0,13г, 0,22ммоль) формілювали і циклізували. Після хроматографії на силікагелі, Проміжну сполуку 111(b) (0,107г, 0,18ммоль) одержували у вигляді жовтого порошку із 81% виходом.

^1H -ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,09 (с, 1H), 10,43 (с, 1H), 10,37 (с, 1H), 8,16 (д, 1H, $J=1,2$ Hz), 7,63 (д, 1H, $J=1,4$ Hz), 7,55-7,42 (м, 4H), 7,35-7,16 (м, 6H), 4,53 (с, 2H), 2,45-2,37 (м, 1H), 2,14-1,95 (м, 5H), 1,60-1,23 (м, 14H).

РХМС: ($M+H^+$) 602,2.

Стадія 3. Одержання вказаної в заголовку сполуки: [2-(3-циклобутиламінометил-феніл)-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сд]індол-8-іл]-аміду (сіль соляної кислоти) (1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбоненової кислоти

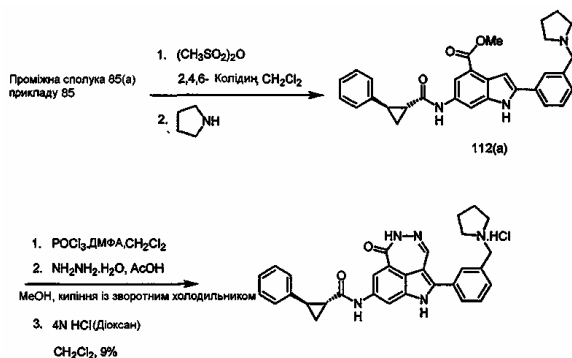
Одержання з Проміжної сполуки 111(b) (0,105г, 0,17ммоль) і 4М НСІ в діоксані (1,7мл) проводили аналогічно Прикладу 91. Виділенням, також аналогічним способом, включаючи подальше розтирання з сумішшю CH_2Cl_2 /діетиловий етер, одержували вказану в заголовку сполуку (0,09г, 0,17ммоль) у вигляді оранжевого/жовтого порошку із 96% виходом.

^1H -ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,20 (с, 1H), 10,49 (с, 1H), 10,43 (с, 1H), 9,32 (ш, 1H), 8,18 (д, 1H, $J=1,4$ Hz), 7,83 (с, 1H), 7,75-7,58 (м, 5H), 7,35-7,15 (м, 5H), 4,13 (с, 2H), 3,80-3,50 (зкритий м, 1H), 2,45-2,35 (м, 1H), 2,28-2,08 (м, 5H), 1,88-1,75 (м, 2H), 1,55-1,47 (м, 1H), 1,42-1,34 (м, 1H).

РХМС: ($M+H^+$) 504,2.

НЗМС: ($M+H^+$) Розрах. для $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_2$, 504,2400, знайдено 504,2378.

Приклад 112: [6-оксо-2-(3-піролідин-1-ілметил-феніл)-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сд]індол-8-іл]-амід (сіль соляної кислоти) (1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбоненової кислоти



Стадія 1. Одержання метилового естеру (1R,2R) 6-[(2-феніл-циклопропанкарбоніл)-аміно]-2-(3-піролідин-1-ілметил-феніл)-1H-індол-4-карбоненової кислоти 112(a)

До суспензії Проміжної сполуки 85(a) Прикладу 85 (0,260г, 0,6ммоль) в дихлорметані (6,0мл, 0,1М) додавали 2,4,6-колідин (0,312мл, 2,4ммоль) з наступним додаванням $(\text{CH}_3\text{SO}_2)_2\text{O}$ (0,123г, 0,7ммоль). Після перемішування 1 годину, додавали піролідин (0,252мл, 3,0ммоль) і реакційну суміш перемішували 24 години при 22°C. Леткі речовини видаляли у вакуумі, і неочищену Проміжну сполуку 112(a) переносили безпосередньо у наступну стадію.

Стадія 2. Одержання вказаної в заголовку сполуки: [6-оксо-2-(3-піролідин-1-ілметил-феніл)-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сд]індол-8-іл]-аміду (сіль соляної кислоти) (1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбоненової кислоти

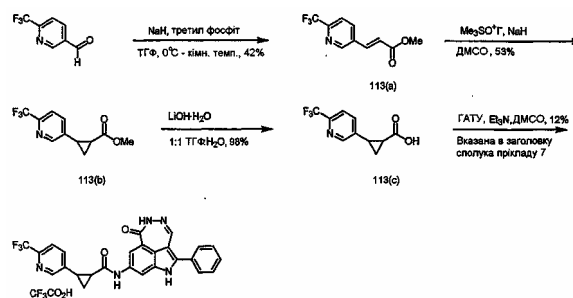
Способом, подібним стадіям 4 і 5 Прикладу 3, Проміжну сполуку 112(a) (0,42г, 0,85ммоль) формілювали і циклізували. Хроматографією на силікагелі (90:10:0 до 70:20:10 CH_2Cl_2 /2,0М аміак в суміші ізопропіловий спирт/метиловий спирт) і перетворенням у сіль НСІ (4М НСІ в діоксані) одержували вказану в заголовку сполуку (0,04г, 0,18ммоль) у вигляді жовто-оранжевого порошку із 9% виходом.

^1H -ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,20 (с, 1H), 10,55 (с, 1H), 10,49 (с, 1H), 10,43 (ш, 1H), 8,19 (д, 1H, $J=1,3$ Hz), 8,13 (с, 1H), 7,76-7,62 (м, 5H), 7,34-7,16 (м, 5H), 4,45 (д, 2H, $J=5,5$ Hz), 3,45-3,35 (м, 2H), 3,19-3,07 (м, 2H), 2,45-2,35 (м, 1H), 2,14-1,85 (м, 5H), 1,55-1,47 (м, 1H), 1,42-1,34 (м, 1H).

РХМС: ($M+H^+$) 504,2.

НЗМС: ($M+H^+$) Розрах. для $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_2$, 504,2400, знайдено 504,2404.

Приклад 113: N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сд]індол-8-іл)-(1,2-транс)-2-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]циклопропанкарбоксаміду трифторацетат



Стадія 1. Одержання метилового естеру 3-(6-трифторметил-піридин-3-іл)-акрилової кислоти 113(a)

До розчину триетилфосфіту в безводному тетрагідрофурані (25мл), охолодженому до 0°C, додавали 60% суспензію гідриду натрію в мінеральному маслі (472мг, 19,7ммоль) невеликими порціями. Цю суміш залишали перемішуватись на 30хв. при такій же низькій температурі, після чого охолоджуючу баню видаляли, і суміш залишали нагрітись до кімнатної температури на 60хв. Суміш охолоджували знову до 0°C і розчин 6-трифторметил-3-піридинкарбоксамідегіду в безводному тетрагідрофурані (20мл) додавали по краплях.

Реакційну суміш залишали повільно нагрітись до кімнатної температури протягом ночі. Через 19 годин, реакційну суміш гасили водою (100мл) і екстрагували етилацетатом (3×50мл). Об'єднані органічні фракції сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували до одержання біло-зеленого масла. Очищення проводили флеш-хроматографією на силікагелі елюючи сумішшю 5:95, потім 1:9 етилацетат:гексан. Чисті фракції об'єднували і концентрували з одержанням Проміжної сполуки 113(а) (1,68г, 6,85ммоль) у вигляді білої твердої речовини із 42% виходом.

Стадія 2. Одержання (1,2-транс)-2-(6-трифторметил-піридин-3-іл)-циклопропанкарбонової кислоти 113(б)

Іодид триметилсульфоксонію (574мг, 2,61ммоль) додавали до 60% NaH в мінеральному нафті (63мг, 2,61ммоль), і колбу промивали азотом. Метилсульфоксид (10мл) повільно додавали протягом 20 хвилин до закінчення виділення водню. До цього молочного розчину додавали Проміжну сполуку 113(а) (493мг, 2,01ммоль) в метилсульфоксиді (15мл) по краплях. Розчин залишали перемішуватись при кімнатній температурі протягом ночі. Через 26 години надлишок NaH обережно гасили водою (100мл). Додавали етиловий етер (100мл) і шари відділяли. Водний шар екстрагували свіжим етиловим етером (3×50мл). Об'єднані етерні шари промивали розчином солі, сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували у вакуумі.

Флеш-хроматографією на силікагелі неочищеного залишку, елюючи сумішшю 1:9, потім 1:4 етилацетат:гексан одержали дві чисті фракції, які після об'єднання і концентрування при зниженому тиску утворили Проміжну сполуку 113(б) (275мг, 1,06ммоль) у вигляді білих пір'їн із 53% виходом.

Стадія 3. Одержання (1,2-транс)-2-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]циклопропанкарбонової кислоти 113(с)

До розчину Проміжної сполуки 113(б) (275мг, 1,06ммоль) в 1:1 суміші тетрагідрофуран:вода (4мл) додавали моногідрат гідроксиду літію (133мг, 3,18ммоль). Напівсуспензію залишали перемішуватись при кімнатній температурі на 2 дні. Реакційну суміш окислювали 2М водним розчином соляної кислоти (приблизно 2мл). Реакційну суміш потім концентрували і ліофілізували з одержанням Проміжної сполуки 113(с) у вигляді білого порошку із вмістом хлориду літію, який застосовували безпосередньо без подальшого очищення.

Стадія 4. Одержання вказаної в заголовку сполуки: N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл)-2-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]циклопропанкарбоксаміду трифторацетату

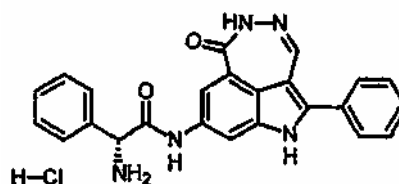
До розчину Проміжної сполуки 113(с) (85мг, 0,368ммоль) в метилсульфоксиді (2мл) додавали триетиламін (0,056мл, 0,405ммоль) і O-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуруонію гексафторфосфату (154мг, 0,405ммоль). Через приблизно 10хв. додавали вказану в заголовку

сполуку Прикладу 7 (0,102г, 0,368ммоль). Реакційну суміш закривали і перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш піддавали препаративній ВЕРХ (20-100% ацетонітрил/вода із вмістом 0,1% трифтороцтової кислоти). Чисті фракції об'єднували і ліофілізували з одержанням вказаної в заголовку сполуки (27мг, 0,045ммоль) у вигляді оранжевого порошку із 12% виходом.

¹H-ЯМР (d₆-DMCO): δ 12,11 (ш, 1H), 10,50 (ш, 1H), 10,39 (ш, 1H), 8,71 (ш, 1H), 8,15 (ш, 2H), 7,90-7,80 (м, 2H), 7,70-7,45 (м, 6H), 2,65-2,55 (м, 1H), 2,27-2,18 (м, 1H), 1,67-1,51 (м, 2H).

РХМС: (M+H⁺) 490,1.

Приклад 114: (2R)-2-аміно-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл)-2-феніл-ацетамід (сіль соляної кислоти)



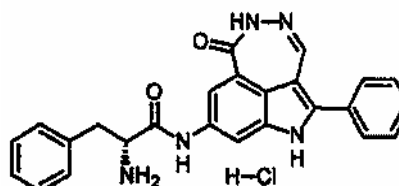
Одержання прикладу 114 з неочищеної вказаної в заголовку сполуки Прикладу 117 (90мг, 0,18ммоль) і 4М HCl в діоксані (10мл) проводили аналогічно Прикладу 91. Виділенням, також аналогічним способом, одержували вказану в заголовку сполуку (65мг, 0,10ммоль) у вигляді жовтого порошку із 71% виходом за дві стадії (включаючи Приклад 117).

¹H ЯМР (d₆-DMCO): δ 12,26 (с, 1H, обмінюється), 11,08 (с, 1H, обмінюється), 10,42 (с, 1H, обмінюється), 8,86 (ш с, 3H, обмінюється), 8,07 (с, 1H), 7,72-7,63 (м, 5H), 7,62-7,41 (м, 7H), 5,22 (м, 1H).

РХМС: (M+H⁺) 410,1, (M+Na⁺) 432,0.

Аналітичний аналіз розрахований для C₂₄H₁₉N₅O₂·5,6 HCl·0,2 діетиловий етер: C, 47,40; H, 4,27; N, 11,14. Знайдено: C, 47,64; H, 4,21; N, 10,91.

Приклад 115: (2R)-2-аміно-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл)-3-феніл-пропіонамід (сіль соляної кислоти)



Одержання прикладу 115 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 118 (71мг, 0,136ммоль) і 4М HCl в діоксані (20мл) проводили аналогічно Прикладу 91. Виділенням, також аналогічним способом, одержували вказану в заголовку сполуку (66мг, 0,12ммоль) у вигляді жовтого порошку із 87% виходом за дві стадії (з Прикладу 118).

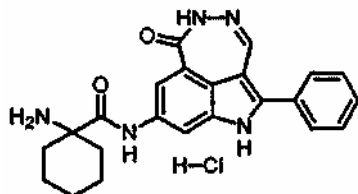
¹H ЯМР (d₆-DMCO): δ 12,20 (с, 1H, обмінюється), 10,66 (с, 1H, обмінюється), 10,44 (с, 1H, обмінюється), 8,39 (ш с, 3H, обмінюється), 8,05 (с, 1H), 7,73-7,46 (м, 7H), 7,39-7,22 (м, 5H), 4,19 (м, 1H), 3,21-3,06 (м, 2H, частково закритий).

РХМС: (M+H⁺) 424,1.

Аналітичний аналіз розрахований для O₂₅H₂₁N₅O₂·2,8 HCl·0,1 діетиловий етер·0,2 діоксан: C, 57,15; H, 4,83; N, 12,72.

Знайдено: C, 57,33; H, 5,01; N, 12,56.

Приклад 116: (6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-амід (сіль соляної кислоти) 1-аміно-циклогексанкарбонової кислоти



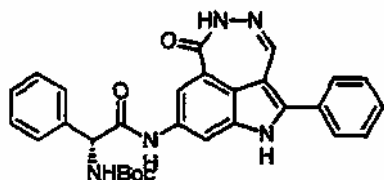
Одержання прикладу 116 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 119 (311мг, 0,062ммоль) і 4М HCl в діоксані (5мл) проводили аналогічно Прикладу 91. Виділенням, також аналогічним способом, включаючи подальше розтирання з сумішшю CH₂Cl₂/гексан, одержували вказану в заголовку сполуку (29мг, 0,053ммоль) у вигляді оранжевого/жовтого порошку із 85% виходом.

¹H ЯМР (d₆-DMCO): δ 12,29 (с, 1H, обмінюється), 10,44 (с, 1H, обмінюється), 10,28 (с, 1H, обмінюється), 8,36 (ш с, 3H, обмінюється), 8,11 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,74-7,46 (м, 6H), 2,37-2,14 (м, 2H), 1,96-1,35 (м, 8H).

РХМС: (M+H⁺) 402,2, (M+Na⁺) 424,1.

Аналітичний аналіз розрахований для C₂₃H₂₃N₅O₂·3,1 HCl·0,1 діетиловий етер·0,3 діоксан: C, 53,88; H, 5,42; N, 12,77. Знайдено: C, 53,86; H, 5,60; N, 12,70.

Приклад 117: трет-бутиловий естер [(R)-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-ілкарбамоіл)-феніл-метил]-карбамінової кислоти

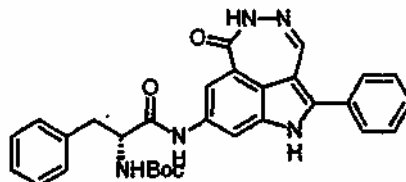


Одержання прикладу 117 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 7 (гідрохлориду) (44мг, 0,141ммоль), (R)-трет-бутоксикарбоніламіно-феніл-оцтової кислоти (42мг, 0,169ммоль), триетиламіну (0,059мл, 0,423ммоль) і O-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (64мг, 0,169ммоль) в CH₂Cl₂ (0,4мл) і N,N-диметилформаміді (0,4мл) проводили аналогічно Прикладу 11. Хроматографією на силікагелі (елюючи сумішшю 1:1 гексан:ацетон), також аналогічним способом, одержували вказану в заголовку сполуку (102мг) у вигляді жовтого порошку, забрудненого невідомою домішкою. Сполука була проміжною сполукою і застосовувалась без подальшого очищення як у Прикладі 91.

¹H ЯМР (d₆-DMCO): δ 12,12 (с, 1H), 10,41 (с, 2H), 8,12 (с, 1H), 7,69-7,48 (м, 10H), 7,42-7,27 (м, 3H), 5,36 (д, 1H, J=8,67 Hz), 1,41 (с, 9H).

РХМС: (M-H⁻) 508,1, (M+H⁺) 510,2, (M+Na⁺) 532,2.

Приклад 118: трет-бутиловий естер [(R)-1-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-ілкарбамоіл)-2-феніл-етил]-карбамінової кислоти

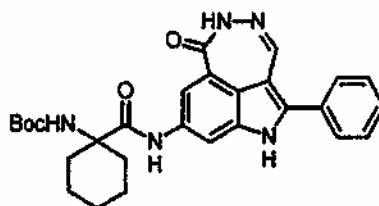


Одержання прикладу 118 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 7 (гідрохлориду) (43мг, 0,138ммоль), (R)-трет-бутоксикарбоніламіно-3-феніл-пропіонової кислоти (44мг, 0,166ммоль), триетиламіну (0,058мл, 0,414ммоль) і O-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (63мг, 0,166ммоль) в CH₂Cl₂ (0,4мл) і N,N-диметилформаміді (0,4мл) проводили аналогічно Прикладу 11. Хроматографією на силікагелі (елюючи сумішшю 1:1 гексан:ацетон), також аналогічним способом, одержували вказану в заголовку сполуку (80мг) у вигляді жовтого порошку, забрудненого невідомою домішкою. Сполука застосовувалась без подальшого очищення як у Прикладі 115.

¹H ЯМР (d₆-DMCO): δ 12,12 (1H), 10,41 (с, 1H), 10,25 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,71-7,48 (м, 7H), 7,38-7,11 (м, 6H), 4,34 (ш с, 1H), 3,02 (м, 1H), 2,87 (м, 1H, частково перекривається N,N-диметилформамідним синглетом), 1,34 (с, 9H).

РХМС: (M+H⁺) 524,2, (M+Na⁺) 546,2.

Приклад 119: трет-бутиловий естер [1-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-ілкарбамоіл)-циклогексил]-карбамінової кислоти

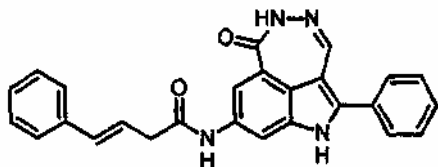


Одержання прикладу 119 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 7 (гідрохлориду) (45мг, 0,142ммоль), 1-трет-бутоксикарбоніламіно-циклогексанкарбонової кислоти (42мг, 0,171ммоль), триетиламіну (0,059мл, 0,426ммоль) і O-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (65мг, 0,171ммоль) в CH₂Cl₂ (0,4мл) і N,N-диметилформаміді (0,4мл) проводили аналогічно Прикладу 11. Хроматографією на силікагелі (елюючи сумішшю 1:1 гексан:ацетон), також аналогічним способом, одержували вказану в заголовку сполуку (38мг, 0,076ммоль) у вигляді жовтого порошку із 53% виходом.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,08 (с, 1H), 10,37 (с, 1H), 9,59 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,70-7,48 (м, 8H), 2,03-1,92 (м, 2H), 1,81-1,71 (м, 2H), 1,47 (м, 5H), 1,40-1,31 (м, 10H).

РХМС: ($\text{M}+\text{H}^+$) 502,1, ($\text{M}+\text{Na}^+$) 524,1.

Приклад 120: (3E)-4-феніл-бут-3-енової кислоти (6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-амід



Одержання прикладу 120 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 7 (гідрохлориду) (44мг, 0,141ммоль), (E)-4-феніл-бут-3-енової кислоти (27мг, 0,169ммоль), триетиламіну (0,059мл, 0,423ммоль) і O-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (64мг, 0,169ммоль) в CH_2Cl_2 (0,4мл) і N,N-диметилформаміді (0,4мл) проводили аналогічно Прикладу 11. Коли реакцію визначали як завершену, суміш фільтрували для збирання твердих речовин, які потім промивали метанолом. Після висушування у вакуумі, вказану в заголовку сполуку (41мг, 0,095ммоль) одержували у вигляді жовтого порошку із 68% виходом.

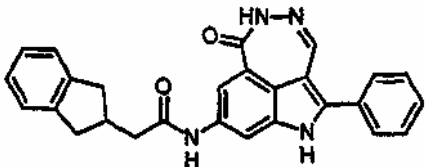
^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,10, (с, 1H, обмінюється), 10,38 (с, 1H, обмінюється), 10,22 (с, 1H, обмінюється), 8,21 (с, 1H), 7,77-7,63 (м, 3H), 7,60-7,53 (м, 2H), 7,53-7,42 (м, 4H), 7,38-7,30 (м, 2H), 7,24 (м, 1H), 6,57 (д, 1H, $J=16,01$ Hz), 6,45 (м, 1H).

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО/DCI): δ 8,20 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,71-7,65 (м, 2H), 7,60-7,47 (м, 4H), 7,43-7,37 (м, 2H), 7,38-7,29 (м, 2H), 7,22 (м, 1H), 6,55 (д, 1H, $J=16,23$ Hz), 6,44 (м, 1H), 3,33 (д, 2H, $J=9,09$ Hz).

РХМС: ($\text{M}+\text{H}^+$) 421,1, ($\text{M}+\text{Na}^+$) 443,1.

Аналітичний аналіз розрахований для $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 0,1 \text{ H}_2\text{O} \cdot 0,1 \text{ N,N-диметилформамід}$: С, 73,53; Н, 4,90; N, 13,37. Знайдено: С, 73,26; Н, 4,50; N, 13,61.

Приклад 121: 2-індан-2-іл-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-ацетамід



Одержання прикладу 121 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 7 (гідрохлориду) (41мг, 0,131ммоль), индан-2-іл-оцтової кислоти (28мг, 0,157ммоль), триетиламіну (0,055мл, 0,393ммоль) і O-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (60мг, 0,157ммоль) в CH_2Cl_2 (0,4мл) і N,N-диметилформаміді (0,4мл) проводили аналогічно Прикладу 11. Коли реакцію визначали як завершену, суміш фільтрували для збирання твердих речовин, які потім промивали метанолом. Після висушування у вакуумі, вказану в заголовку

сполуку (45мг, 0,101ммоль) одержували у вигляді жовтого порошку із 77% виходом.

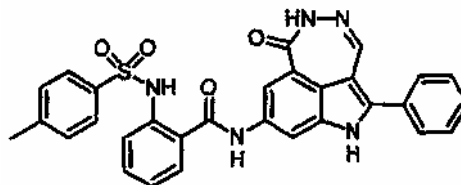
^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,08, (с, 1H, обмінюється), 10,37 (с, 1H, обмінюється), 10,11 (с, 1H, обмінюється), 8,20 (с, 1H), 7,70-7,45 (м, 7H), 7,26-7,18 (м, 2H), 7,16-7,08 (м, 2H), 3,07 (дд, 2H, $J=7,72, 15,83$ Hz), 2,87 (м, 1H), 2,65 (дд, 2H, $J=6,59, 15,26$ Hz).

РХМС: ($\text{M}+\text{H}^+$) 435,2, ($\text{M}+\text{Na}^+$) 457,1.

Аналітичний аналіз розрахований для $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O}$: С, 73,12; Н, 5,23; N, 12,63.

Знайдено: С, 72,84; Н, 4,99; N, 12,99.

Приклад 122: N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-2-(толуол-4-сульфоніламіно)-бензамід



Одержання прикладу 122 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 7 (100мг, 0,362ммоль), 2-(толуол-4-сульфоніламіно)-бензойної кислоти (158мг, 0,542ммоль), триетиламіну (0,201мл, 1,446ммоль) і O-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (206мг, 0,542ммоль) в N,N-диметилформаміді (4,0мл) проводили аналогічно Прикладу 11. Коли реакцію визначали як завершену, N,N-диметилформамід випарювали і додавали метанол.

Суміш фільтрували і тверді речовини збирали і промивали метанолом, дихлорметаном і діетиловим етером. Після висушування у вакуумі, вказану в заголовку сполуку (121мг, 0,220ммоль) одержували у вигляді жовтого порошку із 61% виходом.

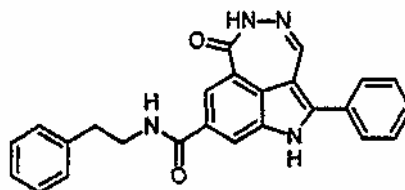
^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,19 (с, 1H), 10,63 (с, 1H), 10,45 (с, 1H), 10,42 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,85-7,78 (м, 2H), 7,74-7,67 (м, 2H), 7,64-7,56 (м, 4H), 7,56-7,42 (м, 4H), 7,29-7,20 (м, 3H), 2,27 (с, 3H).

РХМС: ($\text{M}+\text{H}^+$) 550,1; ($\text{M}-\text{H}$) 548,2.

НЗМС: ($\text{M}+\text{H}^+$) Розрах. для $\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$, 550,1549, знайдено 550,1551.

Аналітичний аналіз розрахований для $\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_4\text{S} \cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O}$: С, 64,50; Н, 4,33; N, 12,54. Знайдено: С, 64,51; Н, 4,20; N, 12,71.

Приклад 123: Фенетил-амід 6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-карбонової кислоти



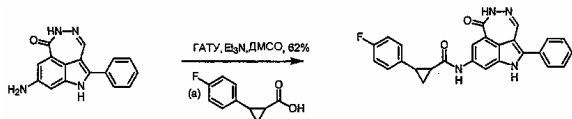
Одержання прикладу 123 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 49 (0,17г, 0,5ммоль), фенетиламіну (73мг, 0,6ммоль), триетиламіну (100мг, 1,0ммоль) і O-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (0,23г, 0,6ммоль) в ДМСО (8мл) проводили

аналогічно одержанню Прикладу 76. Препаративною ВЕРХ (20-100% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ із вмістом 0,1% трифтороцтової кислоти), також аналогічним способом, одержували вказану в заголовку сполуку (0,021г) у вигляді жовтого порошку із 9% виходом.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,49 (с, 1H), 10,49 (с, 1H), 8,77 (т, 1H, $H=5,5$ Hz), 8,07 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,10-7,80 (м, 11H), 3,48 (м, 2H), 2,86 (т, 2H, $J=7,5$ Hz).

РХМС($M^+ + 1$): 409,1

Приклад 124: (6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-амід(1,2-транс)-2-(4-фтор-феніл)-циклопропанкарбонової кислоти

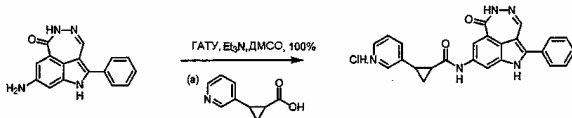


Одержання прикладу 124 проводили аналогічно одержанню Прикладу 113 за винятком того, що (1,2-транс)-2-(4'-фторфеніл)-циклопропанкарбонову кислоту застосовували замість (1,2-транс)-2-(6-трифторметил-піридин-3-іл)-циклопропанкарбонової кислоти у стадії 4. (1,2-транс)-2-(4'-Фторфеніл)-циклопропанкарбонову кислоту одержували методиками, подібними описаним у стадіях 1-3 Прикладу 113 за винятком того, що 4-фтор-бензальдегід застосовували замість 6-трифторметил-3-піридинкарбоксальдегіду. Заключним очищенням шляхом ВЕРХ, також відповідно до Прикладу 113, одержували вказану в заголовку сполуку (100мг, 0,228ммоль) у вигляді жовтого порошку із 62% виходом.

^1H -ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,12 (ш, 1H), 10,46 (ш, 1H), 10,41 (ш, 1H), 8,18 (ш, 1H), 7,70-7,45 (м, 7H), 7,30-7,10 (м, 4H), 2,65-2,55 (м, 1H), 2,27-2,18 (м, 1H), 1,67-1,51 (м, 2H).

НЗМС: $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2 \cdot \text{H}$: 439,1570. Знайдено: 439,1584.

Приклад 125: (6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-амід (сіль соляної кислоти) (1,2-транс)-2-піридин-3-іл-циклопропанкарбонової кислоти



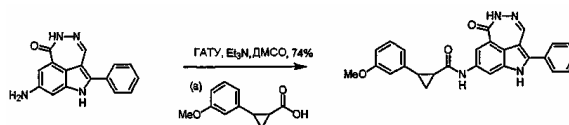
Одержання прикладу 125 проводили аналогічно одержанню Прикладу 113 за винятком того, що (1,2-транс)-2-піридин-3-іл-циклопропанкарбонову кислоту застосовували замість (1,2-транс)-2-(6-трифторметил-піридин-3-іл)-циклопропанкарбонової кислоти у стадії 4. (1,2-транс)-2-Піридин-3-іл-циклопропанкарбонову кислоту одержували методиками, подібними описаним у стадіях 1-3 Прикладу 113 за винятком того, що піридин-3-карбальдегід застосовували замість 6-трифторметил-3-піридинкарбоксальдегіду. Заключним очищенням

шляхом ВЕРХ, також відповідно до Прикладу 113, одержували вказану в заголовку сполуку (230мг, 0,381ммоль) у вигляді оранжевої пухкої твердої речовини у кількісному виході.

^1H -ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,15 (с, 1H), 10,58 (с, 1H), 10,38 (с, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,15 (ш, 2H), 7,82-7,45 (м, 9H), 2,35-2,25 (м, 1H), 1,70-1,51 (м, 1H), 1,35-1,10 (м, 1H), 0,90-0,65 (м, 1H).

РХМС: ($M^+ + 1$) 422,1.

Приклад 126: (6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-амід (1,2-транс)-2-(3-метокси-феніл)-циклопропанкарбонової кислоти

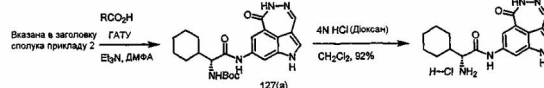


Одержання прикладу 126 проводили аналогічно одержанню Прикладу 113 за винятком того, що (1,2-транс)-2-(3'-метоксифеніл)-циклопропанкарбонову кислоту застосовували замість (1,2-транс)-2-(6-трифторметил-піридин-3-іл)-циклопропанкарбонової кислоти у стадії 4. (1,2-транс)-2-(3'-метоксифеніл)-циклопропанкарбонову кислоту одержували методиками, подібними описаним у стадіях 1-3 Прикладу 113 за винятком того, що 3-метокси-бензальдегід застосовували замість 6-трифторметил-3-піридинкарбоксальдегіду. Заключним очищенням шляхом ВЕРХ, також відповідно до Прикладу 113, одержували вказану в заголовку сполуку (132мг, 0,293ммоль) у вигляді блідо-оранжевої твердої речовини із 74% виходом.

^1H -ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,09 (с, 1H), 10,43 (с, 1H), 10,38 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,70-7,40 (м, 7H), 7,25-7,15 (м, 1H), 6,77 (ш, 3H), 3,74 (с, 3H), 2,40-2,30 (м, 1H), 2,12-2,05 (м, 1H), 1,55-1,47 (м, 1H), 1,42-1,33 (м, 1H).

РХМС: ($M^+ + 1$) 451,1.

Приклад 127: (R)-2-аміно-2-циклогексил-(6-оксо-5,6-дигідро-1-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-ацетамід (сіль соляної кислоти)



Стадія 1. Одержання трет-бутилового естеру [(R)-циклогексил-(6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-ілкарбамоіл)-метил]-карбамінової кислоти 127(a)

Одержання Проміжної сполуки 127(a) із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 2 (105мг, 0,445ммоль), (R)-трет-бутоксикарбоніламіно-циклогексил-оцтової кислоти (172мг, 0,668ммоль), триетиламіну (0,248мл, 1,782ммоль) і O-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (254мг, 0,668ммоль) в N,N-диметилформаміді (4,0мл) проводили аналогічно Прикладу 11. Хроматографією на силікагелі (елюючи сумішшю 1:1 гексан:етилацетат), також аналогічним способом, одержували Проміжну

сполуку 127(а) (110мг, 0,250ммоль) у вигляді жовтого порошку із 56% виходом.

^1H -ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 11,71 (д, 1H, $J=2,26$ Hz), 10,23 (с, 1H), 10,07 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,55 (д, 1H, $J=2,45$ Hz), 7,46 (с, 1H), 6,86 (д, 1H, $J=8,85$ Hz), 3,92 (дд, 1H, $J=8,10$, 7,91 Hz), 1,77-1,46 (м, 6H), 1,37 (с, 9H), 1,24-0,93 (м, 5H).

РХМС: ($M+H^+$) 440,1, ($M+Na^+$) 462,2; ($M-H$) 438,2.

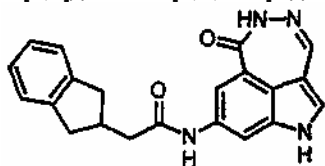
Стадія 2. Одержання вказаної в заголовку сполуки: (R)-2-аміно-2-циклогексил-(6-оксо-5,6-дигідро-1-[1,2]діазепіно[4,5,6-*cd*]індол-8-іл)-ацетаміду (сіль соляної кислоти)

Одержання вказаної в заголовку сполуки з Проміжної сполуки 127(а) (66,1мг, 0,150ммоль) і 4,0М НСІ в діоксані (1,5мл) проводили аналогічно Прикладу 91. Виділенням, також аналогічним способом, одержували вказану в заголовку сполуку (52,0мг, 0,138ммоль) у вигляді жовтого порошку із 92% виходом.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 11,86 (с, 1H), 10,69 (с, 1H), 10,31 (с, 1H), 8,29 (ш с, 3H), 8,08 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,49 (с, 1H), 3,80-3,69 (м, 1H), 1,93-1,55 (м, 6H), 1,29-0,98 (м, 5H).

РХМС: ($M+H^+$) 340,3, ($M+Na^+$) 362,3.

Приклад 128: 2-індан-2-іл-(6-оксо-5,6-дигідро-1-[1,2]діазепіно[4,5,6-*cd*]індол-8-іл)-ацетамід

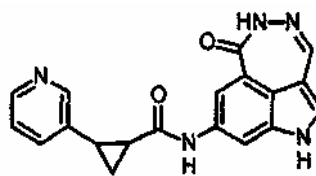


Одержання прикладу 128 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 2 (вільної основи) (88,7мг, 0,443ммоль), индан-2-іл-оцтової кислоти (117мг, 0,665ммоль), триетиламіну (0,247мл, 1,774ммоль) і О-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (253мг, 0,665ммоль) в N,N-диметилформаміді (4,0мл) проводили аналогічно Прикладу 11. Коли реакцію визначали як завершену, N,N-диметилформамід випарювали і додавали метанол. Суміш фільтрували для збирання твердих речовин, які потім промивали метанолом, дихлорметаном і діетиловим етером. Після висушування у вакуумі, вказану в заголовку сполуку (115мг, 0,321ммоль) одержували у вигляді жовтого порошку із 72% виходом.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 11,71 (с, 1H), 10,23 (с, 1H), 10,05 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,58(с, 1H), 7,55 (д, 1H, $J=2,26$ Hz), 7,46 (с, 1H), 7,26-7,16 (м, 2H), 7,16-7,06 (м, 2H), 3,06 (дд, 2H, $J=7,54$, 5,54 Hz), 2,92-2,79 (м, 1H), 2,65 (дд, 2H, $J=6,59$, 6,78 Hz), 2,47 (д, 2H, $J=9,80$ Hz).

РХМС: ($M+H^+$) 359,1, ($M+Na^+$) 381,0; ($M-H$) 357,2.

Приклад 129: (6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-*cd*]індол-8-іл)-амід (1,2-транс)-2-піридин-3-іл-циклопропанкарбонової кислоти



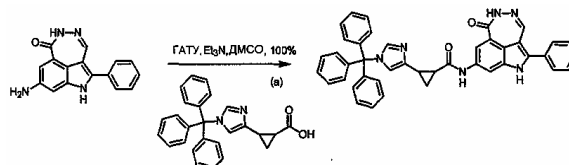
Одержання прикладу 129 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 2 (вільної основи) (200мг, 1,00ммоль), (1,2-транс)-2-піридин-3-іл-циклопропанкарбонової кислоти (див. Приклад 125 для одержання - визначена чистота приблизно 75%) (240мг, приблизно, 10ммоль), триетиламіну (0,550мл, 3,96ммоль) і О-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (570мг, 1,50ммоль) в N,N-диметилформаміді (8,0мл) проводили аналогічно Прикладу 11. Хроматографією на силікагелі (елюючи сумішшю 100:10:1 етилацетат: метанол: гідроксид амонію), також аналогічним способом, одержували вказану в заголовку сполуку (38мг, 0,110ммоль) у вигляді жовтого порошку із 11% виходом.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 11,73 (д, 1H, $J=2,26$ Hz), 10,41 (с, 1H), 10,23 (с, 1H), 8,50 (д, 1H, $J=1,88$ Hz), 8,41 (дд, 1H, $J=3,20$, 1,51 Hz), 8,11 (д, 1H, $J=1,51$ Hz), 7,61-7,48 (м, 3H), 7,45 (с, 1H), 7,32 (дд, 1H, $J=5,09$, 3,20 Hz), 2,45-2,36 (м, 1H), 2,18-2,05 (м, 1H), 1,58-1,49 (м, 1H), 1,49-1,36 (м, 1H).

РХМС: ($M+H^+$) 346,1; ($M-H$) 344,1.

НЗМС: ($M+H^+$) Розрах. для $C_{19}H_{16}N_5O_2$, 346,1304, знайдено 346,1316.

Приклад 130: (6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-*cd*]індол-8-іл)-амід (1,2-транс)-2-(1'-третил-1H-імідазол-4'-іл)-циклопропанкарбонової кислоти



Одержання прикладу 130 проводили аналогічно одержанню Прикладу 113 за винятком того, що (1,2-транс)-2-(1'-третил-1H-імідазол-4'-іл)-циклопропанкарбонову кислоту застосовували замість (1,2-транс)-2-(6-трифторметил-піридин-3-іл)-циклопропанкарбонової кислоти у стадії 4. (1,2-транс)-2-(1'-Третил-1H-імідазол-4'-іл)-циклопропанкарбонову кислоту одержували методиками, подібними описаним у стадіях 1-3 Прикладу 113 за винятком того, що 1 -третил-1H-імідазол-4-карбальдегід застосовували замість 6-трифторметил-3-піридинкарбоксальдегіду.

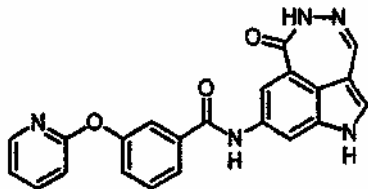
Заклучне очищення полягало у розтиранні з метанолом. Одержані тверді речовини ізолювали шляхом фільтрації, промивали холодним метанолом, і сушили протягом ночі у вакуумі при кімнатній температурі з одержанням вказаної в заголовку сполуки (263мг, 0,366ммоль) у вигляді жовтого порошку у кількісному виході.

^1H -ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,09 (с, 1H), 10,43 (с, 1H), 10,38 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,70-7,30 (м, 18H),

7,25 (с, 1H), 7,15-7,05 (м, 6H), 6,87 (с, 1H), 2,35-2,24 (м, 1H), 2,20-2,13 (м, 1H), 1,38-1,23 (м, 2H).

РХМС: (M+H⁺) 653,3

Приклад 131: (6-оксо-5,6-дигідро-1-[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл)-3-(піридин-2-ілокси)-бензамід

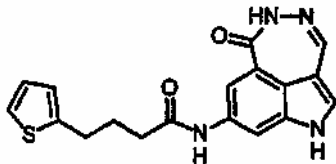


Одержання прикладу 131 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 2 (25мг, 0,125ммоль), 3-(піридин-2-ілокси)-бензойної кислоти (88мг, 0,348ммоль), N,N-диізопропілетиламіну (0,19мл, 1,04ммоль) і O-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (159мг, 0,42ммоль) в N,N-диметилформаміді (3мл) проводили аналогічно Прикладу 11. Хроматографією на силікагелі (елюючи 2% метанолом в CH₂Cl₂), також аналогічним способом, одержували вказану в заголовку сполуку (20мг, 0,05ммоль) у вигляді жовтого порошку із 40% виходом.

¹H ЯМР (d₆-Ацетон): δ 7,92 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,55-7,52 (м, 4H), 7,39 (с, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,34 (м, 1H), 7,32-7,24 (м, 2H), 7,15 (м, 1H), 6,95 (м, 1H), 6,93 (м, 1H), 6,77-6,73 (м, 5H), 6,88 (м, 1H).

РХМС: (M+H⁺) 398,1.

Приклад 132: N-(6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл)-4-тіофен-2-іл-бутирамід



Одержання прикладу 132 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 2 (вільної основи) (200мг, 1,00ммоль), 4-тіофен-2-іл-масляної кислоти (187мг, 1,10ммоль), триетиламіну (0,550мл, 3,96ммоль) і O-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (570мг, 1,50ммоль) в N,N-диметилформаміді (8,0мл) проводили аналогічно Прикладу 11. Хроматографією на силікагелі (елюючи етилацетатом), також аналогічним способом, одержували вказану в заголовку сполуку (72мг, 0,204ммоль) у вигляді жовтого порошку із 20% виходом.

¹H ЯМР (d₆-DMCO): δ 11,70 (д, 1H, J=2,07 Hz), 10,22 (с, 1H), 10,03 (с, 1H), 8,13 (д, 1H, J=1,51 Hz), 7,55 (д, 1H, J=1,51 Hz), 7,53 (д, 1H, J=2,45 Hz), 7,45 (с, 1H), 7,31 (дд, 1H, J=4,33, 0,94 Hz), 6,94 (дд, 1H, J=3,39, 1,70 Hz), 6,86 (д, 1H, J=2,83 Hz), 3,84 (т, 2H, J=7,54 Hz), 2,37 (т, 2H, J=7,35 Hz), 1,93 (п, 2H, J=7,54, 7,35 Hz).

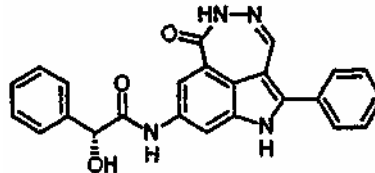
РХМС: (M+H⁺) 353,2, (M+Na⁺) 375,2; (M-H)⁻ 351,2.

НЗМС: (M+H⁺) Розрах. для C₁₈H₁₇N₄O₂S, 353,1072, знайдено 353,1056.

Аналітичний аналіз розрахований для C₁₈H₁₆N₄O₂S: C, 61,35; H, 4,58; N, 15,90.

Знайдено: C, 61,06; H, 4,52; N, 15,71.

Приклад 133: (2R)-2-гідрокси-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл)-2-фенілетанамід

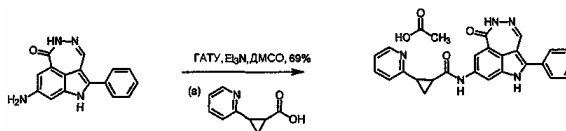


Одержання прикладу 133 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 7 (гідрохлориду) (46мг, 0,147ммоль), (2R)-гідрокси(феніл)етанової кислоти (27мг, 0,177ммоль), триетиламіну (0,061мл, 0,44ммоль) і O-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (67мг, 0,177ммоль) в CH₂Cl₂ (0,4мл) і N,N-диметилформаміді (0,4мл) проводили аналогічно Прикладу 11. Хроматографією на силікагелі (елюючи сумішшю 3:1:1 гексан:етилацетат:етанол), також аналогічним способом, з наступними двома послідовними розтираннями (етилацетат/діетиловий етер, потім метанол/діетиловий етер) одержували вказану в заголовку сполуку (34мг, 0,082ммоль) у вигляді жовтого порошку із 56% виходом.

¹H ЯМР (d₆-DMCO): δ 12,12, (с, 1H), 10,38 (с, 1H), 10,16 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,70-7,64 (м, 2H), 7,61-7,45 (м, 6H), 7,42-7,26 (м, 3H), 6,35 (ш с, 1H, частково обмінюється), 5,13 (с, 1H).

РХМС: (M-H)⁻ 409,2.

Приклад 134: (6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл)-амід (ацетат) (1,2-транс)-2-піридин-2-іл-циклопропанкарбонової кислоти



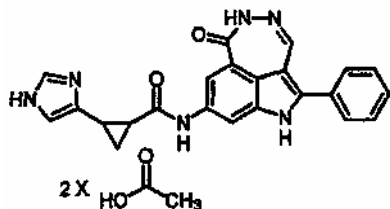
Одержання прикладу 134 проводили аналогічно одержанню Прикладу 113 за винятком того, що (1,2-транс)-2-піридин-2-іл-циклопропанкарбонову кислоту застосовували замість (1,2-транс)-2-(6-трифторметил-піридин-3-іл)-циклопропанкарбонової кислоти у стадії 4. (1,2-транс)-2-Піридин-2-іл-циклопропанкарбонову кислоту одержували методиками, подібними описаним у стадіях 1-3 Прикладу 113 за винятком того, що піридин-2-карбальдегід застосовували замість 6-трифторметил-3-піридинкарбальдегіду. Заключним очищенням шляхом ВЕРХ, також аналогічним способом, але із використанням 0,1% оцтової кислоти замість 0,1% ТФО, одержували вказану в заголовку сполуку (107мг, 0,254ммоль) у вигляді зеленувато-жовтої твердої речовини із 69% виходом.

¹H-ЯМР (d₆-DMCO): δ 12,09 (с, 1H), 10,43 (с, 1H), 10,38 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,70-7,40 (м, 7H), 7,25-7,15 (м, 1H), 6,77 (ш, 3H), 3,74 (с, 3H), 2,40-

2,30 (м, 1H), 2,12-2,05 (м, 1H), 1,55-1,47 (м, 1H), 1,42-1,33 (м, 1H).

РХМС: (M+H⁺) 422,1.

Приклад 135: (6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-амід (ацетат) (1,2-транс)-2-(1H-імідазол-4-іл)-циклопропанкарбонової кислоти

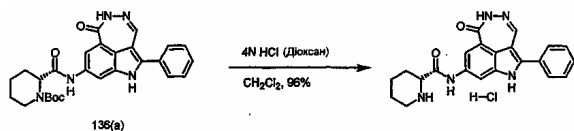


Одержання прикладу 135 проводили шляхом суспендування вказаної в заголовку сполуки Прикладу 130 (260мг, 0,398ммоль) в безводному дихлорметані (5мл) і додавання безводної трифтороцтової кислоти (5мл) при кімнатній температурі. Через 30 хвилин, суміш концентрували і піддавали препаративній ВЕРХ, способом, аналогічним Прикладу 134, з одержанням вказаної в заголовку сполуки (72мг, 0,175ммоль) у вигляді пухкої жовтої твердої речовини із 44% виходом.

¹H-ЯМР (d₆-ДМСО): δ 12,09 (с, 1H), 10,43 (с, 1H), 10,37 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,97 (ш, 1H), 7,70-7,45 (м, 7H), 7,13 (ш, 1H), 2,40-2,30 (м, 1H), 2,12-2,04 (м, 1H), 1,45-1,33 (м, 2H).

РХМС: (M+H⁺) 422,1.

Приклад 136: (6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-амід (сіль соляної кислоти) (2R)-піперидин-2-каобонової кислоти



Стадія 1. Одержання трет-бутилового естеру (2R)-2-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-ілкарбамоїл)-піперидин-1-карбонової кислоти 136(a)

Одержання Проміжної сполуки 136(a) із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 7 (0,11г, 0,4ммоль), 1-трет-бутилового естеру (2R)-піперидин-1,2-дикарбонової кислоти (0,143г, 0,6ммоль), триетиламіну (0,3мл, 2ммоль), O-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (0,23г, 0,63ммоль) і N,N-диметилформаміду (0,1М, 5мл) проводили аналогічно Прикладу 11. Хроматографією на силікагелі одержували Проміжну сполуку 136(a) (0,21г) у вигляді жовтого порошку із 88% виходом.

¹H-ЯМР (d₆-ДМСО): δ 12,09 (с, 1H), 10,40 (с, 1H), 10,11 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,74-7,44 (м, 7H), 4,64-4,55 (м, 1H), 3,83 (д, 1H, J=12,25 Hz), 3,35-3,20 (зкритий м, 1H), 2,20-2,05 (м, 1H), 1,80-1,50 (м, 3H), 1,45-1,25 (широкий с, 1H).

РХМС: (M+H⁺) 488,2.

Стадія 2. Одержання вказаної в заголовку сполуки: (6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-аміду (сіль

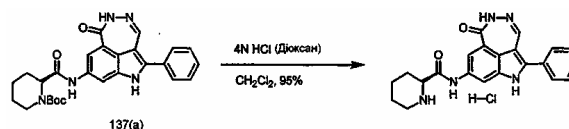
соляної кислоти) (2H)-піперидин-2-карбонової кислоти

Одержання вказаної в заголовку сполуки з Проміжної сполуки 136(a) (0,16г, 0,33ммоль) і 4M HCl в діоксані (1,6мл, 6,6ммоль) проводили аналогічно Прикладу 91. Виділенням, також аналогічним способом, включаючи подальше розтирання з сумішшю CH₂Cl₂/діетиловий етер і одержували вказану в заголовку сполуку (0,137г) у вигляді оранжевого/жовтого порошку із 96% виходом.

¹H-ЯМР (d₆-ДМСО): δ 12,31 (с, 1H), 10,90 (с, 1H), 10,45 (с, 1H), 9,26 (ш, 1H), 8,80-8,75 (м, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,76-7,46 (м, 7H), 3,95-3,81 (м, 1H), 3,35-3,25 (м, 1H), 3,10-2,92 (м, 1H), 2,36-2,26 (м, 1H), 1,76-1,51 (м, 5H).

РХМС: (M+H⁺) 388,1.

Приклад 137: (6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-амід (сіль соляної кислоти) (2S)-піперидин-2-карбонової кислоти



Стадія 1. Одержання трет-бутилового естеру (2S)-2-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-ілкарбамоїл)-піперидин-1-карбонової кислоти 137(a)

Одержання Проміжної сполуки 137(a) із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 7 (0,138г, 0,5ммоль), 1-трет-бутилового естеру (2S)-піперидин-1,2-дикарбонової кислоти (0,143г, 0,6ммоль), триетиламіну (0,3мл, 2ммоль), O-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (0,23г, 0,63ммоль) і N,N-диметилформаміду (0,1М, 5мл) проводили аналогічно Прикладу 11. Хроматографією на силікагелі одержували Проміжну сполуку 137(a) (0,20г) у вигляді жовтого порошку із виходом 84%.

¹H-ЯМР (d₆-ДМСО): δ 12,09 (с, 1H), 10,40 (с, 1H), 10,11 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,74-7,44 (м, 7H), 4,64-4,55 (м, 1H), 3,83 (д, 1H, J=12,25 Hz), 3,35-3,20 (зкритий м, 1H), 2,20-2,05 (м, 1H), 1,80-1,50 (м, 3H), 1,45-1,25 (широкий с, 1H).

РХМС: (M+H⁺) 488,1.

Стадія 2. Одержання вказаної в заголовку сполуки: (6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-аміду (сіль соляної кислоти) (2S)-піперидин-2-карбонової кислоти

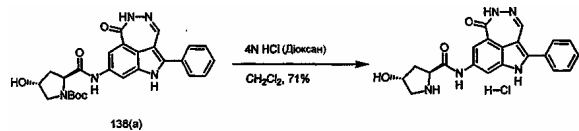
Одержання вказаної в заголовку сполуки з Проміжної сполуки 137(a) (0,16г, 0,33ммоль) і 4M HCl в діоксані (1,6мл, 6,6ммоль) проводили аналогічно Прикладу 91. Виділенням, також аналогічним способом, включаючи подальше розтирання з сумішшю CH₂Cl₂/діетиловий етер, одержували вказану в заголовку сполуку (0,132г) у вигляді оранжевого/жовтого порошку із 95% виходом.

¹H-ЯМР (d₆-ДМСО): δ 12,31 (с, 1H), 10,90 (с, 1H), 10,45 (с, 1H), 9,26 (ш, 1H), 8,80-8,75 (м, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,76-7,46 (м, 7H), 3,95-3,81 (м, 1H),

3,35-3,25 (м, 1H), 3,10-2,92 (м, 1H), 2,36-2,26 (м, 1H), 1,76-1,51 (м, 5H).

РХМС: (M+H⁺) 388,2.

Приклад 138: (6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-амід (сіль соляної кислоти) (2S,4R)-4-гідрокси-піролідін-2-карбонової кислоти



Стадія 1. Одержання трет-бутилового естеру (2S,4R)-4-гідрокси-2-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-карбонової кислоти 138(a)

Одержання Проміжної сполуки 138(a) із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 7 (0,138г, 0,5ммоль), 1-трет-бутилового естеру (2S,4R)-4-гідрокси-піролідін-1,2-дикарбонової кислоти (0,144г, 0,6ммоль), триетиламіну (0,3мл, 2ммоль), і О-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (0,23г, 0,63ммоль) і N,N-диметилформаміду (0,1М, 5мл) проводили аналогічно Прикладу 11. Хроматографією на силікагелі одержували Проміжну сполуку 138(a) (0,127г) у вигляді жовтого порошку із 52% виходом.

¹H-ЯМР (d₆-DMCO): δ 12,19 (с, 1H), 10,46 (с, 1H), 10,28 (с, 1H), 8,29 (с, 0,8H, основний ротамер), 8,29 (с, 0,2H, неосновний ротамер), 7,75-7,51 (м, 7H), 4,50-4,35 (м, 2H), 3,60-3,30 (м, 3H), 2,30-2,17 (м, 1H), 2,10-1,90 (м, 1H), 1,48 (с, 2H, неосновний ротамер), 1,34 (с, 2H, основний ротамер).

РХМС: (M+H⁺) 490,1.

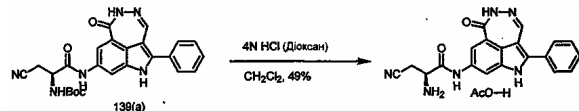
Стадія 2. Вказана в заголовку сполука: (6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-амід (сіль соляної кислоти) (2S,4R)-4-гідрокси-піролідін-2-карбонової кислоти

Одержання вказаної в заголовку сполуки з Проміжної сполуки 138(a) (0,105г, 0,21ммоль) і 4M HCl в діоксані (1мл, 4,2ммоль) проводили аналогічно Прикладу 91. Виділенням, також аналогічним способом, включаючи подальше розтирання з сумішшю CH₂Cl₂/діетиловий етер, одержували вказану в заголовку сполуку (0,065г) у вигляді оранжевого/жовтого порошку із 71% виходом.

¹H-ЯМР (d₆-DMCO): δ 12,33 (с, 1H), 10,93 (с, 1H), 10,44 (с, 1H), 10,10-9,95 (м, 1H), 8,90-8,45 (м, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,75-7,45 (м, 7H), 4,75-4,35 (широкий м, 3H), 3,45-3,30 (м, 1H), 3,20-3,10 (м, 1H), 2,50-2,35 (м, 1H), 2,10-1,95 (м, 1H).

РХМС: (M+H⁺) 390,1.

Приклад 139: (2S)-2-аміно-3-ціано-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-пропіонамід ацетат



Стадія 1. Одержання трет-бутилового естеру (1S)-[2-ціано-1-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-карбамоїл]-етил-карбамоїлової кислоти 139(a)

Одержання Проміжної сполуки 139(a) із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 7 (0,138г, 0,5ммоль), (2S)-2-трет-бутоксикарбоніламіно-3-ціано-пропіонової кислоти (0,134г, 0,6ммоль), триетиламіну (0,3мл, 2ммоль), О-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (0,23г, 0,63ммоль) і N,N-диметилформаміду (0,1М, 5мл) проводили аналогічно Прикладу 11. Хроматографією на силікагелі одержували Проміжну сполуку 139(a) (0,094г) у вигляді жовтого порошку із 40% виходом.

¹H-ЯМР (d₆-DMCO): δ 12,15 (с, 1H), 10,42 (с, 1H), 10,37 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,75-7,48 (м, 8H), 4,55-4,40 (м, 1H), 3,02 (дд, 1H, J=17,1, 4,9 Hz), 2,85 (дд, 1H, J=17,0, 9,0 Hz), 1,43 (с, 9H).

РХМС: (M+H⁺) 473,2.

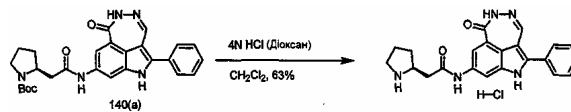
Стадія 2. Одержання вказаної в заголовку сполуки: (2S)-2-аміно-3-ціано-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-пропіонамід ацетату

Одержання вказаної в заголовку сполуки з Проміжної сполуки 139(a) (0,084г, 0,18ммоль) і 4M HCl в діоксані (0,9мл, 3,6ммоль) проводили аналогічно Прикладу 91. Препаративною ВЕРХ одержували вказану в заголовку сполуку (0,038г) у вигляді оранжевого/жовтого порошку із 49% виходом.

¹H-ЯМР (d₆-DMCO): δ 12,31 (с, 1H), 10,50 (с, 1H), 10,35 (широкий с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,80-7,55 (м, 7H), 3,84 (дд, 1H, J=7,0, 6,9 Hz), 2,99 (дд, 1H, J=16,8, 5,7 Hz), 2,85 (дд, 1H, J=16,6, 7,2 Hz), 2,73 (с, 6H).

РХМС: (M+H⁺) 373,1.

Приклад 140: (2S)-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-2-піролідін-2-іл-ацетамід (сіль соляної кислоти)



Стадія 1. Одержання трет-бутилового естеру (2S)-2-[(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-карбамоїл]-метил-піролідін-1-карбонової кислоти 140(a)

Одержання Проміжної сполуки 140(a) із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 7 (0,138г, 0,5ммоль), трет-бутилового естеру (2S)-2-карбоксиметил-піролідін-1-карбонової кислоти (0,143г, 0,6ммоль), триетиламіну (0,3мл, 2ммоль) і О-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (0,23г, 0,63ммоль) і N,N-диметилформаміду (0,1М, 5мл) проводили аналогічно Прикладу 11. Хроматографією на силікагелі одержували Проміжну сполуку 140(a) (0,155г) у вигляді жовтого порошку із 64% виходом.

^1H -ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,09 (с, 1H), 10,39 (с, 1H), 10,17 і 10,10 (2 с, 1H, неосновний і основний ротамер), 8,20 (с, 1H), 7,75-7,45 (м, 7H), 4,10 (с, 1H), 4,20-4,05 (м, 1H), 3,50-3,25 (м, 2H), 2,10-1,75 (м, 4H), 1,40 і 1,29 (2 с, 9H, неосновний і основний ротамер).

РХМС: ($\text{M}-\text{Boc}+\text{H}^+$) 388,2.

Стадія 2. Одержання вказаної в заголовку сполуки: (2S)-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-2-піролідин-2-іл-ацетаміду (сіль соляної кислоти)

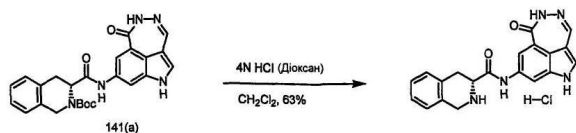
Одержання вказаної в заголовку сполуки з Проміжної сполуки 140(а) (0,1г, 0,20ммоль) і 4M HCl в діоксані (1мл, 4,2ммоль) проводили аналогічно Прикладу 91. Виділенням, також аналогічним способом, включаючи подальше розтирання з сумішшю CH_2Cl_2 /діетиловий етер, одержували вказану в заголовку сполуку (0,055г) у вигляді оранжевого/жовтого порошку із 63% виходом.

основний ротамер; ^1H -ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,23 (с, 1H), 10,48 (с, 1H), 10,41 (с, 1H), 9,25-9,10 (м, 1H), 8,95-8,80 (м, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,75-7,45 (м, 7H), 4,10 (закритий м, 1H), 3,90-3,75 (м, 1H), 3,25-3,15 (м, 2H), 2,95-2,85 (м, 2H), 2,25-1,55 (м, 5H).

неосновний ротамер; ^1H -ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,31 (с, 1H), 10,92 (с, 1H), 10,45 (с, 1H), 9,85-9,75 (м, 1H), 8,75-8,60 (м, 1H), 3,35-3,25 (м, 2H).

РХМС: ($\text{M}+\text{H}^+$) 388,2.

Приклад 141: (6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-амід (сіль соляної кислоти) (3R)-1,2,3,4-тетрагідро-ізохінолін-3-карбонової кислоти



Стадія 1. Одержання трет-бутилового естеру (3R) 3-(6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-ілкарбамоїл)-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонової кислоти 141 (а)

Одержання проміжної сполуки 141 (а) із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 2 (0,1г, 0,5ммоль), 2-трет-бутилового естеру (3R)-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2,3-дикарбонової кислоти (0,103г, 0,6ммоль), триетиламіну (0,3мл, 2ммоль), О-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (0,23г, 0,63ммоль) і N,N-диметилформаміду (0,1М, 5мл) проводили аналогічно Прикладу 11. Хроматографією на силікагелі одержували Проміжну сполуку 141 (а) (0,094г) у вигляді жовтого порошку із 41% виходом.

^1H -ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 11,72 (широкий с, 1H), 10,25 (с, 1H), 10,14 (широкий с, 1H), 8,09 і 7,96 (2 с, 1H, основний і неосновний ротамер), 7,57 (с, 2H), 7,47 (с, 1H), 7,30-7,10 (м, 4H), 4,75-4,60 (м, 1H), 4,48-4,34 (м, 1H), 3,40-3,00 (м, 3H), 1,47 (с, 3H), 1,31 (с, 6H).

РХМС: ($\text{M}-\text{H}^+$) 458,3.

Стадія 2. Одержання вказаної в заголовку сполуки: (6-оксо-5,6-дигідро-1H-

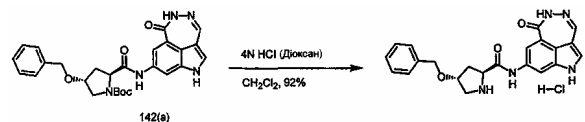
[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-аміду (сіль соляної кислоти) (3R)-1,2,3,4-тетрагідро-ізохінолін-3-карбонової кислоти

Одержання вказаної в заголовку сполуки з Проміжної сполуки 141 (а) (0,094г, 0,20ммоль) і 4M HCl в діоксані (1мл, 4,2ммоль) проводили аналогічно Прикладу 91. Виділенням, також аналогічним способом, включаючи подальше розтирання з сумішшю CH_2Cl_2 /діетиловий етер, одержували вказану в заголовку сполуку (0,051 г) у вигляді оранжевого/жовтого порошку із 63% виходом.

^1H -ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 11,98 (с, 1H), 11,08 (с, 1H), 10,32 (с, 1H), 9,93 (ш, 1H), 9,64 (ш, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,29 (с, 5H), 4,50-4,10 (закритий м, 3H), 3,53 (дд, 1H, J=16,4, 4,0 Hz), 3,14 (дд, 1H, J=16,8, 12,06 Hz).

РХМС: ($\text{M}+\text{H}^+$) 360,1.

Приклад 142: (6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-амід (сіль соляної кислоти) (2S,4R)-4-бензилокси-піролідин-2-карбонової кислоти



Стадія 1. Одержання трет-бутилового естеру (2S,4R) 4-бензилокси-2-(6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-ілкарбамоїл)-піролідин-1-карбонової кислоти 142(а)

Одержання проміжної сполуки 142(а) із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 2 (0,1г, 0,5ммоль), 1-трет-бутилового естеру (2S,4R)-4-бензилокси-піролідин-1,2-дикарбонової кислоти (0,103г, 0,6ммоль), триетиламіну (0,3мл, 2ммоль), О-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (0,23г, 0,63ммоль) і N,N-диметилформаміду (0,1М, 5мл) проводили аналогічно Прикладу 11. Хроматографією на силікагелі одержували Проміжну сполуку 142(а) (0,126г) у вигляді жовтого порошку із 50% виходом.

^1H -ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 11,76 (с, 1H), 10,26 (с, 1H), 10,18 (с, 1H), 8,18 і 8,10 (с, 1H, rotamers), 7,60 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,42-7,26 (м, 5H), 4,53 (с, 2H), 4,39-4,26 (м, 1H), 4,22 (широкий с, 1H), 3,54 (широкий с, 2H), 3,32 (с, 2H), 1,27 (с, 6H).

РХМС: ($\text{M}-\text{H}^+$) 502,2.

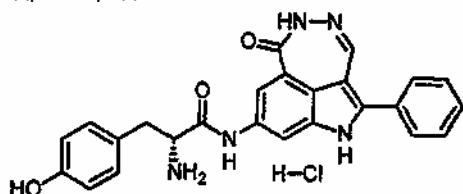
Стадія 2. Одержання вказаної в заголовку сполуки: (6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-амід (сіль соляної кислоти) (2S,4R)-4-бензилокси-піролідин-2-карбонової кислоти

Одержання вказаної в заголовку сполуки з Проміжної сполуки 142(а) (0,106г, 0,21ммоль) і 4M HCl в діоксані (1мл, 4,2ммоль) проводили аналогічно Прикладу 91. Виділенням, також аналогічним способом, включаючи подальше розтирання з сумішшю CH_2Cl_2 /діетиловий етер, одержували вказану в заголовку сполуку (0,085г) у вигляді оранжевого/жовтого порошку із 92% виходом.

^1H -ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 11,96 (с, 1H), 10,94 (с, 1H), 10,33 (с, 1H), 10,12 (ш, 1H), 8,89 (ш, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,45-7,28 (м, 7H), 4,40 (ш, 2H), 3,47 (ш, 2H), 2,80-2,65 (м, 1H), 2,15-2,01 (м, 1H).

РХМС: ($\text{M}+\text{H}^+$) 404,2.

Приклад 143: (2R)-2-аміно-3-(4-гідроксифеніл)-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)пропанаміду гідрохлорид

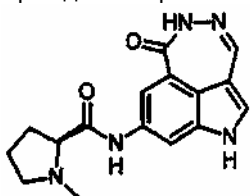


Одержання прикладу 143 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 150 (64мг, 0,119ммоль), і 4М НСІ в діоксані (5мл) проводили аналогічно Прикладу 91. Проводили виділення, також аналогічним способом, що включає основне вивільнення триетиламіном і наступною хроматографією на силікагелі елюючи сумішшю 3:1:1 гексан етилацетат:етанол. При охолодженні на льодяній бані, очищену вільну основу в CH_2Cl_2 (5мл) оброблювали 4М НСІ в діоксані (0,1мл). Після видалення летких компонентів, вказану в заголовку сполуку (32мг, 0,067ммоль) одержували у вигляді оранжевого/жовтого порошку із 57% виходом.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,25 (с, 1H, обмінюється), 10,71 (с, 1H, обмінюється), 10,45 (с, 1H, обмінюється), 9,44 (ш с, 1H, обмінюється), 8,45-8,31 (широкий м, 2H, обмінюється), 8,08 (с, 1H), 7,76-7,45 (м, 7H), 7,09 (д, 2H, $J=8$ Hz), 6,72 (д, 2H, $J=8$ Hz), 4,13 (м, 1H), 3,19-2,97 (м, 2H).

РХМС: ($\text{M}+\text{H}^+$) 440,0, ($\text{M}-\text{H}^-$) 438,2.

Приклад 144: (6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-амід (S)-1-метилпіролідін-2-карбонової кислоти



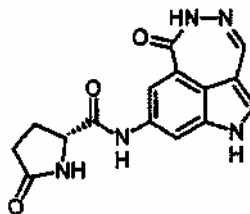
Одержання прикладу 144 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 2 (190мг, 0,95ммоль), N-метилпроліну (129мг, 1,47ммоль), триетиламіну (0,19мл, 1,43ммоль) і O-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (470мг, 1,3ммоль) в N,N-диметилформаміді (5мл) проводили аналогічно Прикладу 11. Хроматографією на силікагелі (елюючи 10% метанолом в CH_2Cl_2), також аналогічним способом, одержували вказану в заголовку сполуку (100мг, 0,32ммоль) у вигляді жовтого порошку із 34% виходом.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): 11,83 (с, 1H), 10,33 (с, 1H), 9,96 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 3,20 (м, 1H), 3,03 (м, 1H), 2,63 (м, 1H), 2,23 (м, 1H), 1,91-1,88 (м, 3H).

Аналітичний аналіз розрах. для $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 0,2 \text{H}_2\text{O}$: С, 61,02; Н, 5,57; N, 22,24. Знайдено: С, 60,83; Н, 5,29; N, 22,23.

РХМС: ($\text{M}+\text{H}^+$) 312,1.

Приклад 145: (6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-амід (2R)-5-оксопіролідін-2-карбонової кислоти



Одержання прикладу 145 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 2 (вільної основи) (190мг, 0,95ммоль), (R)-(+)-піролідонкарбонової кислоти (167мг, 1,29ммоль), триетиламіну (0,25мл, 1,77ммоль), і O-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (538мг, 1,42ммоль) в N,N-диметилформаміді (5мл) проводили аналогічно Прикладу 11.

Суміш концентрували і залишок розтирали з метанолом. Одержані тверді речовини потім збирали шляхом фільтрації і промивали метанолом з одержанням вказаної в заголовку сполуки (220мг, 0,57ммоль) у вигляді жовтого порошку із 60% виходом.

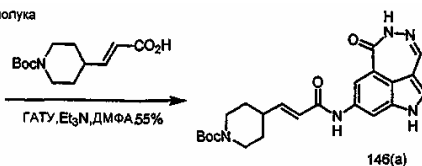
^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): 11,79 (с, 1H), 10,27 (с, 1H), 10,20 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,49 (с, 1H), 4,21 (м, 1H), 2,36 (м, 1H), 2,24-2,16 (м, 2H), 2,03 (м, 1H).

Аналітичний аналіз розрах. для $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_3 \cdot 1\text{H}_2\text{O}$: С, 54,71; Н, 4,59; N, 21,27. Знайдено: С, 54,51; Н, 4,68; N, 21,05.

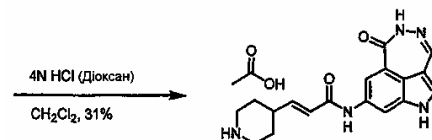
РХМС: ($\text{M}+\text{H}^+$) 312,2.

Приклад 146: N-(6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-3-піперидин-4-іл-акриламід ацетат

Вказана в заголовку сполука прикладу 2



146(a)



Стадія 1. Одержання трет-бутилового естеру 4-[2-(6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-ілкарбамоїл)-вініл]-піперидин-1-карбонової кислоти 146(a)

Одержання проміжної сполуки 146(a) із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 2 (вільної основи) (49мг, 0,245ммоль), трет-бутилового естеру 4-(2-карбокси-вініл)-піперидин-1-карбонової кислоти (99мг, 0,39ммоль), триетиламіну (0,069мл,

0,49ммоль), і О-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (148мг, 0,39ммоль) в N,N-диметилформаміді (3мл) проводили аналогічно Прикладу 11. Хроматографією на силікагелі (елюючи 10 % метанолом в CH_2Cl_2), також аналогічним способом, одержували Проміжну сполуку 146(а) (58мг, 0,13ммоль) у вигляді жовтого порошку із 55% виходом.

Стадія 2. Одержання вказаної в заголовку сполуки: N-(6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-3-піперидин-4-іл-акриламід у ацетату

Одержання вказаної в заголовку сполуки з Проміжної сполуки 146(а) (58мг, 0,13ммоль) в CH_2Cl_2 (2мл) і 4М НСІ в діоксані (2мл) проводили аналогічно Прикладу 91. Після концентрування, залишок очищували шляхом препаративної ВЕРХ (Peeke Scientific, HI-Q C18 обернена фаза 5и, 100А, 250х21,2 мм колонка) елюючи CH_3CN і 0,1 % оцтової кислоти у воді при швидкості потоку 20 мл/хв. із градієнтом 5-95% CH_3CN за 40хв. з одержанням вказаної в заголовку сполуки (16мг, 0,04ммоль) у вигляді блідо-жовтого порошку із 31% виходом.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): 11,55 (с, 1H), 10,00 (с, 1H), 9,91 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,32 (д, J=8 Hz, 2H), 7,22 (с, 1H), 6,50 (м, 1H), 5,82 (м, 1H), 2,77-2,74 (м, 2H), 2,03 (м, 1H), 1,65-1,53 (м, 2H), 1,29-1,28 (м, 2H), 1,10-1,02 (м, 2H).

РХМС: (M+H⁺) 337.

Приклад 147: метиловий естер 8-трет-бутоксикарбоніламіно-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-2-карбонової кислоти



Стадія 1. Одержання метилового естеру 6-трет-бутоксикарбоніламіно-1H-індол-4-карбонової кислоти 147 (а)

Триетиламін (17,1мл, 123ммоль) повільно додавали до Проміжної сполуки 2(б) Прикладу 2 (гідрохлориду) (27,5г, 121ммоль) охолоджували до 0°C в 400мл безводного CH_3CN . Через 0,5 годин додавали ди-трет-бутилдикарбонат (26,76г, 123ммоль) в безводному CH_3CN (50мл), і суміш залишали перемішуватись при кімнатній температурі на 24год., після чого леткі компоненти видаляли у вакуумі. Етилацетат (500мл) і H_2O (500мл) додавали, і водний шар екстрагували етилацетатом (4х120мл). Об'єднані етилацетатні екстракти промивали H_2O (2х170мл) і розчином

солі (100мл) і залишали висушуватись над Na_2SO_4 . Після фільтрації леткі компоненти видаляли у вакуумі з одержанням Проміжної сполуки 147(а) (35,1г, 121ммоль) у вигляді коричневої твердої речовини у кількісному виході.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,28 (с, 1H), 9,43 (с, 1H), 7,91 (ш с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,42 (т, 1H, J=2,73 Hz), 6,83 (т, 1H, J=2,17 Hz), 3,89 (с, 3H), 1,50 (с, 9H).

РХМС: (M+Na⁺) 313,1; (M-H)⁻ 289,2.

Аналітичний аналіз розрахований для $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$: С, 62,06; Н, 6,25; N, 9,65. Знайдено: С, 62,08; Н, 6,30; N, 9,59.

Стадія 2. Одержання метилового естеру 6-трет-бутоксикарбоніламіно-3-форміл-1H-індол-4-карбонової кислоти 147(б)

Попередньо змішаний реагент Вільсмейера, що складається з оксихлориду фосфору (33,67мл, 3624ммоль) в N,N-диметилформаміді (81,40мл) додавали по краплях при 0°C до Проміжної сполуки 147(а) (33,87г, 116ммоль), перемішуючи в безводному CH_2Cl_2 (584мл). Суміш перемішували 1 годину при кімнатній температурі, гасили водним 2,0М ацетатом натрію (700мл) при 0°C і нейтралізували твердим Na_2CO_3 . Утворювалася тверда речовина і суміш розділяли між етилацетатом (4000мл) і H_2O (2000мл). Шари відділяли і водний шар екстрагували етилацетатом (4х500мл). Органічні шари об'єднували, промивали розчином солі, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Метанол (3500мл) додавали до залишку з наступним додаванням K_2CO_3 (70г). Суміш перемішували при кімнатній температурі 16 годин, після чого леткі компоненти видаляли у вакуумі. Етилацетат (500мл) і H_2O (500мл) додавали. Всю суміш потім фільтрували і нерозчинні тверді речовини збирали і сушили у вакуумі з одержанням Проміжної сполуки 147(б) (14,35г, 45,1ммоль) у вигляді білої твердої речовини. Водний шар знову екстрагували етилацетатом (4х120мл), і етилацетатні екстракти об'єднували, промивали H_2O (2х170мл), розчином солі і залишали висушуватись над Na_2SO_4 . Після фільтрації леткі компоненти видаляли у вакуумі з одержанням додаткової Проміжної сполуки 147(б) (10,74г, 33,8ммоль) у вигляді білої твердої речовини. Об'єднаний вихід з двох партій складав 68%.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,28 (с, 1H), 10,09 (с, 1H), 9,60 (с, 1H), 8,23 (д, 1H, J=3,01 Hz), 7,96 (д, 1H, J=1,32 Hz), 7,65 (д, 1H, J=1,88 Hz), 3,84 (с, 3H), 1,50 (с, 9H).

РХМС: (M+H⁺) 319, (M+Na⁺) 341,1; (M-H)⁻ 317,1

Стадія 3. Одержання трет-бутилового естеру (6-оксо-5,6-дигідро-1H-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-карбамінової кислоти 147(с)

Оцтову кислоту (7,89мл) додавали до Проміжної сполуки 147(б) (25,1г, 78,9ммоль) в безводному метанолі (789мл). Суспензію перемішували при кімнатній температурі 10 хвилин і додавали $\text{H}_2\text{NNH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (21,43мл, 395ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі ще 10 хвилин, нагрівали при 70°C 0,5 годин і охолоджували до кімнатної температури. Леткі компоненти видаляли у вакуумі і залишкове

масло розтирали з метанолом і толуолом з одержанням Проміжної сполуки 147(с) (23,6г, 78,9ммоль) у вигляді жовтого порошку у кількісному виході.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 11,63 (с, 1H), 10,19 (с, 1H), 9,45 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,51 (д, 1H, $J=2,07$ Hz), 7,44 (с, 1H), 1,49 (с, 9H).

РХМС: ($M+H^+$) 301,1, ($M+Na^+$) 323,1; ($M-H$)⁻ 299,1.

Аналітичний аналіз розрахований для $C_{15}H_{16}N_4O_3 \cdot 0,5 H_2O$: С, 59,10; Н, 5,46; N, 18,38. Знайдено: С, 59,49; Н, 5,43; N, 17,97.

Стадія 4. Одержання трет-бутилового естеру (2-бром-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сд]індол-8-іл)-карбамінової кислоти 147(д)

Проміжну сполуку 147(с) (1,00г, 3,33ммоль) розчиняли в безводному N,N-диметилформаміді (15мл) і охолоджували до -78°C . N-бромсукцинімід (0,564г, 3,17ммоль) в безводному N,N-диметилформаміді (3,5мл) додавали по краплях протягом 2хв. Реакційну суміш залишали нагрітись до кімнатної температури і перемішували 1 годину. Додатковий N-бромсукцинімід (0,337г, 2,00ммоль) в N,N-диметилформаміді (приблизно 1,5мл) потім додавали порціями протягом 0,5 годин для завершення реакції. Реакційну суміш вливали в H_2O (70мл), і випадала в осад темна тверда речовина. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації і сушили у вакуумі з одержанням Проміжної сполуки 147(д) (0,95г, 2,51ммоль) у вигляді темної твердої речовини із 75% виходом.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,54 (с, 1H), 10,47 (с, 1H), 9,57 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,71 (д, 1H, $J=1,70$ Hz), 7,31 (с, 1H), 1,53 (с, 9H).

РХМС: ($M+H^+$) 379,0, 381,0, ($M+Na^+$) 401,0, 403,0; ($M-H$)⁻ 377,1, 379,1.

Аналітичний аналіз розрахований для $O_{15}H_{15}BrN_4O_3$: С, 47,51; Н, 3,99; N, 14,77. Знайдено: С, 47,42; Н, 3,99; N, 14,51.

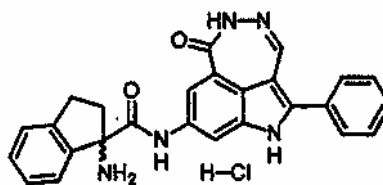
Стадія 5. Одержання вказаної в заголовку сполуки: метилового естеру 8-трет-бутоксикарбоніламіно-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сд]індол-2-карбонової кислоти

Проміжну сполуку 147(д) (0,200г, 0,529ммоль), триетиламін (0,147мл, 1,06ммоль) і безводний метанол (2мл) в безводному N,N-диметилформаміді (2мл) промивали Ag. Додавали [1,1-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій (II) (86,4мг, 0,106ммоль) і CO барботували у реакційну суміш 5 хвилин. Реакційну суміш потім запечатували і нагрівали при 85°C 16 годин. Суміш фільтрували через добре напаквану діатомову землю і фільтрат концентрували у вакуумі. Хроматографією на силікагелі (елюючи сумішшю 1:1 етилацетат: гексан) одержували вказану в заголовку сполуку (66мг, 0,184ммоль) у вигляді жовтого порошку із 35% виходом.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,42 (с, 1H), 10,80 (с, 1H), 9,69 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 3,92 (с, 3H), 1,49 (с, 9H).

РХМС: ($M+H^+$) 359,1, ($M+Na^+$) 381,2; ($M-H$)⁻ 357,0.

Приклад 148: 1-аміно-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сд]індол-8-іл)-2,3-дигідро-1H-інден-1-карбоксамід гідрохлорид

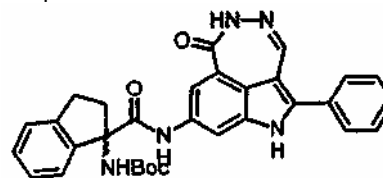


Одержання прикладу 148 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 149 (52мг, 0,097ммоль), і 4M HCl в діоксані (5мл) проводили аналогічно Прикладу 91. Виділенням, також аналогічним способом, одержували вказану в заголовку сполуку (46мг, 0,097ммоль) у вигляді жовтого порошку у кількісному виході.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,42 (с, 1H), 10,60 (с, 1H), 10,20 (с, 1H), 9,05-8,86 (м, 3H), 8,23 (с, 1H), 7,90-7,73 (м, 3H), 7,72-7,57 (м, 6H), 7,55-7,41 (м, 2H), 3,42 (м, 1H), 3,31 (м, 1H), 3,08 (м, 1H), 2,55 (м, 1H, частково закритий).

РХМС: ($M+H^+$) 436,2, 419,2.

Приклад 149: 1,1-диметилетил 1-[[[6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сд]індол-8-іл)аміно]карбоніл]-2,3-дигідро-1H-інден-1-ілкарбамат

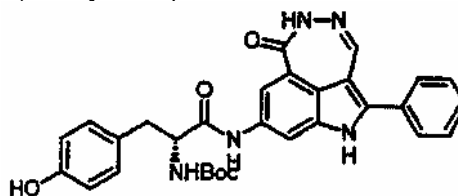


Одержання прикладу 149 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 7 (гідрохлориду) (52мг, 0,17ммоль), 1-[[[1,1-диметилетил)окси]карбоніл]аміно]-2,3-дигідро-1H-інден-1-карбонової кислоти (72мг, 0,26ммоль), триетиламіну (0,071мл, 0,51ммоль), і O-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуранію гексафторфосфату (99мг, 0,26ммоль) в CH_2Cl_2 (0,4мл) і N,N-диметилформамід (0,4мл) проводили аналогічно Прикладу 11. Хроматографією на силікагелі (елюючи сумішшю 1:1 гексан:ацетон), також аналогічним способом, одержували вказану в заголовку сполуку (63мг, 0,12ммоль) у вигляді жовтого порошку із 69% виходом.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,05 (с, 1H), 10,36 (с, 1H), 10,01 (м, 1H), 8,09 (м, 1H), 7,87-7,74 (м, 2H), 7,70-7,62 (м, 2H), 7,63-7,53 (м, 2H), 7,52-7,47 (м, 2H), 7,31-7,22 (м, 3H), 3,08-2,95 (м, 3H), 2,09 (м, 1H), 1,40 (м, 9H).

РХМС: ($M-H$)⁻ 534,0.

Приклад 150: 1,1-диметилетил (1R)-1-[(4-гідроксифеніл)метил]-2-оксо-2-[(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сд]індол-8-іл)аміно]етилкарбамат



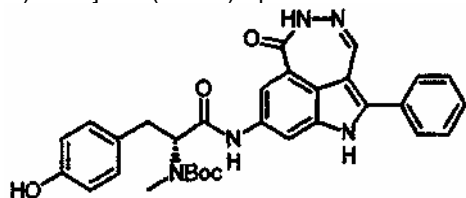
Одержання прикладу 150 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 7 (гідрохлориду)

(44мг, 0,144ммоль), (2R)-2-(((1,1-диметилетил)окси)карбоніл)аміно-3-(4-гідроксифеніл)пропанової кислоти (46мг, 0,173ммоль), триетиламіну (0,060мл, 0,43ммоль), і O-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуранію гексафторфосфату (66мг, 0,173ммоль) в CH₂Cl₂ (0,4мл) і N,N-диметилформаміді (0,4мл) проводили аналогічно Прикладу 11. Хроматографією на силікагелі (елююючи сумішшю 1:1 гексан:ацетон), також аналогічним способом, одержували вказану в заголовку сполуку (74мг, 0,137ммоль) у вигляді жовтого порошку із 95% виходом.

¹H-ЯМР (d₆-DMCO): δ 12,11 (с, 1H), 10,41 (с, 1H), 10,20 (с, 1H), 9,20 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,71-7,45 (м, 7H), 7,14 (д, 2H, J=8,50 Hz), 6,68 (д, 2H, J=8,40 Hz), 4,24 (м, 1H), 2,94 (м, 1H), 2,72 (м, 1H), 1,35(8, 9H).

РХМС: (M-H)⁺ 538,1.

Приклад 151: 1,1-диметилетил (1R)-1-[(4-гідроксифеніл)метил]-2-оксо-2-[(6-оксо-2-Феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)аміно]етил(метил)карбамат

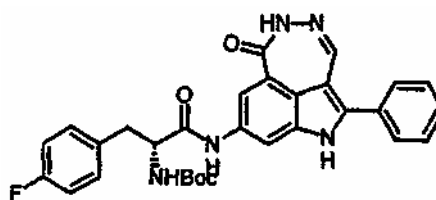


Одержання прикладу 151 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 7 (гідрохлориду) (40мг, 0,128ммоль), (2R)-2-(((1,1-диметилетил)окси)карбоніл)аміно-3-(4-гідроксифеніл)пропанової кислоти (57мг, 0,192ммоль), триетиламіну (0,054мл, 0,384ммоль), і O-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуранію гексафторфосфату (73мг, 0,192ммоль) в CH₂Cl₂ (0,4мл) і N,N-диметилформаміді (0,4мл) проводили аналогічно Прикладу 11. Додаткові (2R)-2-(((1,1-диметилетил)окси)карбоніл)аміно-3-(4-гідроксифеніл)пропанову кислоту (14мг, 0,047ммоль) і O-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуранію гексафторфосфат (18мг, 0,047ммоль) додавали через 24 годин для завершення реакції. Хроматографією на силікагелі (елююючи сумішшю 1:1 гексан:ацетон), також аналогічним способом, одержували вказану в заголовку сполуку (55мг, 0,099ммоль) у вигляді жовтого порошку із 78% виходом.

¹H ЯМР (d₆-DMCO) багаторазово: δ 12,10 (ш с, 1H), 10,38 (ш с, 1H), 9,20 (м, 1H), 8,13 (м, 1H), 7,72-7,63 (м, 3H), 7,61-7,43 (м, 4H), 7,09-7,00 (м, 2H), 6,72-6,62 (м, 2H), 4,82-4,60 (м, 1H), 3,19-3,08 (м, 1H), 2,93-2,85 (м, 1H), 2,80-2,62 (м, 3H), 1,37-1,21 (м, 9H).

РХМС: (M+H⁺) 554,2, (M+Na⁺) 576,2 (M-H)⁻ 552,0.

Приклад 152: 1,1-диметилетил (1R)-1-[(4-фторфеніл)метил]-2-оксо-2-[(6-оксо-2-Феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)аміно]етилкарбамат

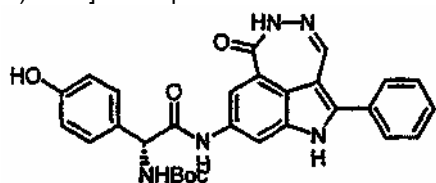


Одержання прикладу 152 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 7 (гідрохлориду) (40мг, 0,128ммоль), (2R)-2-(((1,1-диметилетил)окси)карбоніл)аміно-3-(4-фторфеніл)пропанової кислоти (54мг, 0,192ммоль), триетиламіну (0,054мл, 0,384ммоль), і O-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуранію гексафторфосфату (73мг, 0,192ммоль) в CH₂Cl₂ (0,4мл) і N,N-диметилформаміді (0,4мл) проводили аналогічно Прикладу 11. Хроматографією на силікагелі (елююючи сумішшю 1:1 гексан:ацетон), також аналогічним способом, одержували вказану в заголовку сполуку (61мг, 0,113ммоль) у вигляді жовтого порошку із 88% виходом.

¹H ЯМР (d₆-DMCO): δ 12,12 (с, 1H), 10,42 (с, 1H), 10,25 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,71-7,46 (м, 7H), 7,42-7,34 (м, 2H), 7,21-7,09 (м, 3H), 4,41 (м, 1H), 3,03 (м, 1H), 2,85 (м, 1H), 1,34 (с, 9H).

РХМС: (M-H)⁻ 540,2.

Приклад 153: 1,1-диметилетил (1R)-1-(4-гідроксифеніл)-2-оксо-2-[(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)аміно]етилкарбамат

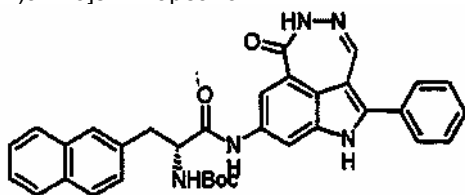


Одержання прикладу 153 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 7 (гідрохлориду) (42мг, 0,134ммоль), (2R)-2-(((1,1-диметилетил)окси)карбоніл)аміно-3-(4-гідроксифеніл)етанової кислоти (54мг, 0,202ммоль), триетиламіну (0,056мл, 0,402ммоль), і O-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуранію гексафторфосфату (77мг, 0,202ммоль) в CH₂Cl₂ (0,4мл) і N,N-диметилформаміді (0,4мл) проводили аналогічно Прикладу 11. Додаткові (2R)-2-(((1,1-диметилетил)окси)карбоніл)аміно-3-(4-гідроксифеніл)етанову кислоту (27мг, 0,10ммоль) і O-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуранію гексафторфосфат (39мг, 0,10ммоль) додавали через 24 годин для завершення реакції. Хроматографією на силікагелі (елююючи сумішшю 1:1 гексан:ацетон), також аналогічним способом, одержували вказану в заголовку сполуку (48мг, 0,091ммоль) у вигляді жовтого порошку із 68% виходом.

¹H-ЯМР (d₆-DMCO): δ 12,11 (с, 1H), 10,40(с, 1H), 10,30 (с, 1H), 9,46 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,71-7,48 (м, 7H), 7,33-7,27 (м, 2H), 6,80-6,69 (м, 2H), 5,22 (м, 1H), 1,41 (с, 1H).

РХМС: (M+H⁺) 526,2.

Приклад 154: 1,1-диметилетил (1R)-1-(нафталін-2-ілметил)-2-оксо-2-[(6-оксо-2-Феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)аміно]етилкарбамат

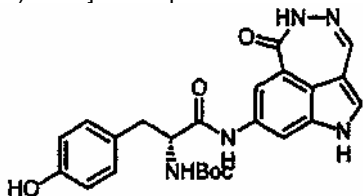


Одержання прикладу 154 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 7 (гідрохлориду) (40мг, 0,128ммоль), (2R)-2-([(1,1-диметилетил)окси]карбоніл)аміно-3-нафталін-2-ілпропанової кислоти (58мг, 0,192ммоль), триетиламіну (0,054мл, 0,384ммоль) і О-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (73мг, 0,192ммоль) в CH₂Cl₂ (0,4мл) і N,N-диметилформаміді (0,4мл) проводили аналогічно Прикладу 11. Хроматографією на силікагелі (елюючи сумішшю 1:1 гексан:ацетон), також аналогічним способом, одержували вказану в заголовку сполуку (69мг, 0,120ммоль) у вигляді жовтого порошку із 94% виходом.

¹H ЯМР (d₆-DMCO): δ 12,12 (с, 1H), 10,41 (с, 1H), 10,31 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,90-7,81 (м, 4H), 7,71-7,66 (м, 3H), 7,62-7,56 (м, 3H), 7,54-7,46 (м, 4H), 7,23 (д, 1H, J=8,1 Hz), 4,46 (м, 1H), 3,23 (м, 1H), 3,02 (м, 1H), 1,30 (с, 9H).

РХМС: (M-H) 572,2.

Приклад 155: 1,1-диметилетил (1R)-1-[(4-гідроксифеніл)метил]-2-оксо-2-[(6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)аміно]етилкарбамат



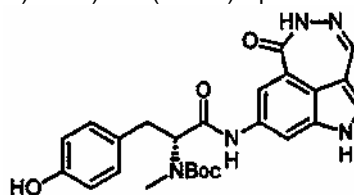
Одержання прикладу 155 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 2 (71мг, 0,30ммоль), (2R)-2-([(1,1-диметилетил)окси]карбоніл)аміно-3-(4-гідроксифеніл)пропанової кислоти (121мг, 0,45ммоль), триетиламіну (0,125мл, 0,9ммоль) і О-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (171мг, 0,45ммоль) в CH₂Cl₂ (0,5мл) і N,N-диметилформаміді (0,5мл) проводили аналогічно Прикладу 11. Очищенням, також аналогічним способом (елюючи сумішшю 1:1 гексан:ацетон) одержували вказану в заголовку сполуку (100мг, 0,22ммоль) у вигляді жовтого порошку із 72% виходом.

¹H ЯМР (d₆-DMCO): δ 11,75 (с, 1H), 10,26 (с, 1H), 10,13 (с, 1H), 9,19 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,61-7,56 (м, 2H), 7,14 (д, 2H, J=8,10 Hz), 7,04 (д, 1H, J=8,48 Hz), 6,66 (д, 2H, J=8,10 Hz), 4,22 (м, 1H), 3,08 (м, 1H), 2,87 (м, 1H), 1,34 (с, 9H).

РХМС: (M+H⁺) 464,2, (M+Na⁺) 486,2.

Приклад 156: 1,1-диметилетил (1R)-1-[(4-гідроксифеніл)метил]-2-оксо-2-[(6-оксо-5,6-дигідро-

1H[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)аміно]етил(метил)карбамат

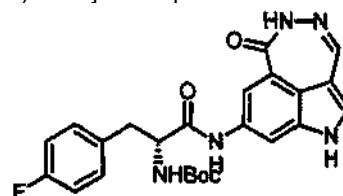


Одержання прикладу 156 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 2 (74мг, 0,31ммоль), (2R)-2-([(1,1-диметилетил)окси]карбоніл)аміно-3-(4-гідроксифеніл)пропанової кислоти (138мг, 0,47ммоль), триетиламіну (0,130мл, 0,93ммоль) і О-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (179мг, 0,47ммоль) в CH₂Cl₂ (0,5мл) і N,N-диметилформаміді (0,5мл) проводили аналогічно Прикладу 11. Очищенням, також аналогічним способом (елюючи сумішшю 1:1 гексан:ацетон) одержували вказану в заголовку сполуку (131мг, 0,27ммоль) у вигляді жовтого порошку із 88% виходом.

¹H ЯМР (d₆-DMCO): δ 11,77 (с, 1H), 10,26 (с, 1H), 9,21 (с, 1H), 8,12 (м, 1H), 7,65 (д, 1H, J=1,32 Hz), 7,58 (д, 1H, J=2,26 Hz), 7,48 (с, 1H), 7,07 (д, 2H, J=8,29 Hz), 6,73-6,64 (м, 2H), 4,75 (м, 1H), 3,12 (м, 1H), 2,86-2,65 (м, 4H, частково перекривається N,N-диметилформамідом), 1,35-1,25 (м, 9H).

РХМС: (M+H⁺) 478,3, (M+Na⁺) 500,3.

Приклад 157: 1,1-диметилетил (1R)-1-[(4-фторфеніл)метил]-2-оксо-2-[(6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)аміно]етилкарбамат



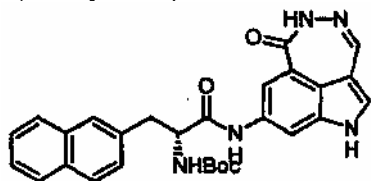
Одержання прикладу 157 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 2 (80мг, 0,34ммоль), (2H)-2-([(1,1-диметилетил)окси]карбоніл)аміно-3-(4-фторфеніл)пропанової кислоти (145мг, 0,51ммоль), триетиламіну (0,142мл, 1,02ммоль) і О-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (193мг, 0,51ммоль) в CH₂Cl₂ (0,5мл) і N,N-диметилформаміді (0,5мл) проводили аналогічно Прикладу 11. Очищенням, також аналогічним способом (елюючи сумішшю 1:1 гексан:ацетон) одержували вказану в заголовку сполуку (56мг, 0,12ммоль) у вигляді жовтого порошку із 35% виходом.

¹H ЯМР (d₆-DMCO): δ 11,73 (с, 1H), 10,24 (с, 1H), 10,16 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,55 (с, 1H з добрим розщепленням), 7,45 (с, 1H), (7,38-7,29 (м, 2H), 7,16-7,04 (м, 3H), 4,25 (м, 1H), 2,97 (м, 1H), 2,79 (м, 1H), 1,30 (с, 9H).

РХМС: (M+H⁺) 466,2, (M+Na⁺) 488,3.

Приклад 158: 1,1-диметилетил (1R)-1-(нафталін-2-ілметил)-2-оксо-2-[(6-оксо-5,6-дигідро-

1H[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)аміно]етилкарбамат

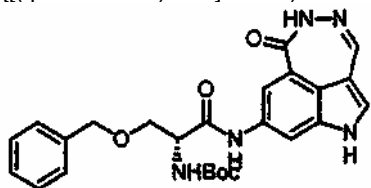


Одержання прикладу 158 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 2 (76мг, 0,32ммоль), (2R)-2-(((1,1-Диметилетил)окси)карбоніл)аміно-3-нафталін-2-ілпропанової кислоти (145мг, 0,48ммоль), триетиламіну (0,134мл, 0,96ммоль) і O-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (182мг, 0,48ммоль) в CH_2Cl_2 (0,5мл) і N,N-диметилформаміді (0,5мл) проводили аналогічно Прикладу 11. Очищенням, також аналогічним способом (елюючи сумішню 1:1 гексан:ацетон) одержували вказану в заголовку сполуку (67мг, 0,13ммоль) у вигляді жовтого порошку із 42% виходам.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 11,76 (ш с, 1H), 10,27 (с, 1H), 10,27 (ш с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,90-7,79 (м, 4H), 7,62-7,42 (м, 5H), 7,21 (д, 1H, $J=7,73$ Hz), 4,43 (м, 1H), 3,18 (м, 1H), 3,02 (м, 1H), 1,29 (с, 9H).

РХМС: ($M+H^+$) 498,2, ($M+Na^+$) 520,2.

Приклад 159: 1,1-диметилетил (1R,2R)-6-оксо-2-[(6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)аміно]-1-[[фенілметил)окси]метил]етилкарбамат

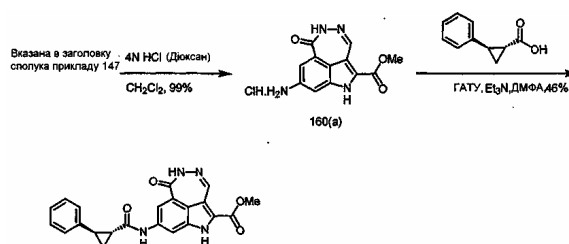


Одержання прикладу 159 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 2 (97мг, 0,41ммоль), (2R)-2-(((1,1-диметилетил)окси)карбоніл)аміно-3-[[фенілметил)окси]пропанової кислоти (182мг, 0,62ммоль), триетиламіну (0,171мл, 1,23ммоль), і O-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (236мг, 0,62ммоль) в CH_2Cl_2 (0,5мл) і N,N-диметилформаміді (0,5мл) проводили аналогічно Прикладу 11. Очищенням, також аналогічним способом (елюючи сумішню 1:1 гексан:ацетон) одержували вказану в заголовку сполуку (40мг, 0,083ммоль) у вигляді жовтого порошку із 20% виходом.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 11,78 (ш с, 1H), 10,29 (с, 1H), 10,22 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,61 (с, 1H, з добрим розщепленням), 7,75 (с, 1H), 7,38-7,26 (м, 4H), 7,08 (д, 1H, $J=6,02$ Hz), 4,54 (с, 2H), 4,42 (м, 1H), 3,74-3,63 (м, 2H), 1,42 (с, 9H).

РХМС: ($M+H^+$) 478,3, ($M+Na^+$) 500,2.

Приклад 160: метиловий естер (1R,2R)-6-оксо-8-[(2-феніл-циклопропанкарбоніл)аміно]-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-2-карбоненої кислоти



Стадія 1. Одержання метилового естеру 8-аміно-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-2-карбоненої кислоти (сіль соляної кислоти) 160(a)

Одержання проміжної сполуки 160(a) із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 147 (45,0мг, 0,125ммоль) і 4,0М HCl в діоксані (0,32мл) проводили аналогічно Прикладу 91. Виділенням, також аналогічним способом, одержували Проміжну сполуку 160(a) (36,9мг, 0,125ммоль) у вигляді жовтого порошку із 99% виходом.

Стадія 2. Одержання вказаної в заголовку сполуки: метилового естеру (1R,2R)-6-оксо-8-[(2-феніл-циклопропанкарбоніл)аміно]-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-2-карбоненої кислоти

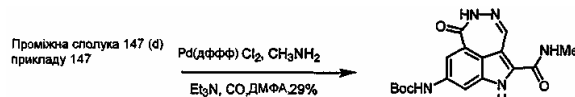
Одержання вказаної в заголовку сполуки з Проміжної сполуки 160(a) (36,9мг, 0,125ммоль), (1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбоненої кислоти (22,0мг, 0,136ммоль), триетиламіну (0,175мл, 1,26ммоль) і O-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (72,0мг, 0,189ммоль) в N,N-диметилформаміді (2,0мл) проводили аналогічно Прикладу 11. Хроматографією на силікагелі (елюючи сумішню 1:1 етилацетат: гексан), також аналогічним способом, включаючи подальше розтирання з метанолом і етером, одержували вказану в заголовку сполуку (23мг, 0,0572ммоль) у вигляді жовтого порошку із 46% виходом.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,53 (с, 1H), 10,83 (с, 1H), 10,58 (с, 1H), 8,23 (д, 1H, $J=1,51$ Hz), 8,15 (с, 1H), 7,76 (д, 1H, $J=1,51$ Hz), 7,37-7,25 (м, 2H), 7,25-7,14 (м, 3H), 3,93 (с, 3H), 2,45-2,35 (м, 1H), 2,15-2,05 (м, 1H), 1,58-1,47 (м, 1H), 1,45-1,33 (м, 1H).

РХМС: ($M+H^+$) 403,3, ($M+Na^+$) 425,1; ($M-H$) 401,0.

НЗМС: ($M+H^+$) Розрах. для $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_4$, 403,1406, знайдено 403,1413.

Приклад 161: трет-бутиловий естер (2-метилкарбамоїл-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-карбаминової кислоти



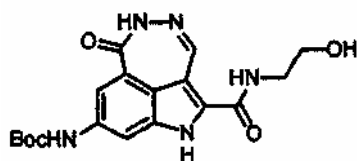
Одержання прикладу 161 проводили способом, аналогічним описаному в стадії 5 Прикладу 147, за винятком того, що гідрохлорид метиламіну заміщували метанолом. Потім СО барботували через суміш Проміжної сполуки 147(d) з Прикладу 147 (200мг, 0,529ммоль), триетиламіну (0,29мл, 2,11ммоль), гідрохлориду метиламіну (71мг, 1,06ммоль) і 1,1'-

біс(дифенілфосфіно)фероцендихлорпаладію (II) (86мг, 0,106ммоль). Умови проведення реакції, обробку і хроматографію на силікагелі (елююючи сумішшю 46:4:25 дихлорметан: метанол: етилацетат) також проводили аналогічно і одержували вказану в заголовку сполуку (55мг, 0,154ммоль) із 29% виходом.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,01 (с, 1H), 10,55 (с, 1H), 9,58 (с, 1H), 8,33-8,25 (м, 1H) 7,98 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,71 (д, 1H, J=1,51 Hz), 2,81 (д, 3H, J=4,52 Hz), 1,48 (с, 9H).

РХМС: (M+H⁺) 358,3, (M+Na⁺) 380,1; (M-H⁻) 356,1.

Приклад 162: трет-бутиловий естер [2-(2-гідрокси-етилкарбамоїл)-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл]-карбамінової кислоти

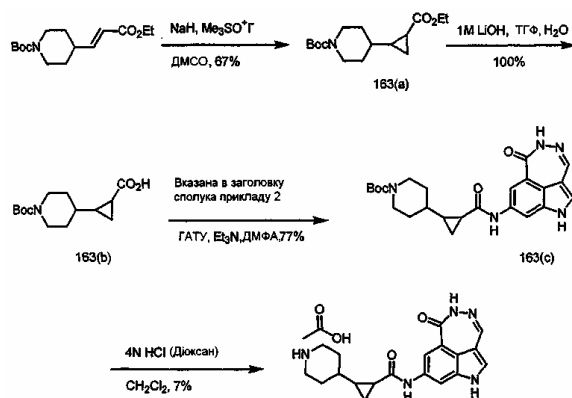


Одержання прикладу 162 проводили способом, аналогічним описаному в стадії 5 Прикладу 147, за винятком того, що 2-аміноетанол заміщували метанолом, і хроматографія не вимагалась. СО барботували через суміш Проміжної сполуки 147(d) з Прикладу 147 (60мг, 0,16ммоль), триетиламіну (0,044мл, 0,32ммоль), 2-аміноетанолу (19мг, 0,32ммоль) і 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцендихлорпаладію (II) (26мг, 0,032ммоль) в N,N-диметилформаміді (3,0мл). Після завершення реакції, суміш фільтрували через діатомову землю. Фільтрат концентрували і додавали метанол. Одержані тверді речовини збирали шляхом фільтрації і промивали метанолом, дихлорметаном і діетиловим етером. Після висушування у вакуумі, вказану в заголовку сполуку (24мг, 0,062ммоль) одержували у вигляді жовтого порошку із 39% виходом.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,08 (с, 1H), 10,56 (с, 1H), 9,58 (с, 1H), 8,30 (т, 1H, J=5,84 Hz) 8,06 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 4,80 (ш с, 1H), 3,60-3,48 (м, 2H), 3,38 (м, 2H, частково закритий), 1,48 (с, 9H).

РХМС: (M+H⁺) 388,1, (M+Na⁺) 410,1.

Приклад 163: (6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-аміду (ацетат) (1,2-транс)-2-піперидин-4-іл-циклопропанкарбонової кислоти



Стадія 1. Одержання трет-бутилового естеру 4-((1,2-транс)-2-етоксикарбоніл-циклопропіл)-піперидин-1-карбонової кислоти 163(a)

До суміші NaH (303мг, 7,57ммоль) і йодиду триметилсульфоксонію (1,67г, 7,57ммоль) додавали диметилсульфоксид (10мл). Після перемішування 30хв., розчин трет-бутилового естеру 4-(2-етоксикарбоніл-вініл)-піперидин-1-карбонової кислоти в диметилсульфоксиді (5мл) додавали по краплях. Після перемішування протягом ночі, додавали етилацетат і воду до суміші. Водний шар екстрагували етилацетатом декілька разів. Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Залишок очищували хроматографією на силікагелі елююючи сумішшю 10% етилацетат/гексан з одержанням Проміжної сполуки 163(a) (1,16г, 67%).

Стадія 2. Одержання трет-бутилового естеру 4-((1,2-транс)-2-карбокси-циклопропіл)-піперидин-1-карбонової кислоти 163(b)

До суміші Проміжної сполуки 163(a) (555мг, 1,87ммоль) в суміші 3:1 тетрагідрофуран-H₂O (12мл) додавали водний 1M LiOH (5,61мл). Одержану суміш перемішували протягом ночі. Суміш потім окислювали 1M HCl до рівня pH1 і екстрагували декілька разів етилацетатом. Об'єднані органічні шари потім промивали розчином солі і концентрували з одержанням Проміжної сполуки 163(b) (515мг, 1,87ммоль) у кількісному виході, який застосовували без подальшого очищення.

Стадія 3. Одержання трет-бутилового естеру 4-[(1,2-транс)-2(6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)карбамоїл]-циклопропіл]-піперидин-1-карбонової кислоти 163(c)

Одержання Проміжної сполуки 163(c) із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 2 (вільної основи) (374мг, 1,87ммоль), Проміжної сполуки 163(b) (500мг, 1,87ммоль), триетиламіну (0,31мл, 2,24ммоль) і O-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (782мг, 2,06ммоль) в N,N-диметилформаміді (10мл) проводили аналогічно Прикладу 11. Хроматографією на силікагелі (елююючи 40% ацетон в гексані), також аналогічним способом, одержували Проміжну сполуку 163(c) у вигляді жовтого порошку (649мг, 1,44ммоль) із 77% виходом.

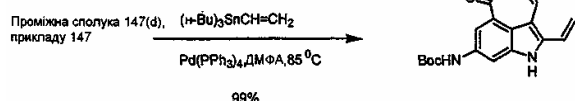
Стадія 4. Одержання вказаної в заголовку сполуки: (6-оксо-5, 6-дигідро-1-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-аміду (ацетат) (1,2-транс)-2-піперидин-4-іл-циклопропанкарбонової кислоти

Одержання вказаної в заголовку сполуки з Проміжної сполуки 163(с) (603мг, 1,34ммоль) в CH_2Cl_2 (10мл) і 4М HCl в діоксані (10мл) проводили аналогічно Прикладу 91. Після концентрування, неочищений продукт очищували шляхом препаративної ВЕРХ способом, аналогічним Прикладу 146, Стадія 2, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді блідо-жовтого порошку (37мг, 0,09ммоль) із 7% виходом.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): 11,71 (с, 1H), 10,26 (с, 1H), 10,23 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,55 (д, $J=8$ Hz, 2H), 7,46 (с, 1H), 3,05-3,03 (м, 2H), 2,51 (м, 1H), 1,65-1,53 (м, 3H), 1,29-1,28 (м, 2H), 1,10 (м, 1H), 0,99 (м, 1H), 0,96 (м, 1H), 0,73 (м, 1H).

РХМС: ($M+H^+$) 352.

Приклад 164: трет-бутиловий естер (6-оксо-2-вініл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-карбамінової кислоти

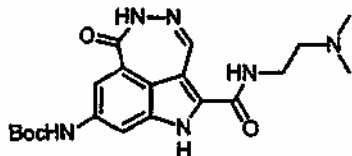


В атмосфері аргону Проміжну сполуку 147(d) Прикладу 147 (0,250г, 0,661ммоль), трибутил-вінілолово (0,420г, 1,32ммоль) і тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) (38мг, 0,033ммоль) в безводному N,N -диметилформаміді (5мл) нагрівали при 85°C 16 годин. Реакційну суміш фільтрували через добре напаквану діатомову землю, і фільтрат концентрували у вакуумі. Хроматографією на силікагелі (елюючи сумішшю 1:4 етилацетат: дихлорметан) одержували вказану в заголовку сполуку (0,18г, 0,552ммоль) у вигляді жовтого порошку із виходом 84%.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 11,80 (с, 1H), 10,32 (с, 1H), 9,51 (с, 1H), 7,72-7,62 (м, 3H), 7,05 (дд, 1H, $J=11,87$, 6,59 Hz), 5,89 (д, 1H, $J=17,33$ Hz), 5,43 (д, 1H, $J=11,11$ Hz), 1,49 (с, 9H).

РХМС: ($M+H^+$) 327,2, ($M+Na^+$) 349,1.

Приклад 165: трет-бутиловий естер [2-(2-диметиламіно-етилкарбамоїл)-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-карбамінової кислоти



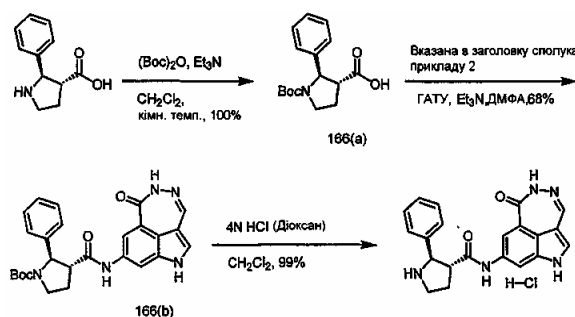
Одержання прикладу 165 проводили способом, аналогічним описаному в стадії 5 Прикладу 147, за винятком того, що N,N -диметилетилендіамін заміщували метанолом. СО барботували через суміш Проміжної сполуки 147(d) з Прикладу 147 (1,5г, 3,97ммоль), триетиламіну (1,1мл, 7,92ммоль), N,N -

диметилетилендіаміну (0,7г, 7,94ммоль) і 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцендихлорпаладію (II) (0,65г, 0,796ммоль) в N,N -диметилформаміді (30,0мл). Умови проведення реакції, обробку і хроматографію на силікагелі (елюючи сумішшю 46:4:25 дихлорметан:метанол:етилацетат) також проводили аналогічно і одержували вказану в заголовку сполуку (1,25г, 3,02ммоль) із 76% виходом.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 10,55 (с, 1H), 9,59 (с, 1H), 8,25 (т, 1H, $J=5,65$, 4,71 Hz) 8,06 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 3,45-3,37 (м, 2H, частково закритий), 2,42 (т, 2H, $J=6,59$, 6,41 Hz), 2,20 (с, 6H), 1,49 (с, 9H).

РХМС: ($M+H^+$) 415,3, ($M+Na^+$) 437,1; ($M-H$) 413,1.

Приклад 166: (6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-амід (сіль соляної кислоти) (2R,3R)-2-феніл-піролідін-3-карбонової кислоти



Стадія 1. Одержання 1-трет-бутилового естеру 2-феніл-піролідін-1,3-дикарбонової кислоти 166(a)

До суспензії (2R,3R)-3-фенілпіролідін-2-карбонової кислоти (100мг, 0,556ммоль) в діоксані (2мл) і H_2O (2мл) додавали триетиламін з наступним додаванням ди-трет-бутилдикарбонату (127мг, 0,583ммоль). Одержану суміш перемішували протягом ночі. Суміш потім розділяли між етилацетатом і 0,1М HCl . Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували, і концентрували з одержанням Проміжної сполуки 166(a) (162мг, 0,56ммоль) із 100% виходом, який застосовували без очищення.

Стадія 2. Одержання трет-бутилового естеру 3-(6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-ілкарбамоїл)-2-феніл-піролідін-1-карбонової кислоти 166(b)

Одержання проміжної сполуки 166(b) із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 2 (300мг, 1,0ммоль), Проміжної сполуки 166(a) (162мг, 0,56ммоль), триетиламіну (0,15мл, 1,1ммоль) і О-(7-азобензотріазол-1-іл)- N,N,N',N' -тетраметилуронію гексафторфосфату (254мг, 0,667ммоль) в N,N -диметилформаміді (10мл) проводили аналогічно Прикладу 11. Хроматографією на силікагелі (елюючи сумішшю 40% ацетон в гексані), також аналогічним способом, одержували Проміжну сполуку 166(b) у вигляді жовтого порошку (180мг, 0,38ммоль) із 68% виходом.

Стадія 3. Одержання вказаної в заголовку сполуки: (6-оксо-5,6-дигідро-1H-

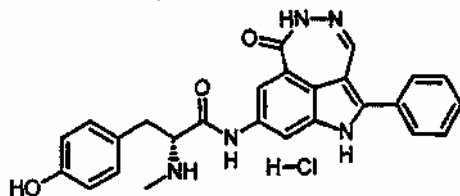
[1,2]діазепіно[4,5,6-*cd*]індол-8-іл)-аміду (сіль соляної кислоти) (2R,3R)-2-феніл-піролідін-3-карбоновій кислоти

Одержання вказаної в заголовку сполуки з Проміжної сполуки 166(b) (180мг, 0,38ммоль) в CH_2Cl_2 (5мл) і 4М HCl в діоксані (5мл) проводили аналогічно Прикладу 91. Тверді речовини збирали шляхом фільтрації і промивали діетиловим етером з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді біло-жовтого порошку (154мг, 0,37ммоль) із 99% виходом.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): 12,03 (с, 1H), 10,72 (с, 1H), 10,46 (с, 1H), 10,20 (ш с, 1H), 9,24 (ш с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,79 (д, $J=4,0$ Hz, 1H), 7,69 (д, $J=4,0$ Hz, 1H), 7,58-7,52 (м, 5H), 7,48 (м, 1H), 4,43 (м, 1H), 3,77 (кв, $J=8,0$ Hz, 1H), 3,75 (м, 1H), 3,59 (м, 1H), 2,66 (м, 1H), 2,62 (м, 1H).

РХМС: ($\text{M}+\text{H}^+$) 374,2.

Приклад 167: гідрохлорид (2R)-3-(4-гідроксифеніл)-2-(метиламіно)-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-[1,2]діазепіно[4,5,6-*cd*]індол-8-іл)пропанаміду

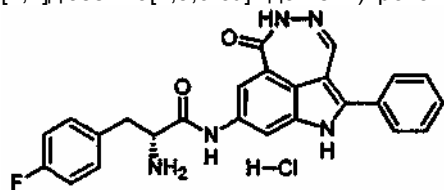


Одержання прикладу 167 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 151 (47мг, 0,085ммоль) і 4М HCl в діоксані (10мл) проводили аналогічно Прикладу 91. Проводили виділення, також аналогічним способом, що включає основне вивільнення триетиламіном і наступною хроматографією на силікагелі елюючи сумішшю 3:1:1 гексан:етилацетат:етанол. При охолодженні на льодяній бані, очищену вільну основу в CH_2Cl_2 (10мл) оброблювали 4М HCl в діоксані (0,1мл). Після видалення летких компонентів, вказану в заголовку сполуку (20мг, 0,041ммоль) одержували у вигляді оранжевого/жовтого порошку із 48% виходом.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,21 (с, 1H), 10,70 (с, 1H), 10,43 (с, 1H), 9,44-9,06 (м, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,72-7,64 (м, 2H), 7,61-7,54 (м, 3H), 7,53-7,47 (м, 2H), 7,05 (д, 2H, $J=8,0$ Hz), 6,65 (д, 2H, $J=8,0$ Hz), 4,09 (м, 1H), 3,40-3,31 (м, 2H), 3,16 (дд, 1H, $J=6,07$, 13,90 Hz), 3,07 (дд, 1H, $J=7,58$, 13,89 Hz), 2,55 (с, 3H).

РХМС: ($\text{M}+\text{H}^+$) 454,1, ($\text{M}+\text{Na}^+$) 476,1.

Приклад 168: гідрохлорид (2R)-2-аміно-3-(4-фторфеніл)-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-[1,2]діазепіно[4,5,6-*cd*]індол-8-іл)пропанаміду



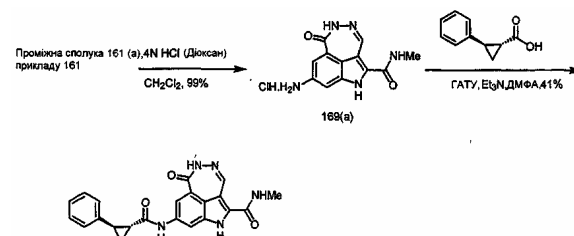
Одержання прикладу 168 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 152 (49мг, 0,091ммоль) і 4М HCl в діоксані (10мл) проводили аналогічно Прикладу 91. Проводили виділення,

також аналогічним способом, що включає основне вивільнення триетиламіном і наступною хроматографією на силікагелі елюючи сумішшю 3:1:1 гексан:етилацетат:етанол. При охолодженні на льодяній бані, очищену вільну основу в CH_2Cl_2 (10мл) оброблювали 4М HCl в діоксані (0,1мл). Після видалення летких компонентів, вказану в заголовку сполуку (21мг, 0,044ммоль) одержували у вигляді оранжевого/жовтого порошку із 49% виходом.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,26 (с, 1H), 10,83 (с, 1H), 10,46 (с, 1H), 8,48 (ш с, 3H), 8,08 (с, 1H), 7,73-7,48 (м, 7H), 7,40-7,30 (м, 2H), 7,24-7,13 (м, 2H), 4,22 (м, 1H), 3,24 (м, 1H), 3,13 (м, 1H).

РХМС: ($\text{M}+\text{H}^+$) 442,1. ($\text{M}+\text{Na}^+$) 464,1.

Приклад 169: метиламід (1R,2R)-6-оксо-8-[(2-феніл-циклопропанкарбоніл)-аміно]-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-*cd*]індол-2-карбоновій кислоти



Стадія 1. Одержання метиламіду 8-аміно-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-*cd*]індол-2-карбоновій кислоти (сіль соляної кислоти) 169(a)

Одержання проміжної сполуки 169(a) з 161 (a) Прикладу 161 (55,0мг, 0,154ммоль) і 4,0М HCl в діоксані (0,77мл) проводили аналогічно Прикладу 91. Проводили виділення, також аналогічним чином, і одержували Проміжну сполуку 169(a) (45,0мг, 0,154ммоль) у вигляді жовтого порошку із 99% виходом.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,46 (с, 1H), 10,71 (с, 1H), 8,54 (м, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,34 (с, 1H), 2,81 (с, 3H).

РХМС: ($\text{M}+\text{H}^+$) 258,1; ($\text{M}-\text{H}^-$) 256,1.

Стадія 2. Одержання вказаної в заголовку сполуки: метиламіду (1R,2R)-6-оксо-8-[(2-феніл-циклопропанкарбоніл)-аміно]-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-*cd*]індол-2-карбоновій кислоти

Одержання вказаної в заголовку сполуки з Проміжної сполуки 169(a) (45,0мг, 0,154ммоль), (1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбонів кислоти (59,4мг, 0,231ммоль), триетиламіну (0,086мл, 0,616ммоль) і O-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (87,8мг, 0,231ммоль) в N,N-диметилформаміді (2,0мл) проводили аналогічно Прикладу 11. Коли реакцію визначали як завершену, N,N-диметилформамід випаровували і додавали метанол. Суміш фільтрували для збирання твердих речовин, які промивали метанолом і діетиловим етером. Після висушування у вакуумі, вказану в заголовку сполуку (25,0мг, 0,0623ммоль) одержували у вигляді жовтого порошку із 41% виходом.

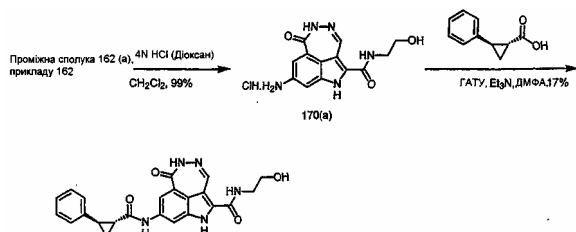
^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,13 (с, 1H), 10,60 (с, 1H), 10,51 (с, 1H), 8,36 (д, 1H, $J=4,52$ Hz), 8,17 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,37-7,25 (м, 2H),

7,25-7,14 (м, 3H), 2,83 (д, 3H, $J=4,52$ Hz), 2,45-2,35 (м, 1H), 2,14-2,04 (м, 1H), 1,57-1,47 (м, 1H), 1,45-1,33 (м, 1H).

РХМС: $(M+H^+)$ 402,1, $(M+Na^+)$ 424,1.

НЗМС: $(M+H^+)$ Розрах. для $C_{22}H_{20}N_5O_3$, 402,1566, знайдено 402,1551.

Приклад 170: (2-гідрокси-етил)-амід (1R,2R)-6-оксо-8-[(2-феніл-циклопропанкарбоніл)-аміно]-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-2-карбонової кислоти



Стадія 1. Одержання (2-гідрокси-етил)-аміду (сіль соляної кислоти) 8-аміно-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-2-карбонової кислоти 170(a)

Одержання проміжної сполуки 170(a) з проміжної сполуки 162(a) Прикладу 162 (80,0мг, 0,206ммоль) і 4,0М HCl в діоксані (1,10мл) проводили аналогічно Прикладу 91. Виділенням, також аналогічним способом, одержували Проміжну сполуку 170(a) (66,7мг, 0,206ммоль) у вигляді жовтого порошку із 99% виходом.

РХМС: $(M+H^+)$ 288,2.

Стадія 2. Одержання вказаної в заголовку сполуки: (2-гідрокси-етил)-аміду (1R,2R)-6-оксо-8-[(2-феніл-циклопропанкарбоніл)-аміно]-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-2-карбонової кислоти

Одержання вказаної в заголовку сполуки з Проміжної сполуки 170(a) (66,7мг, 0,206ммоль), (1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбоніної кислоти (46,0мг, 0,284ммоль), триетиламіну (0,143мл, 1,03ммоль), і О-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуранію гексафторфосфату (147мг, 0,387ммоль) в N,N-диметилформаміді (2,0мл) проводили аналогічно Прикладу 11. Реакційну суміш зменшували в об'ємі і піддавали препаративній ВЕРХ (H1-Q C18 з оберненою фазою 5мкМ, 100А, 150×20 колонка елюючи сумішшю $CH_3CN/0,1\%$ оцтової кислоти в H_2O при швидкості потоку 20мл/хв. із градієнтом 20-60% CH_3CN протягом 30хв.) з одержанням вказаної в заголовку сполуки (15мг, 0,0348ммоль) у вигляді жовтого порошку із 17% виходом.

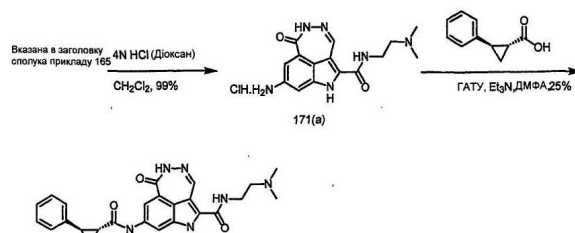
1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,19 (с, 1H), 10,61 (с, 1H), 10,52 (с, 1H), 8,36 (т, 1H, $J=5,65$ Hz), 8,18 (д, 1H, $J=1,70$ Hz), 8,09 (с, 1H), 7,70 (д, 1H, $J=1,70$ Hz), 7,35-7,26 (м, 2H), 7,25-7,16 (м, 3H), 4,82 (т, 1H, $J=5,46$ Hz), 3,54 (дд, 2H, $J=5,84, 5,65$ Hz), 3,43-3,32 (м, 2H), 2,45-2,35 (м, 1H), 2,14-2,04 (м, 1H), 1,57-1,47 (м, 1H), 1,44-1,33 (м, 1H).

РХМС: $(M+H^+)$ 432,0, $(M+Na^+)$ 454,0.

НЗМС: $(M+H^+)$ Розрах. для $C_{23}H_{22}N_6O_4$, 432,1672, знайдено 432,1648.

Приклад 171: (2-диметиламіно-етил)-амід (1R,2R)-6-оксо-8-[(2-феніл-циклопропанкарбоніл)-

аміно]-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-2-карбонової кислоти



Стадія 1. Одержання (2-диметиламіно-етил)-аміду 8-аміно-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-2-карбонової кислоти; дигідрохлорид 171(a)

Одержання проміжної сполуки 171(a) із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 165 (55,0мг, 0,133ммоль) і 4,0М HCl в діоксані (0,66мл) проводили аналогічно Прикладу 91. Виділенням, також аналогічним способом, одержували Проміжну сполуку 171(a) (51,3мг, 0,132ммоль) у вигляді жовтого порошку із 99% виходом.

РХМС: $(M+H^+)$ 315,2.

Стадія 2. Одержання вказаної в заголовку сполуки: (2-диметиламіно-етил)-аміду (1R,2R)-6-оксо-8-[(2-феніл-циклопропанкарбоніл)-аміно]-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-2-карбонової кислоти

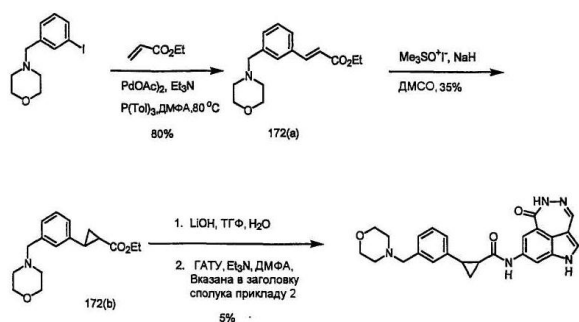
Одержання вказаної в заголовку сполуки з Проміжної сполуки 171(a) (51,3мг, 0,132ммоль), (1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбоніної кислоти (24,0мг, 0,148ммоль), триетиламіну (0,074мл, 0,535ммоль), і О-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуранію гексафторфосфату (76,0мг, 0,200ммоль) в N,N-диметилформаміді (2,0мл) проводили аналогічно Прикладу 11. Реакційну суміш зменшували в об'ємі і піддавали препаративній ВЕРХ (H1-Q C18 з оберненою фазою 5мкМ, 100А, 150×20 колонка елюючи $CH_3CN/0,1\%$ оцтової кислоти в H_2O при швидкості потоку 20мл/хв. із градієнтом 20-60% CH_3CN протягом 30хв.) з одержанням вказаної в заголовку сполуки (15мг, 0,0328ммоль) у вигляді жовто-зеленого порошку із 25% виходом.

1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 10,63 (с, 1H), 10,53 (с, 1H), 8,71 (ш с, 1H), 8,20 (д, 1H, $J=1,13$ Hz), 8,06 (с, 1H), 7,70 (д, 1H, $J=0,94$ Hz), 7,37-7,26 (м, 2H), 7,26-7,15 (м, 3H), 3,70-3,60 (м, 2H), 3,22-3,11 (м, 2H), 2,76 (с, 6H), 2,42-2,32 (м, 1H), 2,16-2,04 (м, 1H), 1,58-1,46 (м, 1H), 1,46-1,33 (м, 1H).

РХМС: $(M+H^+)$ 459,1, $(M+Na^+)$ 481,1.

НЗМС: $(M+H^+)$ Розрах. для $C_{25}H_{27}N_6O_3$, 459,2145, знайдено 459,2151.

Приклад 172: (6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл)-амід (1,2-тоанс)-2-(3-морфолін-4-ілметил-феніл)-циклопропанкарбоніної кислоти



Стадія 1. Одержання етилового естеру 3-(3-морфолін-4-ілметил-феніл)-акрилової кислоти 172(a)

До розчину 4-(3-йод-бензил)-морфоліну (3,44г, 11,4ммоль) в N,N-диметилформаміді (20мл) додавали триетиламін (1,7мл, 12,5ммоль), етилакрилат (4,1мл, 45,4ммоль), три-о-толілфосфін (346мг, 1,14ммоль) і ацетат паладію (II) (127мг, 0,57ммоль). Суміш нагрівали при 80 °C протягом ночі. Після концентрування, суміш хроматографували на силікагелі з одержанням Проміжної сполуки 172(a) у вигляді безбарвного масла (2,37г, 9,1ммоль) із 80% виходом.

Стадія 2. Одержання етилового естеру (1,2-транс)-2-(3-морфолін-4-ілметил-феніл)-циклопропанкарбонової кислоти 172(b)

Одержання проміжної сполуки 172(b) з Проміжної сполуки 172(a) (472мг, 1,81ммоль), NaH (94мг, 2,35ммоль) і йодиду триметилсульфоксонію (517мг, 2,35ммоль) проводили аналогічно стадії 1 Прикладу 181. Після обробки, залишок очищували хроматографією на силікагелі, елюючи 40% етилацетат/гексан, з одержанням Проміжної сполуки 172(b) у вигляді безбарвного масла (175мг, 0,64ммоль) із 35% виходом.

Стадія 3. Одержання вказаної в заголовку сполуки:

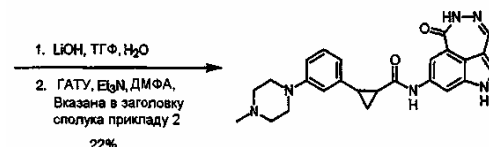
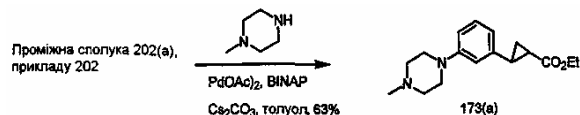
(6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-аміду (1,2-транс)-2-(3-морфолін-4-ілметил-феніл)-циклопропанкарбонової кислоти

До розчину Проміжної сполуки 172(b) (175мг, 0,64ммоль) в тетрагідрофурані (2мл) додавали 1M водний LiOH (3,8мл, 3,8ммоль). Одержану суміш перемішували протягом ночі після чого суміш окислювали до рівня pH2 і екстрагували етилацетатом. Концентруванням органічного шару одержали неочищену 2-(3-морфолін-4-ілметил-феніл)-циклопропанкарбонову кислоту, яку об'єднували із вказаною в заголовку сполукою з Прикладу 2 (227мг, 0,756ммоль), триетиламіном (0,32мл, 2,27ммоль) і O-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуранію гексафторфосфату (345мг, 0,907ммоль) в N,N-диметилформаміді (5мл). Після перемішування протягом ночі, леткі компоненти видаляли у вакуумі і залишок очищували хроматографією на силікагелі з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (15мг, 0,03ммоль) із 5% виходом.

^1H ЯМР (CD_3OD): δ 8,30 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,61 (с, 2H), 7,51-7,28 (м, 4H), 3,84 (с, 4H), 3,66 (с, 2H), 2,61 (с, 4H), 2,45 (м, 1H), 2,21 (м, 1H), 1,76 (м, 1H), 1,53 (м, 1H).

РХМС: $(\text{M}+\text{H}^+)$ 444,2

Приклад 173: (6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-амід (1,2-транс)-2-[3-(4-метил-піперазин-1-іл)-феніл]-циклопропанкарбонової кислоти



Стадія 1. Одержання етилового естеру 2-[3-(4-метил-піперазин-1-іл)-феніл]-циклопропанкарбонової кислоти 173(a)

До розчину Проміжної сполуки 202(a) Прикладу 202 (165мг, 0,616ммоль) в толуолі (4мл) додавали 2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил (34,5мг, 0,055ммоль), 4-метилпіперазин (0,082мл, 0,74ммоль), Cs_2CO_3 (281мг, 0,862ммоль) і $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (8,3мг, 0,037ммоль). Суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом ночі. Коричневу суміш потім фільтрували і осад на фільтрі промивали етилацетатом. Після концентрування фільтрату залишок очищували хроматографією на силікагелі, елюючи 2-5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, з одержанням Проміжної сполуки 173(a) у вигляді безбарвного масла (111мг, 0,39ммоль) із 63% виходом.

Стадія 2. Одержання вказаної в заголовку сполуки:

(6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-аміду (1,2-транс)-2-[3-(4-метил-піперазин-1-іл)-феніл]-циклопропанкарбонової кислоти

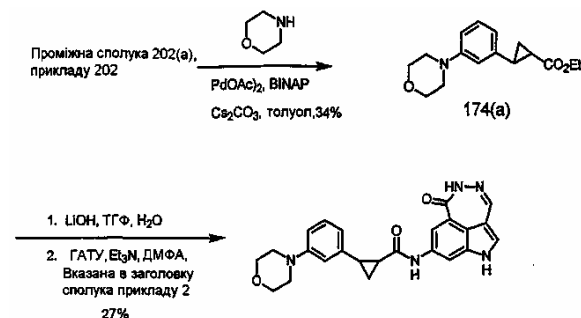
Способом, подібним описаному у стадії 3 Прикладу 172, Проміжну сполуку 173(a) оброблювали 1M водним LiOH з одержанням неочищеної 2-[3-(4-метил-піперазин-1-іл)-феніл]-циклопропанкарбонової кислоти. Неочищену 2-[3-(4-метил-піперазин-1-іл)-феніл]-циклопропанкарбонову кислоту конденсували із вказаною в заголовку сполукою Прикладу 2 (71мг, 0,3ммоль) також способом, подібним описаному у стадії 3 Прикладу 172. Екстрацією етилацетатом і насиченого водного NaHCO_3 одержували неочищений продукт, який очищували хроматографією на силікагелі, елюючи 3% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, з одержанням вказаної в заголовку сполуки (38мг, 0,086ммоль) із 22% виходом.

^1H ЯМР (d_6 -DMSO): δ 11,70 (с, 1H), 10,38 (с, 1H), 10,23 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,13 (м, 1H), 6,79-6,74 (м, 2H), 6,58 (м, 1H), 3,22-3,12 (м, 4H), 2,51-2,47 (м, 4H), 2,33 (м, 1H), 2,27 (с, 3H), 2,08 (м, 1H), 1,46 (м, 1H), 1,36 (м, 1H).

РХМС: $(\text{M}+\text{H}^+)$ 443,2

Приклад 174: (6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-амід (1,2-транс)-

2-(3-морфолін-4-іл-феніл)-циклопропанкарбонової кислоти



Стадія 1. Одержання етилового естеру 2-[3-морфолін-4-іл]-феніл]-циклопропанкарбонової кислоти 174(a)

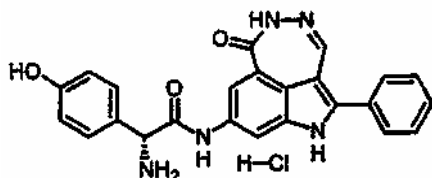
Одержання проміжної сполуки 174(a) з Проміжної сполуки 202(a) Прикладу 202 (239мг, 0,892ммоль), 2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтилу (50мг, 0,081ммоль), морфоліну (0,12мл, 1,34ммоль), Cs₂CO₃ (407мг, 1,25ммоль) і Pd(OAc)₂ (12мг, 0,054ммоль) в толуолі (5мл) проводили аналогічно до Прикладу 173. Після концентрування залишок очищували хроматографією на силікагелі, елюючи 1-2% MeOH/CH₂Cl₂ з одержанням Проміжної сполуки 174(a) у вигляді безбарвного масла (84мг, 0,31ммоль) із 34% виходом:

Стадія 2. Одержання вказаної в заголовку сполуки: (6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-аміду (1,2-транс)-2-(3-морфолін-4-іл-феніл)-циклопропанкарбонової кислоти

Одержання вказаної в заголовку сполуки проводили аналогічно стадії 3 Прикладу 172 за винятком того, що Проміжну сполуку 174(a) застосовували замість Проміжної сполуки 172(b). Вказану в заголовку сполуку одержували із 27% виходом.

¹H ЯМР (d₆-ДМСО): δ 10,37 (д, 1H, J=2,26 Hz), 10,24 (с, 1H), 8,24 (д, 1H, J=1,88 Hz), 7,58 (д, 1H, J=1,51 Hz), 7,56 (д, 1H, J=3,30 Hz), 7,47 (с, 1H), 7,15 (т, J=8,0 Hz, 1H), 6,79-6,77 (м, 2H), 6,61 (д, 1H, J=8,0 Hz), 3,74-3,72 (м, 4H), 2,23 (м, 1H), 2,07 (м, 1H), 1,46 (м, 1H), 1,38 (м, 1H). РХМС: (M+H⁺) 430,2

Приклад 175: (2R)-2-аміно-2-(4-гідроксифеніл)-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)етанаміду гідрохлорид



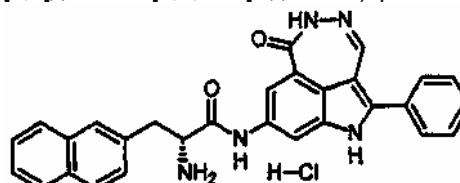
Одержання прикладу 175 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 153 (38мг, 0,072ммоль) і 4М НСІ в діоксані (10мл) проводили аналогічно Прикладу 91. Проводили виділення, також аналогічним способом, що включає основне вивільнення триетиламіном і наступною хроматографією на силікагелі елюючи сумішшю

3:1:1 гексан:етилацетат:етанол. При охолодженні на льодяній бані очищену вільну основу в CH₂Cl₂ (10мл) оброблювали 4М НСІ в діоксані (0,1мл). Після видалення летких компонентів вказану в заголовку сполуку (20мг, 0,043ммоль) одержували у вигляді оранжевого/жовтого порошку із 60% виходом.

¹H ЯМР (d₆-ДМСО): δ 12,23 (с, 1H), 10,82 (с, 1H), 10,45 (с, 1H), 8,71 (ш с, 3H), 8,10 (с, 1H), 7,75-7,65 (м, 3H), 7,63-7,49 (м, 4H), 7,43 (д, 2H, J=8,47 Hz), 6,86 (д, 2H, J=8,47 Hz), 5,02 (м, 1H).

РХМС: (M+H⁺) 426,2.

Приклад 176: гідрохлорид (2R)-2-аміно-3-нафталін-2-іл-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)пропанаміду

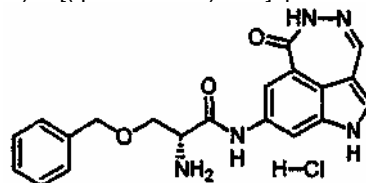


Одержання прикладу 176 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 154 (59мг, 0,103ммоль) і 4М НСІ в діоксані (10мл) проводили аналогічно Прикладу 91. Виділенням, також аналогічним способом одержували вказану в заголовку сполуку (52мг, 0,102ммоль) у вигляді оранжевого/жовтого порошку із 99% виходом.

¹H ЯМР (d₆-ДМСО): δ 12,24 (с, 1H), 10,82 (с, 1H), 10,44 (с, 1H), 8,43 (ш с, 3H), 8,07 (с, 1H), 7,93-7,81 (м, 5H), 7,71-7,45 (м, 9H), 4,32 (ш с, 1H), 3,44 (м, 1H, частково закритий), 3,28 (м, 1H).

РХМС: (M+H⁺) 474,2, (M+Na⁺) 496,3.

Приклад 177: гідрохлорид (2R)-2-аміно-N-(6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-3-[(фенілметил)окси]пропанаміду

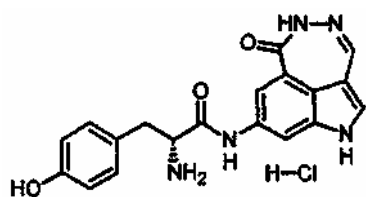


Одержання прикладу 177 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 159 (35мг, 0,072ммоль) і 4М НСІ в діоксані (10мл) проводили аналогічно Прикладу 91. Виділенням, також аналогічним способом одержували вказану в заголовку сполуку (30мг, 0,072ммоль) у вигляді оранжевого/жовтого порошку із 100% виходом.

¹H ЯМР (d₆-ДМСО): δ 11,89 (с, 1H), 10,75 (с, 1H), 10,32 (с, 1H), 8,45 (ш с, 3H), 8,06 (с, 1H), 7,63 (с, 2H), 7,50 (с, 1H), 7,38-7,26 (м, 5H), 4,59 (ДД, 2H, J=12,25, 17,33 Hz), 4,24 (ш с, 1H), 3,89 (д, 2H, J=4,15 Hz, частково закритий).

РХМС: (M+H⁺) 378,2, (M+Na⁺) 400,1.

Приклад 178: гідрохлорид (2R)-2-аміно-3-(4-гідроксифеніл)-N-(6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)пропанаміду

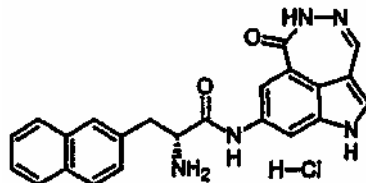


Одержання прикладу 178 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 155 (90мг, 0,194ммоль) і 4М НСІ в діоксані (10мл) проводили аналогічно Прикладу 91. Виділенням, також аналогічним способом, одержували вказану в заголовку сполуку (56мг, 0,140ммоль) у вигляді оранжевого/жовтого порошку із 72% виходом.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 11,89 (с, 1H), 10,70 (с, 1H), 10,30 (с, 1H), 9,38 (ш с, 1H), 8,34 (ш с, 3H), 8,03 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,08 (д, 2H, $J=8,29$ Hz), 6,70 (д, 2H, $J=8,29$ Hz), 4,11 (ш с, 1H), 2,93-3,15 (м, 2H).

РХМС: $(M+Na^+)$ 386,5, $(M-H^-)$ 362,4.

Приклад 179: гідрохлорид (2R)-2-аміно-3-нафталін-2-іл-N-(6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-*cd*]індол-8-іл)пропанаміду

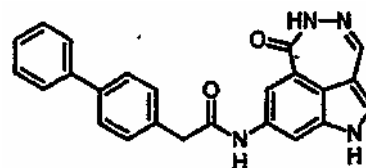


Одержання прикладу 179 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 158 (57мг, 0,115ммоль) і 4М НСІ в діоксані (10мл) проводили аналогічно Прикладу 91. Виділенням, також аналогічним способом одержували вказану в заголовку сполуку (48мг, 0,111ммоль) у вигляді оранжевого/жовтого порошку із 97% виходом.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 11,88 (с, 1H), 10,82 (с, 1H), 10,30 (с, 1H), 8,43 (ш с, 3H), 8,04 (с, 1H), 7,93-7,78 (м, 4H), 7,64-7,57 (м, 2H), 7,54-7,45 (м, 4H), 4,32 (ш с, 1H), 3,22-3,46 (м, 2H, частково закритий).

РХМС: $(M+H^+)$ 398,5, $(M+Na^+)$ 420,4.

Приклад 180: 2-(1,1'-біфеніл-4-іл)-N-(6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-*cd*]індол-8-іл)ацетамід



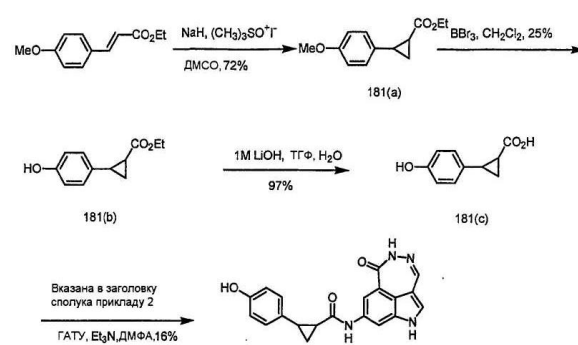
Одержання прикладу 180 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 2 (75мг, 0,38ммоль), 1,1'-біфеніл-4-ілоцтової кислоти (93мг, 0,44ммоль), триетиламіну (0,16мл, 1,15ммоль) і O-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (167мг, 0,44ммоль) в CH_2Cl_2 (1,0мл) і N,N-диметилформаміді (1,0мл) проводили аналогічно Прикладу 11. Хроматографію на силікагелі проводили двічі елюючи в обох випадках сумішшю 1:1 гексан:ацетон, найчистіші фракції об'єднували, випарювали і одержані тверді речовини розтирали з метанолом з одержанням вказаної в заголовку

сполуки (5мг, 0,012ммоль) у вигляді жовтого порошку із 3% виходом.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 11,74 (с, 1H), 10,35 (с, 1H), 10,25 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,69-7,54 (м, 6H), 7,51-7,33 (м, 6H), 3,69 (с, 2H).

РХМС: $(M+H^+)$ 395,4, $(M+Na^+)$ 417,4.

Приклад 181: (6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-*cd*]індол-8-іл)-амід (1,2-транс)-2-(4-гідрокси-феніл)-циклопропанкарбонової кислоти



Стадія 1. Одержання етилового естеру (1,2-транс)-2-(4-метокси-феніл)-циклопропанкарбонової кислоти 181 (a)

До суміші NaH (200мг, 5,0ммоль) і йодиду триметилсульфоксонію (1,1г, 5,0ммоль) додавали ДМСО (10мл). Після перемішування 30хв. розчин етилового естеру 3-(4-метокси-феніл)-акрилової кислоти (400мг, 1,92ммоль) в ДМСО (5мл) додавали по краплях. Після перемішування протягом ночі, суміш розділяли між етилацетатом і водою. Водний шар знову екстрагували етилацетатом, і об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Очищенням хроматографією на силікагелі елюючи 10% етилацетатом в гексані одержували Проміжну сполуку 181 (a) (318мг, 1,44ммоль) із 72% виходом.

Стадія 2. Одержання етилового естеру (1,2-транс)-2-(4-гідрокси-феніл)-циклопропанкарбоновоїкислоти 181(b)

До перемішаного розчину Проміжної сполуки 181 (a) (318мг, 1,45ммоль) в CH_2Cl_2 (8мл) при -78°C додавали 1М BBr_3 в CH_2Cl_2 (1,7мл). Одержану суміш потім нагрівали до 23°C і перемішували 30хв. Суміш гасили насиченим водним NaHCO_3 і екстрагували CH_2Cl_2 . Органічний шар сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували і піддавали хроматографії на силікагелі елюючи 15% етилацетатом в гексані з одержанням Проміжної сполуки 181(b) у вигляді безбарвного масла (75мг, 0,364ммоль) із 25% виходом.

Стадія 3. Одержання (1,2-транс)-2-(4-гідрокси-феніл)-циклопропанкарбонової кислоти 181(c)

До перемішаного розчину Проміжної сполуки 181(b) (75мг, 0,36ммоль) в тетрагідрофурани (2,5мл) додавали водний 1М LiOH (2,5мл). Одержану суміш перемішували при 23°C 12 годин. Суміш потім окислювали 1М НСІ до рівня pH 1 і екстрагували етилацетатом. Органічний шар потім промивали розчином солі і концентрували з

одержанням Проміжної сполуки 181 (с) (63мг, 0,35ммоль) із 97% виходом, який застосовували без подальшого очищення.

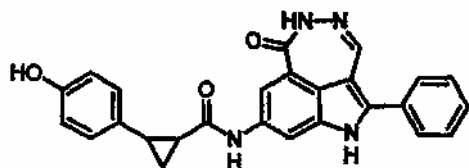
Стадія 4. Одержання вказаної в заголовку сполуки: (6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл)-аміду (1,2-транс)-2-(4-гідрокси-феніл)-циклопропанкарбонової кислоти

Одержання вказаної в заголовку сполуки із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 2 (66мг, 0,278ммоль), Проміжної сполуки 181 (с) (62мг, 0,348ммоль), триетиламіну (0,073мл, 0,52ммоль) і О-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуранію гексафторфосфату (159мг, 0,42ммоль) в N,N-диметилформаміді (2мл) проводили аналогічно Прикладу 11. Хроматографією на силікагелі (елююючи 2% метанолом в CH₂Cl₂), також аналогічним способом, одержували вказану в заголовку сполуку (20мг, 0,056ммоль) у вигляді жовтого порошку із 16% виходом.

¹H ЯМР (d₆-ДМСО): 12,09 (с, 1H), 10,38 (с, 1H), 10,37 (с, 1H), 9,26 (ш с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,65-7,67 (м, 2H), 7,58 (т, J=8,0 Hz, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,00 (д, J=8,0 Hz, 2H), 6,70 (д, J=8,0 Hz, 2H), 2,33 (м, 1H), 1,98 (м, 1H), 1,43 (м, 1H), 1,24 (м, 1H).

РХМС: (M+H⁺) 361,3.

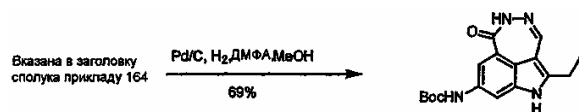
Приклад 182: (6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1-[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл)-амід (1,2-транс)-2-(4-гідрокси-феніл)-циклопропанкарбонової кислоти



Одержання прикладу 182 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 7 (35мг, 0,127ммоль), Проміжної сполуки 181 (с) Прикладу 181 (66мг, 0,372ммоль), триетиламіну (0,062мл, 0,45ммоль), і О-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуранію гексафторфосфату (156мг, 0,41ммоль) в N,N-диметилформаміді (3мл) проводили аналогічно Прикладу 11. Хроматографією на силікагелі (елююючи 2% метанолом в CH₂Cl₂), також аналогічним способом, одержували вказану в заголовку сполуку (32мг, 0,073ммоль) у вигляді жовтого порошку із 20% виходом.

¹H ЯМР (d₄-метанол): 8,04 (с, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,34 (с, 1H), 6,91 (д, J=9,0 Hz, 2H), 6,62 (д, J=9,0 Hz, 2H), 2,31 (м, 1H), 1,87 (м, 1H), 1,43 (м, 1H), 1,24 (м, 1H).

РХМС: (M+H⁺) 437,4.



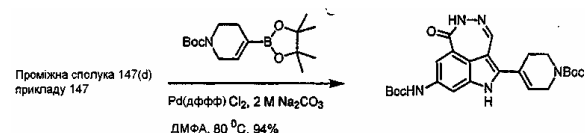
Приклад 183: трет-бутиловий естер (2-етил-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-8-іл)-карбамінової кислоти

Паладій (10% на активованому вугіллі) (0,23г, 0,198ммоль) додавали до розчину вказаної в заголовку сполуки Прикладу 164 (0,65г, 1,99ммоль) в 1:10 N,N-диметилформамід: метанол (11мл). Реакційну суміш промивали H₂ і перемішували при кімнатній температурі в атмосфері H₂ (1 атмосфера) 5 годин. Паладій фільтрували і леткі компоненти видаляли у вакуумі. Одержаний залишок розчиняли в метанолі і завантажували на шар силікагелю. Шар потім завантажували на колонку з силікагелем і елюювали сумішшю 1,2:1 дихлорметан: етилацетат з одержанням вказаної в заголовку сполуки (0,45г, 1,37ммоль) у вигляді жовтої твердої речовини із 69% виходом.

¹H ЯМР (d₆-ДМСО): δ 11,54 (с, 1H), 10,05 (с, 1H), 9,37 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,44 (с, 1H), 2,80 (дд, 2H, J=7,35, 7,54 Hz), 1,48 (с, 9H), 1,23 (т, 3H, J=7,54 Hz).

РХМС: (M+H⁺) 329,5, (M+Na⁺) 351,5; (M-H)⁻ 327,4.

Приклад 184: трет-бутиловий естер 4-(8-трет-бутоксикарбоніламіно-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сd]індол-2-іл)-3,6-дигідро-2H-піридин-1-карбонової кислоти



В атмосфері аргону 2,0М водний Na₂CO₃ (0,66мл) додавали до суміші Проміжної сполуки 147(d) Прикладу 147 (100мг, 0,265ммоль), трет-бутилового естеру 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2)діоксаборонал-2-іл)-3,6-дигідро-2H-піридин-1-карбонової кислоти (122мг, 0,395ммоль) і [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію (II) (10,8мг, 0,013ммоль) в безводному N,N-диметилформаміді (5мл). Суміш нагрівали при 80°C 16 годин. Реакційну суміш фільтрували через добре напаквану діатомову землю, і леткі компоненти видаляли у вакуумі. Хроматографією на силікагелі (елююючи сумішшю 1:1 етилацетат: гексан) одержували вказану в заголовку сполуку (120мг, 0,249ммоль) у вигляді жовтого порошку із 94% виходом.

¹H ЯМР (d₆-ДМСО): δ 11,62 (с, 1H), 10,22 (с, 1H), 9,46 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,65 (д, 1H, J=1,70 Hz), 7,49 (с, 1H), 6,16 (с, 1H), 4,06 (с, 2H), 3,56 (т, 2H, J=5,65, 4,90 Hz), 3,31 (м, 2H, частково закритий), 1,49 (с, 9H), 1,44 (с, 9H).

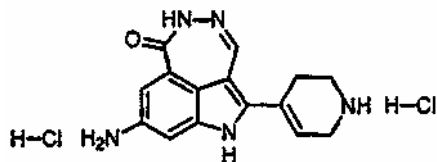
РХМС: (M+H⁺) 482,5, (M+Na⁺) 504,5; (M-H)⁻ 480,5.

НЗМС: (M+H⁺) Розрах. для C₂₅H₃₂N₅O₅, 482,2403, знайдено 482,2417.

Початковий матеріал, трет-Бутиловий естер 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2)діоксаборонал-2-іл)-3,6-дигідро-2H-піридин-1-карбонової кислоти, одержували відповідно до Eastwood, P.R. (2000) Tetrahedron Letters 41(19):3705-3708 з 1-трет-бутоксикарбоніл-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-ілового естеру трифторметансульфонової кислоти, який в свою чергу одержували відповідно

до методики, [описаної в публікації Barrow, J. C. et al. (2000) J. Med. Chem. 43(14) 2703-2718].

Приклад 185: 8-аміно-2-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-1,5-дигідро-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-6-он



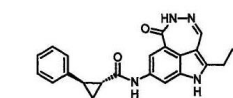
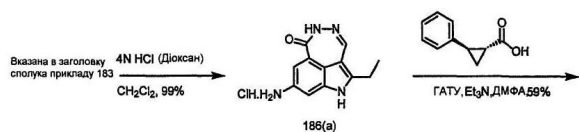
Одержання прикладу 185 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 184 (20мг, 0,042ммоль) і 4,0М НСІ в діоксані (0,1мл) проводили аналогічно Прикладу 91. Виділенням, також аналогічним способом, одержували вказану в заголовку сполуку (14,7мг, 0,042ммоль) у вигляді жовтого порошку із 99% виходом.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,20 (ш с, 1H), 10,46 (с, 1H), 9,14 (с, 3H), 7,57 (с, 1H), 7,36 (с, 2H), 6,22 (с, 1H), 3,83 (с, 2H), 3,36 (с, 2H), 2,74 (с, 2H).

РХМС: ($\text{M}+\text{Na}^+$) 304,3; ($\text{M}-\text{H}^-$) 280,2.

НЗМС: ($\text{M}+\text{H}^+$) Розрах. для $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{O}$, 282,1355, знайдено 282,1349.

Приклад 186: (2-етил-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-амід (1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбонової кислоти



Стадія 1. Одержання 8-аміно-2-етил-1,5-дигідро-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-6-ону (сіль соляної кислоти) 186(a)

Одержання проміжної сполуки 186(a) із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 183 (120мг, 0,366ммоль) і 4,0М НСІ в діоксані (0,92мл) проводили аналогічно Прикладу 91. Виділенням, також аналогічним способом, одержували Проміжну сполуку 186(a) (95,5мг, 0,366ммоль) у вигляді жовтого порошку із 99% виходом.

РХМС: ($\text{M}+\text{H}^+$) 229,1.

Стадія 2. Одержання вказаної в заголовку сполуки: (2-етил-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-аміду (1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбонової кислоти

Одержання вказаної в заголовку сполуки з Проміжної сполуки 186(a) (95,5мг, 0,366ммоль), (1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбонової кислоти (65,0мг, 0,401ммоль), триетиламіну (0,510мл, 3,66ммоль) і O-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (210мг, 0,552ммоль) в N,N-диметилформаміді (4,0мл) проводили аналогічно Прикладу 11. Леткі компоненти видаляли у вакуумі і одержаний залишок розчиняли в метанолі і завантажували на шар силікагелю. Шар потім завантажували на

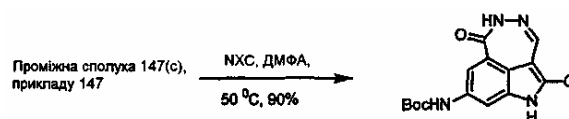
колонку з силікагелем і елюювали сумішшю 1,2:1 дихлорметан: етилацетат з одержанням вказаної в заголовку сполуки (80мг, 0,215ммоль) у вигляді жовтої твердої речовини із 59% виходом.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 11,63 (с, 1H), 10,31 (с, 1H), 10,09 (с, 1H), 8,00 (д, 1H, $J=1,51\text{Hz}$), 7,52 (д, 1H, $J=1,51\text{Hz}$), 7,45 (с, 1H), 7,34-7,24 (м, 2H), 7,24-7,13 (м, 3H), 2,81 (кв, 2H, $J=7,54\text{Hz}$), 2,41-2,31 (м, 1H), 2,11-2,00 (м, 1H), 1,53-1,43 (м, 1H), 1,40-1,29 (м, 1H), 1,23 (т, 3H, $J=7,54\text{Hz}$).

РХМС: ($\text{M}+\text{H}^+$) 373,1.

НЗМС: ($\text{M}+\text{H}^+$) Розрах. Для $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_2$, 371,1665, знайдено 373,1672.

Приклад 187: трет-бутиловий естер (2-хлор-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-карбаїнової кислоти



Проміжна сполука 147(с),
прикладу 147

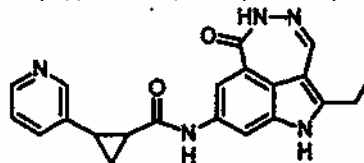
NХС, ДМФА,
50 °C, 90%

N-Хлорсукцинімід (0,47г, 3,52ммоль) додавали до розчину Проміжної сполуки 147(с) Прикладу 147 (1,00г, 3,33ммоль) в безводному N,N-диметилформаміді (10мл) і безводному хлороформі (6,5мл). Реакційну суміш нагрівали при 50°C 3 години, після чого леткі компоненти видаляли у вакуумі. Одержаний залишок розчиняли в метанолі і завантажували на шар силікагелю. Шар потім завантажували на колонку з силікагелем і елюювали сумішшю 23:2:50 дихлорметан: метанол: етилацетат з одержанням вказаної в заголовку сполуки (1г, 2,99ммоль) у вигляді жовтої твердої речовини із 90% виходом.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,52 (с, 1H), 10,41 (с, 1H), 9,51 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,32 (с, 1H), 1,47(с,9H).

РХМС: ($\text{M}+\text{H}^+$) 335,1, ($\text{M}+\text{Na}^+$) 357,0; ($\text{M}-\text{H}^-$) 333,0.

Приклад 188: (2-етил-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-амід (1,2-транс)-2-піридин-3-іл-циклопропанкарбонової кислоти



Одержання прикладу 188 з Проміжної сполуки 186(a) Прикладу 186 (90мг, 0,341ммоль), неочищеної (1,2-транс)-2-піридин-3-іл-циклопропанкарбонової кислоти (див. Приклад 125 для одержання - визначена чистота приблизно 75%) (79,5мг, приблизно 0,341ммоль), триетиламіну (0,237мл, 1,73ммоль), і O-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (194мг, 0,510ммоль) в N,N-диметилформаміді (4,0мл) проводили аналогічно Прикладу 11. Леткі компоненти видаляли у вакуумі, і одержаний залишок розчиняли в метанолі і завантажували на шар силікагелю. Шар потім завантажували на колонку з силікагелем і елюювали сумішшю 50:3 дихлорметан: метанол з

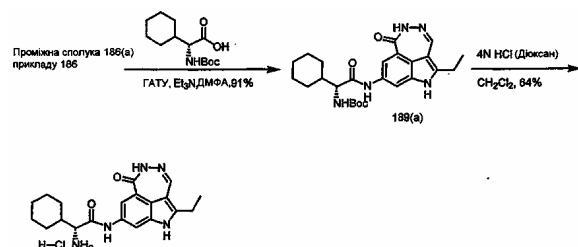
одержанням вказаної в заголовку сполуки (75мг, 0,201ммоль) у вигляді жовтої твердої речовини із 59% виходом.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 11,65 (с, 1H), 10,36 (с, 1H), 10,11 (с, 1H), 8,51 (д, 1H, $J=1,88$ Hz), 8,42 (дд, 1H, $J=1,32, 1,32$ Hz), 8,01 (д, 1H, $J=1,70$ Hz), 7,57 (дт, 1H, $J=7,91, 1,88$ Hz), 7,53 (д, 1H, $J=1,70$ Hz), 7,47 (с, 1H), 7,33 (дд, 1H, $J=4,90, 4,71$ Hz), 2,82 (кв, 2H, $J=7,54$ Hz), 2,47-2,38 (м, 1H), 2,17-2,08 (м, 1H), 1,58-1,49 (м, 1H), 1,49-1,39 (м, 1H), 1,24 (т, 3H, $J=7,54$ Hz).

РХМС: $(\text{M}+\text{H}^+)$ 374,2, $(\text{M}+\text{Na}^+)$ 396,0; $(\text{M}-\text{H})^-$ 372,0.

НЗМС: $(\text{M}+\text{H}^+)$ Розрах. для $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{O}_2$, 374,1617, знайдено 374,1620.

Приклад 189: (R)-2-аміно-2-циклогексил-N-(2-етил-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-*cd*]індол-8-іл)-ацетаміду (гідрохлоридна сіль)



Стадія 1. Одержання трет-бутилового естеру (R)-[циклогексил-(2-етил-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-*cd*]індол-8-ілкарбомойл)-метил]-карбаїнової кислоти 189(a)

Одержання проміжної сполуки 189(a) з Проміжної сполуки 186(a) Прикладу 186 (90мг, 0,341ммоль), (R)-трет-бутоксикарбоніламіно-циклогексил-оцтової кислоти (88мг, 0,342ммоль), триетиламіну (0,237мл, 1,73ммоль), і O-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилпуронію гексафторфосфату (194мг, 0,510ммоль) в N,N-диметилформаміді (4,0мл) проводили аналогічно Прикладу 11. Леткі компоненти видаляли у вакуумі, і одержаний залишок розчиняли в метанолі і завантажували на шар силікагелю. Шар потім завантажували на колонку з силікагелем і елюювали сумішшю 1,2:1 дихлорметан: етилацетат з одержанням Проміжної сполуки 189(a) (146мг, 0,313ммоль) у вигляді жовтої твердої речовини із 91% виходом.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 11,64 (с, 1H), 10,12 (с, 1H), 10,02 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 6,87 (д, 1H, $J=7,72$ Hz), 3,92 (т, 1H, $J=8,48$ Hz), 2,82 (кв, 2H, $J=7,54$ Hz), 1,78-1,46 (м, 6H), 1,38 (с, 9H), 1,24 (т, 3H, $J=7,54$ Hz), 1,19-0,94 (м, 5H).

РХМС: $(\text{M}+\text{H}^+)$ 468,2, $(\text{M}+\text{Na}^+)$ 490,2.

Стадія 2. Одержання вказаної в заголовку сполуки: (R)-2-аміно-2-циклогексил-N-(2-етил-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-*cd*]індол-8-іл)-ацетаміду (сіль соляної кислоти)

Одержання вказаної в заголовку сполуки з Проміжної сполуки 189(a) (136мг, 0,291ммоль) і 4,0М НСІ в діоксані (1,5мл) проводили аналогічно Прикладу 91. Виділенням, також аналогічним способом, одержували вказану в заголовку

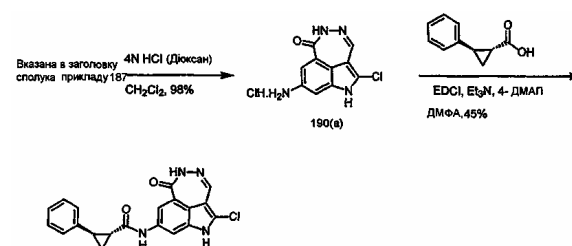
сполуку (75мг, 0,186ммоль) у вигляді жовтого порошку із 64% виходом.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 11,81 (с, 1H), 10,66 (с, 1H), 10,19 (с, 1H), 8,42-8,20 (м, 3H), 7,98 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 3,82-3,66 (м, 1H), 2,84 (кв, 2H, $J=7,54$ Hz), 1,94-1,53 (м, 6H), 1,30-0,98 (м, 8H).

РХМС: $(\text{M}+\text{H}^+)$ 368,1, $(\text{M}+\text{Na}^+)$ 390,2; $(\text{M}-\text{H})^-$ 366,1.

НЗМС: $(\text{M}+\text{H}^+)$ Розрах. для $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_2$, 368,2087, знайдено 368,2084.

Приклад 190: (2-хлор-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-*cd*]індол-8-іл)-амід (1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбоненої кислоти



Стадія 1. Одержання 8-аміно-2-хлор-1,5-дигідро-[1,2]діазепіно[4,5,6-*cd*]індол-6-ону (сіль соляної кислоти) 190(a)

Одержання проміжної сполуки 190(a) із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 187 (0,83г, 2,48ммоль) і 4,0М НСІ в діоксані (6,2мл) проводили аналогічно Прикладу 91. Виділенням, також аналогічним способом, одержували Проміжну сполуку 190(a) (0,66г, 2,44ммоль) у вигляді жовтого порошку із 98% виходом.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,87 (с, 1H), 10,57 (с, 1H), 7,38 (с, 2H), 7,27 (с, 1H).

РХМС: $(\text{M}-\text{H})^-$ 233,1.

Стадія 2. Одержання вказаної в заголовку сполуки: (2-хлор-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-*cd*]індол-8-іл)-амід (1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбоненої кислоти

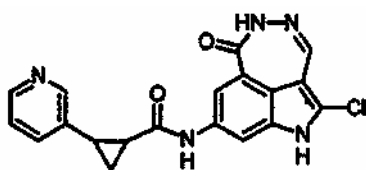
Проміжну сполуку 190(a) (120мг, 0,443ммоль), (1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбоненої кислоту (86,0мг, 0,531ммоль), (3-диметиламіно-пропіл)-етил-карбодііміду гідрохлорид (102мг, 0,534ммоль) і 4-диметиламінопіридин (65мг, 0,533ммоль) перемішували в N,N-диметилформаміді (7,0мл) при кімнатній температурі 16 год., після чого леткі компоненти видаляли у вакуумі. Одержаний залишок розчиняли в метанолі і завантажували на шар силікагелю. Шар потім завантажували на колонку з силікагелем і елюювали сумішшю 1,2:1 дихлорметан: етилацетат з одержанням вказаної в заголовку сполуки (75мг, 2,99ммоль) у вигляді жовтої твердої речовини із 45% виходом.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,65 (с, 1H), 10,46 (с, 2H), 8,09 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,34-7,25 (м, 2H), 7,25-7,12 (м, 3H), 2,44-2,30 (м, 1H), 2,13-2,01 (м, 1H), 1,57-1,44 (м, 1H), 1,44-1,31 (м, 1H).

РХМС: $(\text{M}-\text{H})^-$ 377,1.

НЗМС: $(\text{M}+\text{H}^+)$ Розрах. для $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2\text{Cl}$, 379,0962, знайдено 379,0941.

Приклад 191: (2-хлор-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-*cd*]індол-8-іл)-амід (1,2-транс)-2-піридин-3-іл-циклопропанкарбоненої кислоти



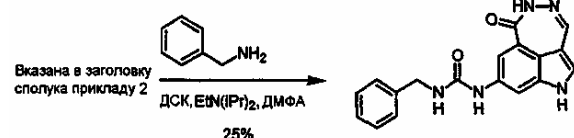
Одержання прикладу 191 з Проміжної сполуки 190(а) Прикладу 190 (120мг, 0,443ммоль), неочищеної 2-піридин-3-іл-циклопропанкарбонової кислоти (визначена чистота приблизно 75%) (124мг, приблизно 0,532ммоль), (3-диметиламіно-пропіл)-етил-карбодііміду гідрохлориду (102мг, 0,534ммоль) і 4-диметиламінопіридину (65мг, 0,533ммоль) в N,N-диметилформаміді (7,0мл) проводили аналогічно Прикладу 190, Стадія 2. Коли реакцію визначали як завершену, леткі компоненти видаляли у вакуумі, і одержаний залишок розчиняли в метанолі і завантажували на шар силікагелю. Шар потім завантажували на колонку з силікагелем і елюювали сумішшю 50:3 дихлорметан: метанол з одержанням вказаної в заголовку сполуки (80мг, 0,210ммоль) у вигляді жовтої твердої речовини із 48% виходом.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,65 (с, 1H), 10,48 (с, 1H), 10,46 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,42 (д, 1H, $J=3,20$ Hz), 8,09 (д, 1H, $J=1,13$ Hz), 7,63 (д, 1H, $J=1,32$ Hz), 7,57 (д, 1H, $J=7,91$ Hz), 7,40-7,28 (м, 2H), 2,47-2,37 (м, 1H), 2,19-2,06 (м, 1H), 1,60-1,50 (м, 1H), 1,50-1,40 (м, 1H).

РХМС: ($M+H^+$) 380,0, ($M+Na^+$) 402,1; ($M-H$)⁻ 378,0.

НЗМС: ($M+H^+$) Розрах. для $C_{19}H_{15}N_5O_2Cl$, 380,0914, знайдено 380,0922.

Приклад 192: N-(6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-N'-(фенілметил)сечовина

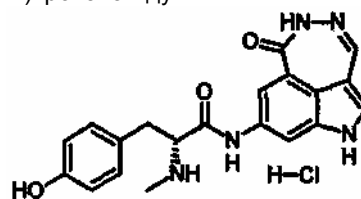


До вказаної в заголовку сполуки Прикладу 2 (45мг, 0,19ммоль) і N,N-дисукцинімідилкарбонату (49мг, 0,19ммоль) додавали N,N-диметилформамід (0,5мл) і триетиламін (0,084мл, 0,60ммоль). Через 3-5хв. додавали бензиламін (0,046мл, 0,20ммоль), реакційну суміш перемішували приблизно годину. Додавали суміш метиленхлорид:метанол (4:1) і одержані тверді речовини видаляли шляхом розтирання. Порошок was завантажували на шар силікагелю і випарювали. Шар потім завантажували на колонку з силікагелем і елюювали сумішшю гексан:ацетон (1:1) і найчистіші фракції об'єднували. Після видалення розчинника, вказану в заголовку сполуку (16мг, 0,048ммоль) одержували у вигляді коричневого порошку із 25% виходом.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 11,61 (с, 1H, обмінюється), 10,19 (с, 1H, обмінюється), 8,75 (с, 1H, обмінюється), 7,93 (с, 1H), 7,49 (м, 1H), 7,40-7,30 (м, 7H), 6,55 (м, 1H, обмінюється), 4,31 (д, 2H, $J=5,84$ Hz).

РХМС: ($M+H^+$) 334,2, ($M+Na^+$) 356,3

Приклад 193: гідрохлорид (2R)-3-(4-гідроксифеніл)-2-(метиламіно)-N-(6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)пропанаміду

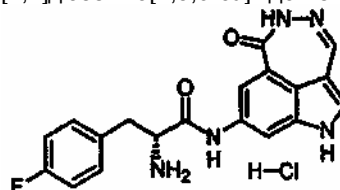


Одержання прикладу 193 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 156 (121мг, 0,25ммоль) і 4M HCl в діоксані (10мл) проводили аналогічно Прикладу 91. Виділенням, також аналогічним способом, одержували вказану в заголовку сполуку (74мг, 0,18ммоль) у вигляді оранжевого/жовтого порошку із 72% виходом.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): основний компонент/конформер: δ 11,89 (с, 1H, обмінюється), 10,73 (с, 1H, обмінюється), 10,31 (с, 1H, обмінюється), 9,36 (ш с, 2H, обмінюється), 9,11 (ш с, 1H, обмінюється), 7,99 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,06 (д, 2H, $J=8,48$ Hz), 6,69 (д, 2H, $J=8,48$ Hz), 4,11 (м, 1H), 3,18 (м, 1H), 3,08 (м, 1H), 2,55 (с, 3H, частково закритий).

РХМС: ($M+H^+$) 378,0, ($M+Na^+$) 400,1.

Приклад 194: гідрохлорид (2R)-2-аміно-3-(4-фторфеніл)-N-(6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)пропанаміду

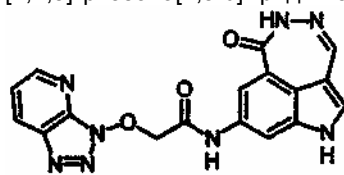


Одержання прикладу 194 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 157 (48мг, 0,10ммоль) і 4M HCl в діоксані (10мл) проводили аналогічно Прикладу 91. Виділенням, також аналогічним способом, одержували вказану в заголовку сполуку (34мг, 0,08ммоль) у вигляді оранжевого/жовтого порошку із 80% виходом.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 11,88 (с, 1H, обмінюється), 10,72 (с, 1H, обмінюється), 10,32 (с, 1H, обмінюється), 8,37 (ш с, 4H, обмінюється), 8,04 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,38-7,29 (м, 2H), 7,22-7,14 (м, 2H), 4,19 (м, 1H), 3,26-3,03 (м, 2H).

РХМС: ($M+H^+$) 366,0, ($M+Na^+$) 388,1.

Приклад 195: N-(6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-2-(3H-[1,2,3]тріазоло[4,5-b]піридин-3-ілокси)ацетамід



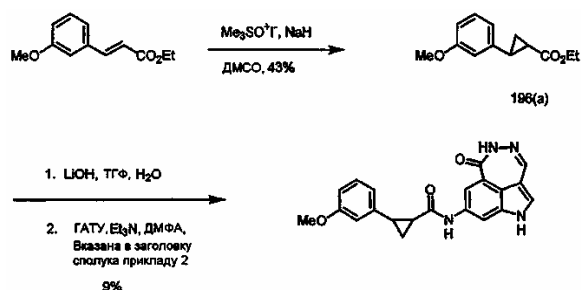
Способом, аналогічним Прикладу 19, до перемішаної суспензії гідрохлориду 8-аміно-1,5-дигідро-6H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-6-ону в безводному N,N-диметилформаміді (9мл) додавали бромцтову кислоту (168мг, 1,2ммоль),

O-(7-азобензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфат (553мг, 1,4ммоль) і триетиламін. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 16 годин. Леткі компоненти випарювали і додавали воду до залишку. Осад оранжевих твердих речовин збирали шляхом фільтрації і промивали водою і етилацетатом. Після висушування вказану в заголовку сполуку (158мг) одержували у вигляді оранжевого порошку із 35% виходом.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 5,28 (1H, c), 7,47 (1H, c), 7,58 (3H, m), 8,09 (1H, d, $J=1,77$ Hz), 8,63 (1H, dd, $J=8,59$ Hz), 8,83 (1H, dd, $J=4,55$ Hz), 10,27 (1H, c), 10,52 (1H, c), 11,77 (1H, c).

РХМС: $(\text{M}+\text{H}^+)$ 377.

Приклад 196: (6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-амід(1,2-тоанс)-2-(3-метокси-феніл)-циклопропанкарбонової кислоти



Стадія 1: Одержання етилового естеру (1,2-транс)-2-(3-метокси-феніл)-циклопропанкарбонової кислоти 196(a)

Одержання проміжної сполуки 196(a) з NaH (1,04г, 26ммоль) і йодиду триметилсульфоксонію (5,72г, 26ммоль), етилового естеру 3-(метокси-феніл)-акрилової кислоти (4,12г, 20ммоль) в DMSO (30мл) проводили аналогічно стадії 2 Прикладу 113 з одержанням Проміжної сполуки 196(a) (1,89г, 8,6ммоль) із 43% виходом.

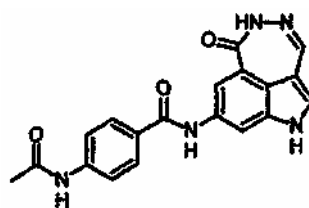
Стадія 2: Одержання вказаної в заголовку сполуки: (1,2-транс)-2-(3-метокси-феніл)-циклопропанкарбонової кислоти (6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-аміду

Одержання вказаної в заголовку сполуки проводили аналогічно стадії 3 Прикладу 172 за винятком того, що Проміжну сполуку 196(a) застосовували замість Проміжної сполуки 172(b). Вказану в заголовку сполуку одержували із 9% виходом.

^1H ЯМР ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 11,85 (d, 1H, $J=2,26$ Hz), 10,37 (c, 1H), 10,23 (c, 1H), 8,12 (c, 1H), 7,57 (dd, 1H, $J=3,20$, 1,51 Hz), 7,46 (c, 2H), 7,20 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 6,77-6,74 (m, 3H), 3,75 (c, 3H), 2,36 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,48 (m, 1H), 1,38 (m, 1H).

РХМС: $(\text{M}+\text{H}^+)$ 375,1.

Приклад 197: 4-ацетиламіно-N-(6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-бензамід



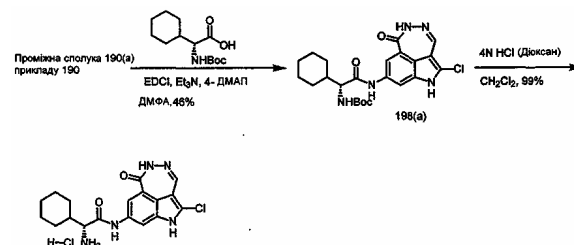
Одержання прикладу 197 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 2 (124мг, 0,525ммоль), 4-ацетиламіно-бензойної кислоти (113мг, 0,631ммоль), (3-диметиламіно-пропіл)-етил-карбодііміду гідрохлориду (120мг, 0,628ммоль) і 4-диметиламінопіридину (77мг, 0,631ммоль) в N,N-диметилформаміді (7,0мл) проводили аналогічно Прикладу 190, Стадія 2. Коли реакцію визначали як завершену, леткі компоненти випарювали і додавали метанол. Суміш фільтрували для збирання твердих речовин, які потім промивали метанолом, дихлорметаном і діетиловим етером. Після висушування вказану в заголовку сполуку (32мг, 0,0886ммоль) одержували у вигляді жовтого порошку із 17% виходом.

^1H ЯМР ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 11,79 (d, 1H, $J=2,64$ Hz), 10,25 (c, 1H), 10,23 (c, 2H), 8,27 (d, 1H, $J=1,70$ Hz), 7,96 (d, 2H, $J=8,67$ Hz), 7,85 (d, 1H, $J=1,70$ Hz), 7,70 (d, 2H, $J=8,67$ Hz), 7,58 (d, 1H, $J=2,64$ Hz), 7,48 (c, 1H), 2,09 (c, 3H).

РХМС: $(\text{M}-\text{H})$ 360,2.

НЗМС: $(\text{M}+\text{H}^+)$ Розрах. для $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{O}_3$, 362,1253, знайдено 362,1280.

Приклад 198: (R)-2-аміно-N-(2-хлор-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-2-циклогексил-ацетамід (сіль соляної кислоти)



Стадія 1. Одержання трет-бутилового естеру [(2-хлор-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл) карбамоіл]-циклогексил-метил-карбамоїнової кислоти 198(a)

Одержання проміжної сполуки 198(a) з Проміжної сполуки 190(a) Прикладу 190 (100мг, 0,369ммоль), (В)-трет-бутоксикарбоніламіно-циклогексил-оцтової кислоти (114мг, 0,443ммоль), (3-диметиламіно-пропіл)-етил-карбодііміду гідрохлориду (85мг, 0,445ммоль) і 4-диметиламінопіридину (54мг, 0,443ммоль) в N,N-диметилформаміді (7,0мл) проводили аналогічно Прикладу 190, Стадія 2. Коли реакцію визначали як завершену, леткі компоненти видаляли у вакуумі, і одержаний залишок розчиняли в метанолі і завантажували на шар силікагелю. Шар потім завантажували на колонку з силікагелем і елюювали сумішшю 1,2:1 дихлорметан:етилацетат з одержанням Проміжної сполуки

198(a) (80мг, 0,169ммоль) у вигляді жовтої твердої речовини із 46% виходом.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,64 (с, 1H), 10,47 (с, 1H), 10,16 (с, 1H), 8,06 (д, 1H, $J=1,51\text{Hz}$), 7,66 (д, 1H, $J=1,51\text{Hz}$), 7,36 (с, 1H), 6,91 (д, 1H, $J=9,04\text{Hz}$), 3,92 (дд, 1H, $J=8,29, 7,91\text{Hz}$), 1,78-1,46 (м, 6H), 1,38 (с, 9H), 1,21-0,92 (м, 5H).

РХМС: (M-H) $^-$ 472,1.

Стадія 2. Одержання вказаної в заголовку сполуки: (R)-2-аміно-N-(2-хлор-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-2-циклогексил-ацетаміду (сіль соляної кислоти)

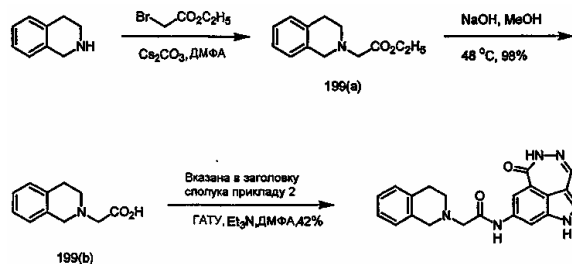
Одержання вказаної в заголовку сполуки з Проміжної сполуки 198(a) (75мг, 0,159ммоль) і 4,0М HCl в діоксані (0,8мл) проводили аналогічно Прикладу 91. Виділенням, також аналогічним способом, одержували вказану в заголовку сполуку (65мг, 0,159ммоль) у вигляді жовтого порошку із 99% виходом.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,81 (с, 1H), 10,77 (с, 1H), 10,53 (с, 1H), 8,30 (ш с, 3H), 8,03 (д, 1H, $J=1,70\text{Hz}$), 7,70 (д, 1H, $J=1,70\text{Hz}$), 7,39 (с, 1H), 3,73 (м, 1H), 1,93-1,55 (м, 6H), 1,27-1,01 (м, 5H).

РХМС: (M+H) $^+$ 374,0; (M-H) $^-$ 372,2.

НЗМС: (M+H) $^+$ Розрах. для $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{Cl}$, 374,1384, знайдено 374,1369.

Приклад 199: 2-(3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-N-(6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-ацетамід



Стадія 1. Одержання етилового естеру (3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-оцтової кислоти 199(a)

До розчину 1,2,3,4-тетра-гідроізохіноліну (2,664г, 20ммоль) і етилбромацетату (3,647г, 22ммоль) в N,N-диметилформаміді (23мл), додавали Cs_2CO_3 (7,168г, 22ммоль) в атмосфері N_2 . Суміш перемішували при кімнатній температурі 4 години. Розчинник видаляли при зниженому тиску, і залишок піддавали хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетат/гексани (33:66) з одержанням Проміжної сполуки 199(a) (3,39г, 15,5ммоль) у вигляді жовтого масла із 77% виходом.

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 7,13-7,09 (м, 3H), 6,99 (т, 1H), 4,22 (кв, 2H), 3,84 (с, 2H), 3,44 (с, 2H), 2,94 (с, 4H), 1,29 (т, 3H).

РХМС: (M+H) $^+$ 220,3.

Стадія 2. Одержання (3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-оцтової кислоти 199(b)

До суспензії Проміжної сполуки 199(a) (1,643г, 7,5ммоль) в метанолі (20мл) додавали 2,5N NaOH (7,8мл). Реакційний розчин нагрівали при 48°C і перемішували протягом ночі. При охолодженні рівень pH доводили до 8 шляхом додавання 1M HCl. Леткі компоненти видаляли у вакуумі, і

одержану суміш суспендували в метанолі. Після фільтрації для видалення нерозчинних твердих речовин, фільтрат випарювали з одержанням Проміжної сполуки 199(b) (1,4г, 7,3ммоль) у вигляді білої піни із 98% виходом.

^1H -ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 7,13-7,09 (м, 3H), 7,02 (т, 1H), 3,76 (с, 2H), 3,27 (с, 2H), 2,88-2,82 (м, 4H).

РХМС: (M+H) $^+$ 192,2.

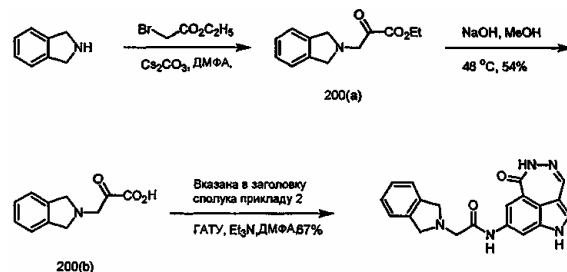
Стадія 3. Одержання вказаної в заголовку сполуки: 2-(3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-N-(6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-ацетаміду

Одержання вказаної в заголовку сполуки із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 2 (185мг, 0,79ммоль), Проміжної сполуки 199(b) (150мг, 0,79ммоль), триетиламіну (0,274мл, 1,98ммоль) O-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуранію гексафторфосфату (330мг, 0,879ммоль) і N,N-диметилформаміду (3мл) проводили відповідно до Прикладу 11. Після випарювання летких компонентів одержаний залишок розтирали з невеликою кількістю N,N-диметилформаміду і води з одержанням вказаної в заголовку сполуки (123,5мг, 0,331ммоль) у вигляді жовтої твердої речовини із 42% виходом.

^1H -ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 11,73 (с, 1H), 10,22 (с, 1H), 9,97 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,62(с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,12-7,04 (м, 4H), 3,72 (с, 2H), 2,88-2,80 (м, 6H).

РХМС: (M+H) $^+$ 374,4

Приклад 200: 2-[1,3-дигідро-ізоіндол-2-іл)-N-(6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-ацетамід



Стадія 1. Одержання етилового естеру (1,3-дигідро-ізоіндол-2-іл)-оцтової кислоти 200(a)

У розчин ізоіндоліну (1,788г, 15ммоль) і етилбромацетату (2,756г, 16,5ммоль) в N,N-диметилформаміді (20мл), додавали Cs_2CO_3 (5,376г, 16,5ммоль) в атмосфері N_2 . Суміш перемішували при кімнатній температурі 4 години. Розчинник видаляли при зниженому тиску і одержану суміш піддавали хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю 33:66 етилацетат/гексан з одержанням Проміжної сполуки 200(a) (1,14г, 5,56ммоль) у вигляді жовтого масла із 37% виходом.

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 7,20 (с, 4H), 4,22 (кв, 6H), 3,66 (с, 2H), 1,29 (т, 3H).

РХМС: (M+H) $^+$ 206,3.

Стадія 2. Одержання 1,3-дигідро-ізоіндол-2-іл)-оцтової кислоти 200(b)

До суспензії Проміжної сполуки 200(a) (1,14г, 5,56ммоль) в метанолі (20мл) додавали 2,5N

NaOH (5,78мл). Реакційний розчин нагрівали при 48°C і перемішували протягом ночі. При охолодженні рівень pH доводили до 8 шляхом додавання 1М HCl. Леткі компоненти видаляли у вакуумі і одержану суміш суспендували в метанолі. Після фільтрації для видалення нерозчинних твердих речовин фільтрат випарювали з одержанням Проміжної сполуки 200(b) (531мг, 3ммоль) у вигляді білих твердих речовин із 54% виходом.

РХМС: (M+H⁺) 178,2.

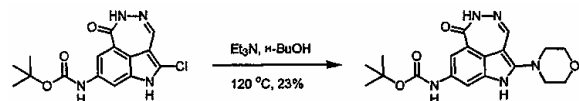
Стадія 3. Одержання вказаної в заголовку сполуки: 2-(1,3-дигідро-ізоіндол-2-іл)-N-(6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-ацетаміду

Одержання вказаної в заголовку сполуки із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 2 (118мг, 0,5ммоль), Проміжної сполуки 200(b) (88,5мг, 0,5ммоль), триетиламіну (0,274мл, 1,98ммоль), O-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуранію гексафторфосфату (209мг, 0,55ммоль) і N,N-диметилформаміду (5мл) проводили аналогічно Прикладу 11. Після випарювання летких компонентів одержаний залишок розтирали з невеликою кількістю N,N-диметилформаміду і водою з одержанням вказаної в заголовку сполуки (121мг, 0,337ммоль) у вигляді жовтої твердої речовини із 67% виходом.

¹H-ЯМР (d₆-ДМСО): δ 11,73 (с, 1H), 10,21 (с, 1H), 10,02 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,22 (д, 4H), 4,07 (с, 4H), 3,56 (с, 2H).

РХМС: (M+H⁺) 360,4

Приклад 201: трет-бутиловий естер (2-морфолін-4-іл-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-карбамінової кислоти

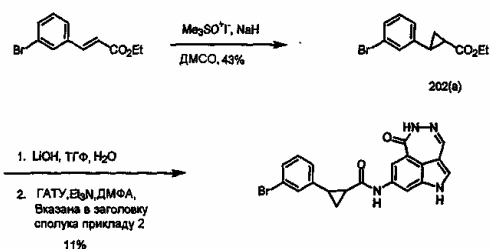


Триетиламін (0,039мл, 0,28ммоль), вказану в заголовку сполуку Прикладу 187 (46мг, 0,14ммоль), морфолін (96мг, 1,1ммоль) і н-бутанол (5мл) перемішували у колбі з конденсатором при 120°C протягом ночі. Суміш залишали відстоюватись при кімнатній температурі на два дні.

Леткі компоненти видаляли у вакуумі і одержану суміш піддавали хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю 95:5 дихлорметан:метанол з одержанням вказаної в заголовку сполуки (12,5мг, 0,032ммоль) у вигляді жовтої твердої речовини із 23% виходом.

¹H-ЯМР (d₅-ДМСО): δ 9,53 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,28 (с, 1H), 6,06 (с, 2H), 3,74 (с, 8H), 1,48 (с, 9H). РХМС: (M+H⁺) 386,4

Приклад 202: (6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-амід (1,2-транс)-2-(3-бром-феніл)-циклопропанкарбонової кислоти



Стадія 1. Одержання етилового естеру (1,2-транс)-2-(3-бром-феніл)-циклопропанкарбонової кислоти 202(a)

До суміші NaH (186мг, 4,65ммоль) і йодиду триметилсульфоксонію (1,02г, 4,65ммоль) додавали ДМСО (5мл). Після перемішування 30хв. розчин етилового естеру транс-3-(бром-феніл)-акрилової кислоти (933мг, 3,57ммоль) в ДМСО (2мл) додавали по краплях. Після перемішування протягом ночі, суміш розділяли між етилацетатом і водою. Водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Залишок піддавали хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю 10% етилацетат/гексан, з одержанням Проміжної сполуки 202(a) у вигляді безбарвного масла (408мг, 1,52ммоль) із 43% виходом.

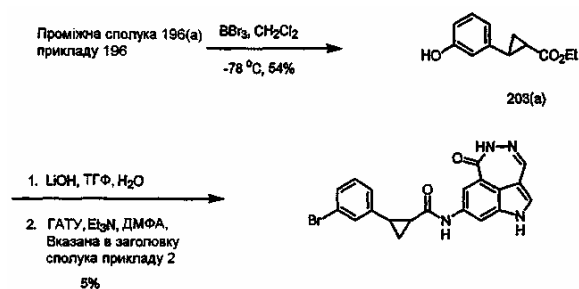
Стадія 2. Одержання вказаної в заголовку сполуки:

(6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-амід (1,2-транс)-2-(3-бром-феніл)-циклопропанкарбонової кислоти

До перемішаного розчину Проміжної сполуки 202(a) (505мг, 2,25ммоль) в MeOH (10мл) додавали водний 10М LiOH (10мл). Суміш перемішували при 23°C 12 годин, окислювали 1М HCl до рівня pH1, і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари потім промивали розчином солі і концентрували з одержанням неочищеної (2,3-транс)-3-(3'-бром-феніл)-циклопропанкарбонової кислоти (632мг), яку об'єднували із вказаною в заголовку сполукою Прикладу 2 (111мг, 0,49ммоль), триетиламіну (0,273мл, 1,96ммоль) і O-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуранію гексафторфосфату (278мг, 0,73ммоль) в N,N-диметилформаміді (4мл) способом, аналогічним Прикладу 11. Екстракцією етилацетатом і насиченим водним NaHCO₃ з наступною хроматографією на силікагелі одержували вказану в заголовку сполуку (100мг, 0,24ммоль) у вигляді жовтої твердої речовини із 11% виходом.

¹H ЯМР (d₆-ДМСО): 11,85 (д, 1H, J=2,26 Hz), 10,50 (с, 1H), 10,35 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,67 (д, 1H, J=4,0 Hz), 7,58 (с, 1H), 7,53-7,51 (м, 2H), 7,40-7,33 (м, 2H), 2,53 (м, 1H), 2,23 (м, 1H), 1,62 (м, 1H), 1,54 (м, 1H).

Приклад 203: (6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-амід (1,2-транс)-2-(3-гідрокси-феніл)-циклопропанкарбонової кислоти



Стадія 1. Одержання етилового естеру 2-(3-гідрокси-феніл)-циклопропанкарбонової кислоти 203(a)

До перемішаного розчину Проміжної сполуки 196(a) Прикладу 196 (1,56г, 7,12ммоль) в CH₂Cl₂ при -78°C додавали 1,0М BBr₃ в CH₂Cl₂ (8,56мл, 8,56ммоль). Суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували 1 годину. Екстракцією етилацетатом і насиченим водним NaHCO₃ з наступною хроматографією на силікагелі одержували Проміжну сполуку 203(a) у вигляді блідо-коричневої твердої речовини (795мг, 3,86ммоль) із 54% виходом.

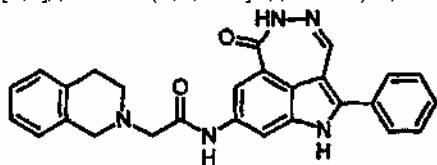
Стадія 2. Одержання вказаної в заголовку сполуки: (6-оксо-5,6-дигідро-1Н-[1,2]діазепіно[4,5,6-сд]індол-8-іл)-аміду (1,2-транс)-2-(3-гідрокси-феніл)-циклопропанкарбонової кислоти

До розчину Проміжної сполуки 203(a) (271мг, 1,32ммоль) в тетрагідрофурані (2мл) додавали водний 1М LiOH (6мл, 6ммоль). Суміш перемішували протягом ночі. Після окислення до рівня pH2, суміш екстрагували етилацетатом. Концентруванням органічного шару одержали неочищену 3-(3-гідрокси-феніл)-циклопропанкарбонову кислоту (235мг), порцію якої (155мг, 0,57ммоль) об'єднували із вказаною в заголовку сполукою Прикладу 2 (137мг, 0,58ммоль), триетиламіном (0,24мл, 1,72ммоль) і О-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфатом (331мг, 0,87ммоль) в N,N-диметилформаміді (3мл) способом, аналогічним Прикладу 11. Екстракцією етилацетатом і насиченим водним NaHCO₃ з наступною хроматографією на силікагелі одержували вказану в заголовку сполуку (10мг, 0,028ммоль) у вигляді золотаво-коричневої твердої речовини із 5% виходом.

¹H ЯМР (d₆-DMCO): δ 10,35 (с, 1H), 10,27 (с, 1H), 9,35 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,67 (дд, 1H, J=3,20, 1,51 Hz), 7,55 (с, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,15 (т, J=8,0 Hz, 1H), 6,77-6,74 (м, 3H), 2,32 (м, 1H), 2,09 (м, 1H), 1,45 (м, 1H), 1,38 (м, 1H).

РХМС: (M-H⁺) 359,1

Приклад 204: 2-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H-іл)-N-(6-оксо-2-феніл-5,6-дигідро-1Н-[1,2]діазепіно[4,5,6-сд]індол-8-іл)ацетамід

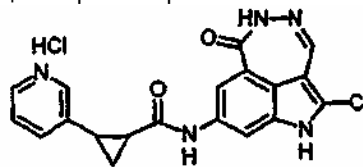


Способом, аналогічним Прикладу 11, до перемішаного розчину 8-аміно-1,5-дигідро-1Н-[1,2]діазепіно[4,5,6-сд]індол-6-ону в безводному N,N-диметилформаміді (6мл) додавали 3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-ілоцтову кислоту (62мг, 0,33-ммоль) з наступним додаванням триетиламіну (0,14мл, 0,98ммоль) і О-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (372мг, 0,98ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 17 годин. Після концентрування додавали воду і тверду речовину, яка випадала в осад, збирали шляхом фільтрації. Після препаративної ВЕРХ вказану в заголовку сполуку (50мг) одержували у вигляді жовтого порошку із 34% виходом.

¹H ЯМР (метанол-d₄) δ 3,25 (2H, м), 3,72 (2H, широкий с), 4,27 (2H, с), 4,58 (2H, с), 7,22 (1H, д, J=7,58 Hz), 7,32 (3H, м), 7,52 (4H, м), 7,63 (3H, м), 8,13 (1H, д, J=1,52 Hz).

РХМС: (M+H⁺) 450,1.

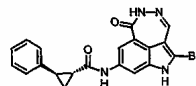
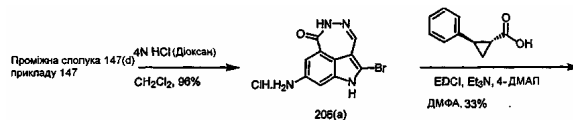
Приклад 205: (2-хлор-6-оксо-5,6-дигідро-1Н-[1,2]діазепіно[4,5,6-сд]індол-8-іл)-амід (сіль соляної кислоти) (1,2-транс)-2-піридин-3-іл-циклопропанкарбонової кислоти



Вказану в заголовку сполуку Прикладу 191 (20мг, 0,053ммоль) перетворювали у сіль HCl в безводному CH₂Cl₂ (2мл) із 4,0М HCl в діоксані (0,026мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі 1 годину. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації і промивали CH₂Cl₂ і діетиловим етером. Після висушування вказану в заголовку сполуку (20,4мг, 0,049ммоль) одержували у вигляді жовтого порошку із 93% виходом.

¹H ЯМР (d₆-DMCO): δ 12,70 (с, 1H), 10,59 (с, 1H), 10,46 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,72 (д, 1H, J=5,84 Hz), 8,25 (д, 1H, J=8,29 Hz), 8,07 (д, 1H, J=1,70 Hz), 7,91 (дд, 1H, J=5,27, 5,27 Hz), 7,63 (д, 1H, J=1,70 Hz), 7,35 (с, 1H), 2,75-2,59 (м, 1H), 2,33-2,21 (м, 1H), 1,67-1,56 (м, 2H).

Приклад 206: (2-бром-6-оксо-5,6-дигідро-1Н-[1,2]діазепіно[4,5,6-сд]індол-8-іл)-амід (1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбонової кислоти



Стадія 1. Одержання 8-аміно-2-бром-1,5-дигідро-1Н-[1,2]діазепіно[4,5,6-сд]індол-6-ону (сіль соляної кислоти) 206(a)

Одержання проміжної сполуки 206(a) з Проміжної сполуки 147(d) Прикладу 147 (2г,

5,29ммоль) і 4,0М НСІ в діоксані (26,4мл) проводили аналогічно Прикладу 91. Виділенням, також аналогічним способом, одержували Проміжну сполуку 206(а) (1,59г, 5,04ммоль) у вигляді жовтого порошку із 96% виходом.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 13,13 (с, 1H), 10,67 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,35 (с, 1H).

РХМС: ($M+H^+$) 279,0, 281,1, ($M+Na^+$) 401,0, 403,0; ($M-H$) 277,0, 279,0.

Стадія 2. Одержання вказаної в заголовку сполуки: (2-бром-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно(4,5,6-*cd*)індол-8-іл)-аміду (1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбонової кислоти

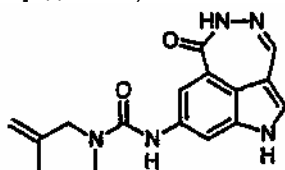
Одержання вказаної в заголовку сполуки з Проміжної сполуки 206(а) (120мг, 0,380ммоль), (1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбонової кислоти (74,0мг, 0,457ммоль), гідрохлориду (3-диметиламіно-пропіл)-етил-карбодііміду (88мг, 0,461ммоль) і 4-диметиламінопіридину (56мг, 0,459ммоль) в N,N-диметилформаміді (15,0мл) проводили аналогічно Прикладу 190, стадія 2. Коли реакцію визначали як завершену, леткі компоненти видаляли у вакуумі, і одержаний залишок розчиняли в метанолі і завантажували на шар силікагелю. Шар потім завантажували на колонку з силікагелем і елюювали сумішшю 1:2:1 дихлорметан:етилацетат з одержанням вказаної в заголовку сполуки (52,4мг, 0,124ммоль) у вигляді жовтої твердої речовини із 33% виходом.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,59 (с, 1H), 10,45 (с, 1H), 10,44 (с, 1H), 8,08 (д, 1H, $J=1,51$ Hz), 7,60 (д, 1H, $J=1,70$ Hz), 7,33-7,24 (м, 3H), 7,24-7,13 (м, 3H), 2,42-2,32 (м, 1H), 2,11-2,00 (м, 1H), 1,54-1,42 (м, 1H), 1,42-1,30 (м, 1H).

РХМС: ($M+H^+$) 423,0, 425,0, ($M+Na^+$) 445,0, 447,0; ($M-H$) 421,0, 423,0.

НЗМС: ($M+H^+$) Розрах. для $C_{20}H_{16}N_4O_2Br$, 423,0457, знайдено 423,0471.

Приклад 207: N-метил-N-(2-метилпроп-2-еніл)-N'-(6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно(4,5,6-*cd*)індол-8-іл)сечовина



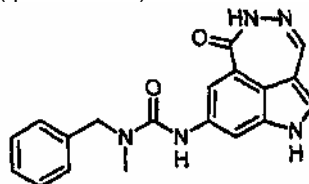
Таким же способом, що описаний в Прикладі 192, вказану в заголовку сполуку Прикладу 2 (25мг, 0,11ммоль) і N,N-дисукцинімідилкарбонат (27мг, 0,11ммоль) перемішували разом в N,N-диметилформаміді (1мл) при додаванні N,N-діізопропілетиламіну (0,024мл, 0,21ммоль). Після перемішування три хвилини додавали N-2-диметилпроп-2-ен-1-амін (0,046мл, 0,21ммоль) з одержанням неочищеного продукту. Катіон-обмінну полістиролову очищуючу смолу (Argonaut Technologies™, MP-TsOH) додавали безпосередньо до суміші. Після перемішування 2 години смолу видаляли шляхом фільтрації і промивали двічі N,N-диметилформамідом (1мл). Об'єднані N,N-диметилформамідні розчини потім оброблювали катіон-обмінною полістироловою очищуючою смолою (Argonaut Technologies™, MP-карбонат) і перемішували 2 години. Знову смолу

видаляли шляхом фільтрації і промивали двічі N,N-диметилформамідом (1мл). Об'єднані N,N-диметилформамідні розчини потім концентрували у вакуумі і піддавали препаративній ОФВЕРХ (Peeke Scientific HI-Q, C18 з оберненою фазою, 5мкМ, 100А, 150×20мм колонка) елюючи 0,1% оцтовою кислотою в CH_3CN і 0,1% оцтовою кислотою в H_2O при швидкості потоку 20мл/хв. із градієнтом 30-70% 0,1% оцтова кислота в CH_3CN протягом 30хв. Фракції, які вважали чистими, об'єднували, і леткі компоненти видаляли у вакуумі. Після останнього розтирання з етилацетатом вказану в заголовку сполуку (6мг, 0,019ммоль) одержували у вигляді коричневого порошку із 18% виходом.

^1H ЯМР ($COCl_3$ /метанол- d_4): δ 7,90 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,28 (с, 1H), 4,98 (с, 1H), 4,90 (с, 1H), 3,95 (с, 2H), 3,03 (с, 3H), 1,77 (с, 3H).

РХМС: ($M+H^+$) 312,2, ($M+Na^+$) 334,1.

Приклад 208: N-метил-N'-(6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно(4,5,6-*cd*)індол-8-іл)-N-(фенілметил)сечовина

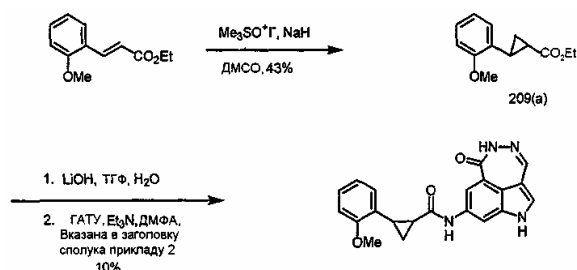


Одержання прикладу 208 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 2 (48мг, 0,20ммоль), N,N'-дисукцинімідилкарбонату (52мг, 0,20ммоль), триетиламіну (0,084мл, 0,60ммоль) і N-метил-1-фенілметанаміну (0,052мл, 0,40ммоль) в N,N-диметилформаміді (0,5мл) проводили аналогічно до Прикладу 192. Очищенням, також аналогічним способом, одержували вказану в заголовку сполуку (8мг, 0,023ммоль) у вигляді коричневого порошку із 12% виходом.

^1H ЯМР ($COCl_3$ /метанол- d_4): δ 7,88 (с, 1H), 7,46-7,23 (м, 8H), 4,64 (с, 2H, закритий), 3,03 (с, 3H).

РХМС: ($M+H^+$) 348,4, ($M+Na^+$) 370,4.

Приклад 209: (6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно(4,5,6-*cd*)індол-8-іл)-амід (1,2-транс)-2-(2'-метокси-феніл)-циклопропанкарбонової кислоти



Стадія 1: Одержання етилового естеру (1,2-транс)-2-(2'-метокси-феніл)-циклопропанкарбонової кислоти 209(а)

Одержання проміжної сполуки 209(а) з NaH (1,04г, 26ммоль) і йодиду триметилсульфоксонію (5,72г, 26ммоль), етилового естеру 2-(метокси-феніл)-акрилової кислоти (4,12г, 20ммоль) в

диметилсульфоксиді (30мл) проводили аналогічно стадії 2 Прикладу 113. Проміжну сполуку 209(а) (1,89г, 8,6ммоль) одержували із 43% виходом.

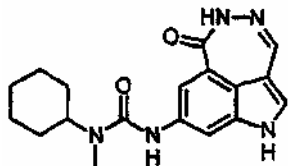
Стадія 2: Одержання вказаної в заголовку сполуки: (6-оксо-5,6-дигідро-1Н-[1,2]діазепіно(4,5,6-сд)індол-8-іл)-аміду (1,2-транс)-2-(2'-метокси-феніл)-циклопропанкарбонової кислоти

Одержання вказаної в заголовку сполуки проводили аналогічно стадії 3 Прикладу 172 за винятком того, що Проміжну сполуку 209(а) застосовували замість Проміжної сполуки 172(б). Вказану в заголовку сполуку одержували із 10% виходом.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 11,74 (д, 1H, $J=2,26$ Hz), 10,35 (с, 1H), 10,24 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,57 (дд, 1H, $J=3,20, 1,51$ Hz), 7,46 (с, 2H), 7,20 (т, $J=8,0$ Hz, 1H), 6,77-6,74 (м, 3H), 3,80 (с, 3H), 2,36 (м, 1H), 2,02 (м, 1H), 1,44 (м, 1H), 1,34 (м, 1H).

РХМС: $(M+H^+)$ 373,1.

Приклад 210: N-циклогексил-N-метил-N-(6-оксо-5,6-дигідро-1Н-[1,2]діазепіно(4,5,6-сд)індол-8-іл)сечовина

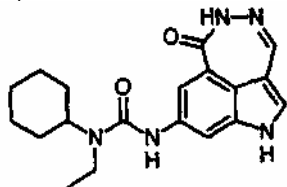


Одержання прикладу 210 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 2 (25мг, 0,11ммоль), N,N-дисукцинімідилкарбонату (27мг, 0,11ммоль), N,N-диізопропілетиламіну (0,024мл, 0,21ммоль) і N-циклогексил-N-метиламіну (0,028мл, 0,021ммоль) в N,N-диметилформаміді (1,0мл) проводили аналогічно Прикладу 207. Очищенням, також аналогічним способом, одержували вказану в заголовку сполуку (7мг, 0,021ммоль) у вигляді жовтого порошку із 19% виходом.

^1H ЯМР ($\text{COCl}_3/\text{метанол-}d_4$): δ 7,90 (с, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,27 (с, 1H), 4,09 (м, 1H), 2,92 (с, 3H), 1,91-1,80 (м, 2H), 1,79-1,65 (м, 3H), 1,56-1,37 (м, 4H), 1,14 (м, 1H).

РХМС: $(M+H^+)$ 340,2, $(M+Na^+)$ 362,1.

Приклад 211: N-циклогексил-N-етил-N'-(6-оксо-5,6-дигідро-1Н-[1,2]діазепіно(4,5,6-сд)індол-8-іл)сечовина

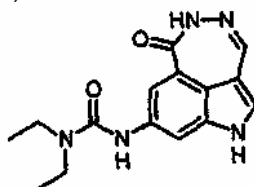


Одержання прикладу 211 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 2 (25мг, 0,11ммоль), N,N-дисукцинімідилкарбонату (27мг, 0,11ммоль), N,N-диізопропілетиламіну (0,024мл, 0,21ммоль) і N-циклогексил-N-метиламіну (0,032мл, 0,021ммоль) в N,N-диметилформаміді (1,0мл) проводили аналогічно Прикладу 207. Очищенням, також аналогічним способом, одержували вказану в заголовку сполуку (7мг, 0,020ммоль) у вигляді жовтого порошку із 20% виходом.

^1H ЯМР ($\text{COCl}_3/\text{метанол-}d_4$): δ 7,94 (с, 1H), 7,40 (с, 1H, закритий), 7,30 (с, 1H, частково закритий), 7,26 (с, 1H), 4,05 (м, 1H, частково закритий), 3,36 (м, 2H, частково закритий), 1,90-1,74 (м, 4H), 1,71 (м, 1H), 1,58-1,33 (м, 4H), 1,26 (т, 3H, $J=7,16$ Hz), 1,14 (м, 1H).

РХМС: $(M+H^+)$ 354,2, $(M+Na^+)$ 376,1.

Приклад 212: N,N-діетил-N'-(6-оксо-5,6-дигідро-1Н-[1,2]діазепіно(4,5,6-сд)індол-8-іл)сечовина

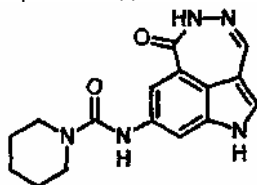


Одержання прикладу 212 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 2 (25мг, 0,11ммоль), N,N-дисукцинімідилкарбонату (27мг, 0,11ммоль), N,N-диізопропілетиламіну (0,024мл, 0,21ммоль) і N,N-діетиламіну (0,022мл, 0,021ммоль) в N,N-диметилформаміді (1,0мл) проводили аналогічно Прикладу 207. Очищенням, також аналогічним способом, одержували вказану в заголовку сполуку (5мг, 0,016ммоль) у вигляді жовтого порошку із 15% виходом.

^1H ЯМР ($\text{COCl}_3/\text{метанол-}d_4$): δ 7,91 (с, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,27 (с, 1H), 3,42 (кв, 4H, $J=7,16$ Hz), 1,24 (т, 6H, $J=7,16$ Hz).

РХМС: $(M+H^+)$ 300,2, $(M+Na^+)$ 322,1.

Приклад 213: N-(6-оксо-5,6-дигідро-1Н-[1,2]діазепіно(4,5,6-сд)індол-8-іл)піперидин-1-карбоксамід

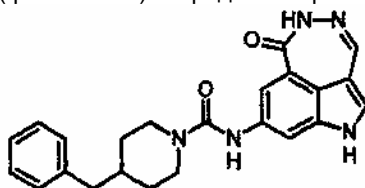


Одержання прикладу 213 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 2 (25мг, 0,11ммоль), N,N'-дисукцинімідилкарбонату (27мг, 0,11ммоль), N,N-диізопропілетиламіну (0,024мл, 0,21ммоль) і піперидину (0,021мл, 0,021ммоль) в N,N-диметилформаміді (1,0мл) проводили аналогічно Прикладу 207. Очищенням, також аналогічним способом, одержували вказану в заголовку сполуку (7мг, 0,022ммоль) у вигляді жовтого порошку із 20% виходом.

^1H ЯМР ($\text{COCl}_3/\text{метанол-}d_4$): δ 7,77 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,43 (с, 1H, частково закритий), 7,32 (с, 1H), 3,57-3,47 (м, 4H), 1,76-1,56 (м, 6H).

РХМС: $(M+H^+)$ 312,1, $(M+Na^+)$ 334,1.

Приклад 214: N-(6-оксо-5,6-дигідро-1Н-[1,2]діазепіно(4,5,6-сд)індол-8-іл)-4-(фенілметил)піперидин-1-карбоксамід

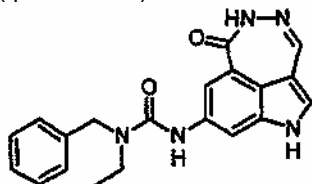


Одержання прикладу 214 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 2 (25мг, 0,11ммоль), N,N'-дисукцинімідилкарбонату (27мг, 0,11ммоль), N,N-диізопропілетиламіну (0,024мл, 0,21ммоль) і 4-(фенілметил)піперидину (0,037мл, 0,021ммоль) в N,N-диметилформаміді (1,0мл) проводили аналогічно Прикладу 207. Очищенням, також аналогічним способом, одержували вказану в заголовку сполуку (7мг, 0,017ммоль) у вигляді жовтого порошку із 16% виходом.

^1H ЯМР ($\text{COCl}_2/\text{метанол-}d_4$): δ 7,88 (с, 1H), 7,44-7,39 (м, 2H, частково закритий), 7,34-7,12 (м, 6H), 4,16 (д, 2H, $J=13,75$ Hz), 2,91-2,78 (м, 2H), 2,62-2,57 (м, 2H), 1,80-1,69 (м, 3H), 1,36-1,14 (м, 2H).

РХМС: ($M+H^+$) 402,2, ($M+Na^+$) 424,1.

Приклад 215: N-етил-N-(6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно(4,5,6-*cd*)індол-8-іл)-N-(фенілметил)сечовина

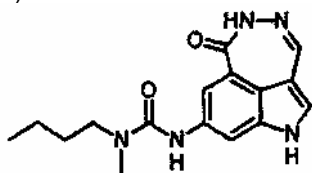


Одержання прикладу 215 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 2 (25мг, 0,11ммоль), N,N'-дисукцинімідилкарбонату (27мг, 0,11ммоль), N,N-диізопропілетиламіну (0,024мл, 0,21ммоль) і N-(фентметил)етанаміну (0,032мл, 0,021ммоль) в N,N-диметилформаміді (1,0мл) проводили аналогічно Прикладу 207. Очищенням, також аналогічним способом, одержували вказану в заголовку сполуку (7мг, 0,019ммоль) у вигляді жовтого порошку із 18% виходом.

^1H ЯМР ($\text{COCl}_2/\text{метанол-}d_4$): δ 7,94 (с, 1H), 7,46-7,21 (м, 8H, частково закритий), 4,63 (с, 2H), 3,51-3,34 (м, 2H, частково закритий), 1,28-1,19 (м, 3H).

РХМС: ($M+H^+$) 362,1, ($M+Na^+$) 384,0.

Приклад 216: N-бутил-N-метил-N'-(6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно(4,5,6-*cd*)індол-8-іл)сечовина

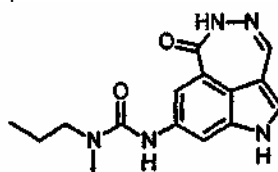


Одержання прикладу 216 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 2 (25мг, 0,11ммоль), N,N'-дисукцинімідилкарбонату (27мг, 0,11ммоль), N,N-диізопропілетиламіну (0,024мл, 0,21ммоль) і N-етил-N-пропіламіну (0,025мл, 0,021ммоль) в N,N-диметилформаміді (1,0мл) проводили аналогічно Прикладу 207. Очищенням, також аналогічним способом, одержували вказану в заголовку сполуку (4мг, 0,013ммоль) у вигляді жовтого порошку із 12% виходом.

^1H ЯМР ($\text{COCl}_2/\text{метанол-}d_4$): δ 7,92 (с, 1H), 7,41 (с, 1H, частково закритий), 7,29 (с, 1H), 7,26 (с, 1H), 3,04 (с, 3H), 1,66-1,55 (м, 2H), 1,45-1,21 (м, 4H), 0,97 (т, 3H, $J=7,35$ Hz).

РХМС: ($M+H^+$) 314,1, ($M+Na^+$) 336,2.

Приклад 217: N-метил-N-(6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно(4,5,6-*cd*)індол-8-іл)-N-пропілсечовина

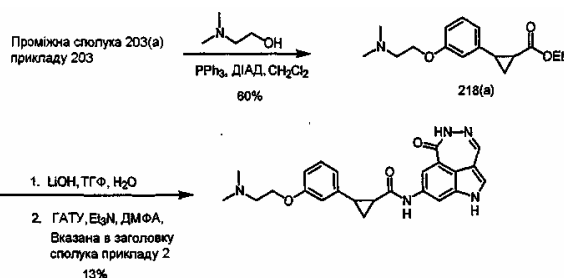


Одержання прикладу 217 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 2 (25мг, 0,11ммоль), N,N'-дисукцинімідилкарбонату (27мг, 0,11ммоль), N,N-диізопропілетиламіну (0,024мл, 0,21ммоль) і N-етил-N-пропіламіну (0,022мл, 0,021ммоль) в N,N-диметилформаміді (1,0мл) проводили аналогічно до Прикладу 207. Очищенням, також аналогічним способом, одержували вказану в заголовку сполуку (4мг, 0,013ммоль) у вигляді жовтого порошку із 12% виходом.

^1H ЯМР ($\text{CDCl}_3/\text{метанол-}d_4$): δ 7,87 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,29 (с, 1H), 3,05 (с, 3H), 1,72-1,58 (м, 2H), 1,37-1,21 (м, 2H), 0,96 (т, 3H, $J=7,25$ Hz).

РХМС: ($M+H^+$) 300,2, ($M+Na^+$) 322,1.

Приклад 218: (6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно(4,5,6-*cd*)індол-8-іл)-амід (1,2-транс)-2-[3-(2-диметиламіно-етокси)-феніл]-циклопропанкарбонової кислоти



Стадія 1. Одержання (1,2-транс)-2-[3-(2-Диметиламіно-етокси)-феніл]-циклопропанкарбонової кислоти 218(a)

До перемішаного розчину Проміжної сполуки 203(a) Прикладу 203 (125мг, 0,607ммоль), 2-диметилетанолу (81мг, 0,91ммоль) і трифенілфосфіну (239мг, 0,91ммоль) в CH_2Cl_2 додавали діізопропіл азодикарбоксилат (184мг, 0,91ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі 4 години, концентрували, і піддавали хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю 20-30% етилацетат/гексан, з одержанням Проміжної сполуки 218(a) у вигляді безбарвного масла (101мг, 0,36ммоль) із 60% виходом.

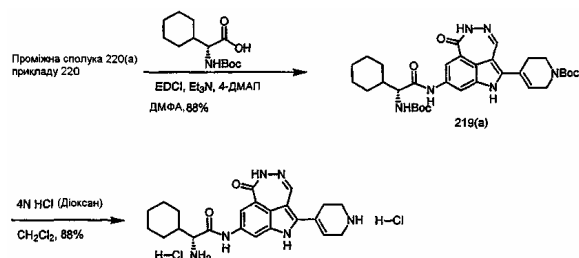
Стадія 2. Одержання вказаної в заголовку сполуки: (6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно(4,5,6-*cd*)індол-8-іл)-аміду (1,2-транс)-2-[3-(2-диметиламіно-етокси)-феніл]-циклопропанкарбонової кислоти

Одержання вказаної в заголовку сполуки проводили аналогічно стадії 3 Прикладу 172 за винятком того, що Проміжну сполуку 218(a) застосовували замість Проміжної сполуки 172(b). Вказану в заголовку сполуку одержували із 13% виходом.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 11,56 (д, 1H, $J=2,26$ Hz), 10,20 (с, 1H), 10,06 (с, 1H), 7,95 (д, 1H, $J=1,88$ Hz), 7,38 (дд, 1H, $J=3,20$, 1,51 Hz), 7,29 (с, 1H), 7,04 (т, 1H, $J=8,0$ Hz), 6,62-6,58 (м, 3H), 6,36 (с, 1H), 3,96-3,94 (м, 2H), 3,12-3,10 (м, 2H), 2,29 (м, 1H), 1,91 (м, 1H), 1,31 (м, 1H), 1,20 (м, 1H).

РХМС: ($M+H^+$) 432,2.

Приклад 219: (R)-2-аміно-2-циклогексил-N-[6-оксо-2-(1,2,3,6-тетрагідро-піридин-4-іл)-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно(4,5,6-сд)індол-8-іл]-ацетамід: дигідрохлорид



Стадія 1. Одержання трет-бутилового естеру (R)-4-[8-(2-трет-бутоксикарбоніламіно-2-циклогексил-ацетиламіно)-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно(4,5,6-сд)індол-2-іл]-3,6-дигідро-2H-піридин-1-карбонової кислоти 219(a)

Одержання проміжної сполуки 219(a) з Проміжної сполуки 220(a) Прикладу 220 (100мг, 0,262ммоль), (R)-трет-бутоксикарбоніламіно-циклогексил-оцтової кислоти (74,3мг, 0,289ммоль), гідрохлориду (3-диметиламіно-пропіл)-етилкарбодіміду (55мг, 0,288ммоль) і 4-диметиламінопіридину (35,2мг, 0,288ммоль) в N,N-диметилформаміді (6,0мл) проводили аналогічно Прикладу 190, стадія 2. Коли реакцію визначали як завершену, леткі компоненти видаляли у вакуумі, і одержаний залишок розчиняли в метанолі і завантажували на шар силікагелю. Шар потім завантажували на колонку з силікагелем і елюювали сумішшю 1:1 дихлорметан:етилацетат з одержанням Проміжної сполуки 219(a) (143мг, 0,231ммоль) у вигляді жовтої твердої речовини із 88% виходом.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 11,70 (с, 1H), 10,27 (с, 1H), 10,09 (с, 1H), 8,06 (д, 1H, $J=1,51$ Hz), 7,59 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 6,88 (д, 1H, $J=8,10$ Hz), 6,17 (с, 1H), 4,06 (ш с, 2H), 3,92 (дд, 1H, $J=8,48$, 7,72 Hz), 3,55 (т, 2H, $J=5,65$, 5,27 Hz), 3,32 (м, 2H, закритий), 1,76-1,46 (м, 6H), 1,43 (с, 9H), 1,37 (с, 9H), 1,19-0,94 (м, 5H).

РХМС: ($M-H^-$) 619,2.

Стадія 2. Одержання вказаної в заголовку сполуки: (R)-2-аміно-2-циклогексил-N-[6-оксо-2-(1,2,3,6-тетрагідро-піридин-4-іл)-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно(4,5,6-сд)індол-8-іл]-ацетаміду; дигідрохлорид

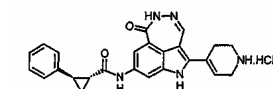
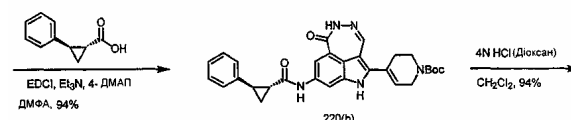
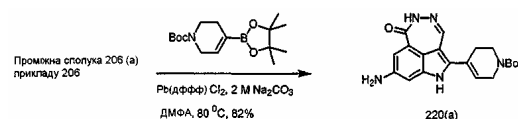
Одержання вказаної в заголовку сполуки з Проміжної сполуки 219(a) (143мг, 0,231ммоль) і 4,0М HCl в діоксані (2,3мл) проводили аналогічно Прикладу 91. Виділенням, також аналогічним способом, одержували вказану в заголовку сполуку (100мг, 0,203ммоль) у вигляді жовтого порошку із 88% виходом.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,18 (с, 1H), 10,87 (с, 1H), 10,39 (с, 1H), 9,32 (ш с, 2H), 8,35 (ш с, 3H), 8,07 (д, 1H, $J=1,51$ Hz), 7,70 (д, 1H, $J=1,51$ Hz), 7,55 (д, 1H, $J=1,51$ Hz), 6,19 (с, 1H), 3,873,74 (м, 3H), 3,41-3,26 (м, 2H), 2,81-2,69 (м, 2H), 1,90-1,55 (м, 6H), 1,28-0,97 (м, 5H).

РХМС: ($M+H^+$) 421,1, ($M+Na^+$) 443,1; ($M-H^-$) 419,1.

НЗМС: ($M+H^+$) Розрах. для $C_{23}H_{29}N_6O_2$, 421,2352, знайдено 421,2338.

Приклад 220: [6-оксо-2-(1,2,3,6-тетрагідро-піридин-4-іл)-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно(4,5,6-сд)індол-8-іл]-амід (сіль соляної кислоти) (1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбонної кислоти



Стадія 1. Одержання трет-бутилового естеру 4-(8-аміно-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно(4,5,6-сд)індол-2-іл)-3,6-дигідро-2H-піридин-1-карбонової кислоти 220(a)

Способом, аналогічним Прикладу 184, 2,0М водний Na_2CO_3 (0,66мл) додавали до суміші Проміжної сполуки 206(a) Прикладу 206 (1г, 3,17ммоль), трет-бутилового естеру 4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,2]діоксаборонал-2-іл)-3,6-дигідро-2H-піридин-1-карбонової кислоти (1,18г, 3,82ммоль) і [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію (II) (0,13г, 0,159ммоль) в безводному N,N-диметилформаміді (50мл), і реакційну суміш нагрівали при 80°C 16 годин.

Коли реакцію визначали як завершену, леткі компоненти видаляли у вакуумі. Додавали етилацетат (50мл), метанол (5мл) і H_2O (500мл), і водний шар екстрагували етилацетатом (3×20мл). Об'єднані етилацетатні екстракти промивали H_2O (2×50мл) і розчином солі (50мл) і залишали висуватись над Na_2SO_4 . Після фільтрації, леткі компоненти видаляли у вакуумі і CH_2Cl_2 додавали до залишку. Одержану тверду речовину збирали шляхом фільтрації і промивали CH_2Cl_2 і діетиловим етером з одержанням Проміжної сполуки 220(a) (1г, 2,62ммоль) у вигляді твердої червоної твердої сполуки із 82% виходом.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 11,15 (с, 1H), 10,04 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 6,92 (д, 1H, $J=1,88$ Hz), 6,56 (д, 1H, $J=1,88$ Hz), 6,05 (ш с, 1H), 5,17 (с, 2H), 4,03 (с, 2H), 3,53 (т, 2H, $J=5,65$, 5,27 Hz), 3,36 (м, 2H, частково закритий), 1,42 (с, 9H).

РХМС: ($M+H^+$) 382,1, ($M+Na^+$) 404,3; ($M-H^-$) 380,1.

Стадія 2. Одержання трет-бутилового естеру (1R,2R)-4-{6-оксо-8-[(2-феніл-циклопропанкарбоніл)-аміно]-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-2-іл}-3,6-дигідро-2H-піридин-1-карбонової кислоти 220(b)

Одержання проміжної сполуки 220(b) з Проміжної сполуки 220(a) (100мг, 0,262ммоль), (1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбонної кислоти (47,0мг, 0,290ммоль), (3-диметиламіно-пропіл)-етил-карбодііміду, гідрохлориду (55мг, 0,288ммоль), і 4-диметиламінопіридину (35,2мг, 0,288ммоль) в N,N-диметилформаміді (6,0мл) проводили аналогічно Прикладу 190, стадія 2. Коли реакцію визначали як завершену, леткі компоненти видаляли у вакуумі, і одержаний залишок розчиняли в метанолі і завантажували на шар силікагелю. Шар потім завантажували на колонку з силікагелем і елюювали сумішшю 1:1 дихлорметан:етилацетат з одержанням Проміжної сполуки 220(b) (130мг, 0,248ммоль) у вигляді жовтої твердої речовини із 94% виходом.

¹H ЯМР (d₆-DMCO): δ 11,71 (с, 1H), 10,39 (с, 1H), 10,26 (с, 1H), 8,07 (д, 1H, J=1,70 Hz), 7,57 (д, 1H, J=1,70 Hz), 7,50 (с, 1H), 7,33-7,25 (м, 2H), 7,23-7,15 (м, 3H), 6,16 (с, 1H), 4,08-4,04 (м, 2H), 3,55 (т, 2H, J=5,65, 5,27 Hz), 3,35 (м, 2H, закритий), 2,41-2,33 (м, 1H), 2,11-2,02 (м, 1H), 1,53-1,46 (м, 1H), 1,43 (с, 9H), 1,40-1,30 (м, 1H).

РХМС: (M-H)⁻ 524,1.

Стадія 3. Одержання вказаної в заголовку сполуки: [6-оксо-2-(1,2,3,6-тетрагідро-піридин-4-іл)-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл]-аміду (сіль соляної кислоти) (1R,2R)- 2-феніл-циклопропанкарбонної кислоти

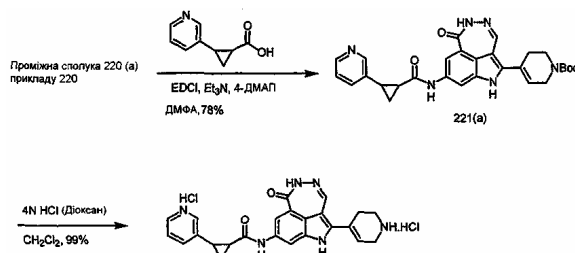
Одержання вказаної в заголовку сполуки з Проміжної сполуки 220(b) (130мг, 0,248ммоль) і 4,0М HCl в діоксані (1,24мл) проводили аналогічно Прикладу 91. Виділенням, також аналогічним способом, одержували вказану в заголовку сполуку (107мг, 0,232ммоль) у вигляді жовтого порошку із 94% виходом.

¹H ЯМР (d₆-DMCO): δ 11,97 (с, 1H), 10,47 (с, 1H), 10,33 (с, 1H), 9,31-9,10 (ш с, 2H), 8,11 (д, 1H, J=1,70 Hz), 7,61 (д, 2H, J=1,70 Hz), 7,53 (с, 1H), 7,34-7,24 (м, 2H), 7,24-7,12 (м, 3H), 6,17 (с, 1H), 3,87-3,72 (м, 2H), 3,40-3,25 (м, 2H), 2,80-2,66 (м, 2H), 2,42-2,31 (м, 1H), 2,15-2,04 (м, 1H), 1,55-1,42 (м, 1H), 1,42-1,29 (м, 1H).

РХМС: (M+H⁺) 426,0, (M+Na⁺) 448,1; (M-H)⁻ 424,1.

НЗМС: (M+H⁺) Розрах. для C₂₅H₂₄N₅O₂, 426,1930, знайдено 426,1924.

Приклад 221: [6-оксо-2-(1,2,3,6-тетрагідро-піридин-4-іл)-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл]-амід(1,2-транс)-2-піридин-3-іл-циклопропанкарбонної кислоти: дигідрохлорид



Стадія 1. Одержання трет-бутилового естеру (1,2-транс)-4-{6-оксо-8-[(2-піридин-3-іл-циклопропанкарбоніл)-аміно]-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-2-іл}-3,6-дигідро-2H-піридин-1-карбонової кислоти 221(a)

Одержання проміжної сполуки 221(a) з Проміжної сполуки 220(a) Прикладу 220 (100мг, 0,262ммоль), неочищеної 2-піридин-3-іл-циклопропанкарбонної кислоти (визначена чистота приблизно 75%) (67,3мг, приблизно 0,289ммоль), (3-диметиламіно-пропіл)-етил-карбодііміду гідрохлориду (55мг, 0,288ммоль) і 4-диметиламінопіридину (35,2мг, 0,288ммоль) в N,N-диметилформаміді (10,0мл) проводили аналогічно Прикладу 190, стадія 2. Коли реакцію визначали як завершену, леткі компоненти видаляли у вакуумі, і одержаний залишок розчиняли в метанолі і завантажували на шар силікагелю. Шар потім завантажували на колонку з силікагелем і елюювали сумішшю 20:1 дихлорметан: метанол з одержанням Проміжної сполуки 221(a) (107,6мг, 0,204ммоль) у вигляді жовтої твердої речовини із 78% виходом.

¹H ЯМР (d₆-DMCO): δ 11,72 (с, 1H), 10,42 (с, 1H), 10,26 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,40 (д, 1H, J=4,71 Hz), 8,07 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,55 (д, 1H, J=7,91 Hz), 7,50 (с, 1H), 7,32 (дд, 1H, J=4,71, 3,77 Hz), 6,16 (с, 1H), 4,05 (ш с, 2H), 3,55 (т, 2H, J=4,52, 4,71 Hz), 3,35 (м, 2H, закритий), 2,46-2,37 (м, 1H), 2,16-2,06 (м, 1H), 1,57-1,48 (м, 1H), 1,43 (с, 9H), 1,48-1,38 (м, 1H).

РХМС: (M+H⁺) 527,2; (M-H)⁻ 525,0.

Стадія 2. Одержання вказаної в заголовку сполуки: [6-оксо-2-(1,2,3,6-тетрагідро-піридин-4-іл)-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл]-аміду(1,2-транс)-2-піридин-3-іл-циклопропанкарбонної кислоти; дигідрохлорид

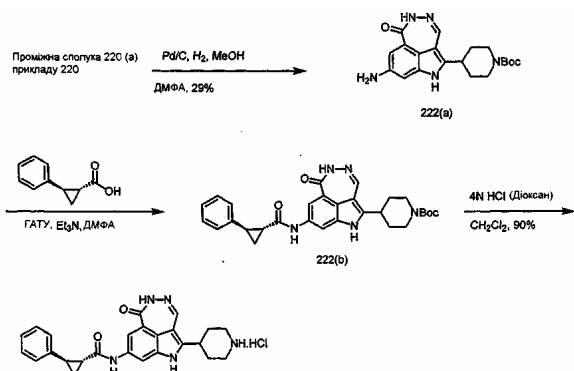
Одержання вказаної в заголовку сполуки з Проміжної сполуки 221(a) (100мг, 0,190ммоль) і 4,0М HCl в діоксані (0,95мл) проводили аналогічно Прикладу 91. Виділенням, також аналогічним способом, одержували вказану в заголовку сполуку (95мг, 0,190ммоль) у вигляді жовтого порошку із 99% виходом.

¹H ЯМР (d₆-DMCO): δ 12,05 (с, 1H), 10,66 (с, 1H), 10,34 (с, 1H), 9,29 (ш с, 2H), 8,89 (д, 1H, J=1,51Hz), 8,74 (д, 1H, J=5,27 Hz), 8,32 (д, 1H, J=8,48 Hz), 8,10 (д, 1H, J=1,51Hz), 7,94 (дд, 1H, J=6,03, 5,65 Hz), 7,65 (д, 1H, J=1,51 Hz), 7,53 (с, 1H), 6,17 (с, 1H), 3,85-3,74 (м, 2H), 3,38-3,25 (м, 2H), 2,80-2,70 (м, 2H), 2,70-2,59 (м, 1H), 2,40-2,29 (м, 1H), 1,69-1,55 (м, 2H).

РХМС: (M+H⁺) 427,1, (M+Na⁺) 449,1; (M-H)⁻ 425,0.

НЗМС: (M+H⁺) Розрах. для C₂₄H₂₃N₆O₂, 427,1882, знайдено 427,1895.

Приклад 222: (6-оксо-2-піперидин-4-іл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-амід (сіль соляної кислоти) (1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбонової кислоти



Стадія 1. Одержання трет-бутилового естеру 4-(8-аміно-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-2-іл)-піперидин-1-карбонової кислоти 222(а)

Способом, аналогічним Прикладу 183, паладій (10%) на активованому вугіллі (0,186г) додавали до розчину Проміжної сполуки 220(а) Прикладу 220 (0,61г, 1,60ммоль) в суміші 9:1 метанолі, N-диметилформамід (50мл). Реакційну суміш промивали H₂ і перемішували при кімнатній температурі в атмосфері H₂ (1 атмосфера) 6,5 годин. Суміш фільтрували, і фільтрат випарювали. Одержаний залишок розчиняли в метанолі і завантажували на шар силікагелю.

Шар потім завантажували на колонку з силікагелем і елюювали сумішшю 50:3 дихлорметан:метанол з одержанням Проміжної сполуки 222(а) (0,18г, 0,470ммоль) у вигляді жовтої твердої речовини із 29% виходом.

¹H ЯМР (d₆-DMCO): δ 11,03 (с, 1H), 9,88 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 6,86 (с, 1H), 6,54 (с, 1H), 5,04 (ш с, 2H), 4,16-3,99 (м, 3H), 2,95-2,67 (м, 2H), 1,73-1,54 (м, 4H), 1,42 (с, 9H).

РХМС: (M+H⁺) 384,1, (M+Na⁺) 406,2; (M-H)⁻ 382,1.

Стадія 2. Одержання трет-бутилового естеру (1R,2R)-4-{6-оксо-8-[(2-феніл-циклопропанкарбоніл)-аміно]-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-2-іл}-піперидин-1-карбонової кислоти 222(б)

Одержання проміжної сполуки 222(б) з Проміжної сполуки 222(а) (60мг, 0,157ммоль), (1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбонової кислоти (27,9мг, 0,172ммоль), триетиламіну (0,086мл, 0,617ммоль) і О-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (71,5мг, 0,188ммоль) в N,N-диметилформаміді (5,0мл) проводили аналогічно Прикладу 11. Леткі компоненти видаляли у вакуумі, і одержаний залишок розчиняли в метанолі і завантажували на шар силікагелю. Шар потім завантажували на колонку з силікагелем і елюювали сумішшю 1:1 дихлорметан:етилацетат з одержанням Проміжної сполуки 222(б) (104мг) у вигляді жовтої твердої

речовини, забрудненої N,N-диметилформамідом, яку застосовували безпосередньо у наступній стадії.

¹H ЯМР (d₆-DMCO): δ 11,57 (с, 1H), 10,32 (с, 1H), 10,12 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,55 (д, 1H, J=1,32 Hz), 7,54 (с, 1H), 7,33-7,25 (м, 2H), 7,22-7,15 (м, 3H), 4,19-4,00 (м, 3H), 2,92-2,77 (м, 2H), 2,41-2,30 (м, 1H), 2,12-2,00 (м, 1H), 1,80-1,56 (м, 4H), 1,53-1,45 (м, 1H), 1,42 (с, 9H), 1,38-1,29 (м, 1H).

РХМС: (M+H⁺) 528,2, (M+Na⁺) 550,1; (M-H)⁻ 526,1.

Стадія 3. Одержання вказаної в заголовку сполуки: (6-оксо-2-піперидин-4-іл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-аміду (сіль соляної кислоти) (1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбонової кислоти

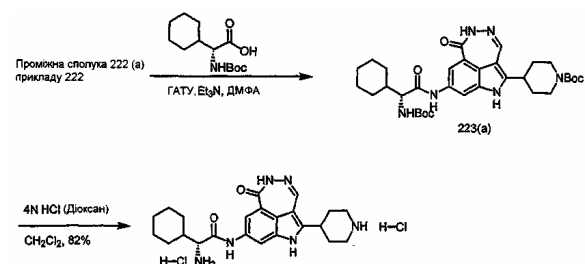
Одержання вказаної в заголовку сполуки з Проміжної сполуки 222(б) (100мг) і 4,0М HCl в діоксані (1мл) проводили аналогічно Прикладу 91. Виділенням, також аналогічним способом, одержували вказану в заголовку сполуку (65,3мг, 0,141ммоль) у вигляді жовтого порошку із комбінованим виходом 90% із стадій 2 і 3.

¹H ЯМР (d₆-DMCO): δ 11,82 (с, 1H), 10,41 (с, 1H), 10,18 (с, 1H), 9,16-9,00 (м, 1H), 8,93-8,73 (м, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,58 (с, 2H), 7,34-7,23 (м, 2H), 7,23-7,09 (м, 3H), 3,46-3,26 (м, 3H), 3,10-2,90 (м, 2H), 2,41-2,29 (м, 1H), 2,15-2,03 (м, 1H), 2,03-1,85 (м, 4H), 1,53-1,40 (м, 1H), 1,40-1,27 (м, 1H).

РХМС: (M+H⁺) 428,1, (M+Na⁺) 450,2; (M-H)⁻ 426,2.

НЗМС: (M+H⁺) Розрах. для C₂₅H₂₆N₅O₂, 428,2087, знайдено 428,2086.

Приклад 223: (R)-2-аміно-2-циклогексил-N-(6-оксо-2-піперидин-4-іл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-8-іл)-ацетамід: дигідрохлорид



Стадія 1. Одержання трет-бутилового естеру (R)-4-[8-(2-трет-бутоксикарбоніламіно-2-циклогексил-ацетиламіно)-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-cd]індол-2-іл]-піперидин-1-карбонової кислоти 223(а)

Одержання проміжної сполуки 223(а) з Проміжної сполуки 222(а) Прикладу 222 (60мг, 0,157ммоль), (R)-трет-бутоксикарбоніламіно-циклогексил-оцтової кислоти (44,3мг, 0,172ммоль), триетиламіну (0,086мл, 0,617ммоль), і О-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (71,5мг, 0,188ммоль) в N,N-диметилформаміді (8,0мл) проводили аналогічно Прикладу 11. Леткі компоненти видаляли у вакуумі, і одержаний залишок розчиняли в метанолі і завантажували на шар силікагелю. Шар потім завантажували на колонку з силікагелем і

елюювали сумішшю 1:1 дихлорметан: етилацетат з одержанням Проміжної сполуки 223(а) (107мг) у вигляді жовтої твердої речовини, забрудненої N,N-диметилформамідом, яку застосовували безпосередньо у наступній стадії.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 11,57 (с, 1H), 10,14 (с, 1H), 10,03 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 6,85 (д, 1H, $J=8,48$ Hz), 4,15-3,99 (м, 2H), 3,99-3,85 (м, 1H), 2,92-2,76 (м, 2H), 1,78-1,45 (м, 10H), 1,42 (с, 9H), 1,37 (с, 9H), 1,22-0,97 (м, 5H).

РХМС: ($M+H^+$) 623,2, ($M+Na^+$) 645,2; ($M-H$) $^-$ 621,2.

Стадія 2. Одержання вказаної в заголовку сполуки: (R)-2-аміно-2-циклогексил-N-(6-оксо-2-піперидин-4-іл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно(4,5,6-сд)індол-8-іл)-ацетамід; дигідрохлорид

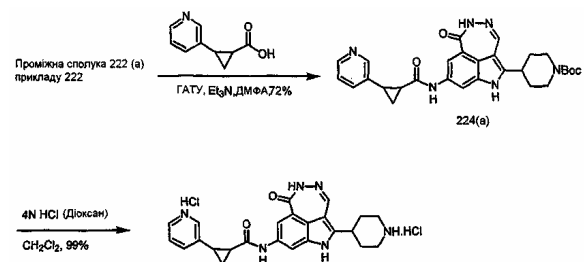
Одержання вказаної в заголовку сполуки з Проміжної сполуки 223(а) (100мг, 0,161ммоль) і 4,0М НСІ в діоксані (1,6мл) проводили аналогічно Прикладу 91. Виділенням, також аналогічним способом, одержували вказану в заголовку сполуку (63,2мг, 0,128ммоль) у вигляді жовтого порошку із об'єднаним виходом 82% із стадій 1 і 2.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 11,98 (с, 1H), 10,82 (с, 1H), 10,24 (с, 1H), 9,21-9,06 (м, 1H), 9,06-8,87 (м, 1H), 8,35 (с, 3H), 8,04 (с, 1H), 7,64 (д, 1H, $J=1,70$ Hz), 7,60 (с, 1H), 3,47-3,28 (м, 4H), 3,10-3,29 (м, 2H), 2,10-1,86 (м, 4H), 1,86-1,52 (м, 6H), 1,28-0,94 (м, 5H).

РХМС: ($M+H^+$) 423,2, ($M+Na^+$) 445,1; ($M-H$) $^-$ 421,3.

НЗМС: ($M+H^+$) Розрах. для $C_{23}H_{31}N_6O_2$, 423,2508, знайдено 423,2492.

Приклад 224: (6-оксо-2-піперидин-4-іл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно(4,5,6-сд)індол-8-іл)-амід (1,2-транс)-2-піридин-3-іл-циклопропанкарбонової кислоти: дигідрохлорид



Стадія 1. Одержання трет-бутилового естеру 4-{6-оксо-8-[(1,2-транс)-(2-піридин-3-іл-циклопропанкарбоніл)-аміно]-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно(4,5,6-сд)індол-8-іл)-піперидин-1-карбонової кислоти 224(а)

Одержання проміжної сполуки 224(а) з Проміжної сполуки 222(а) Прикладу 222 (60мг, 0,157ммоль), (1,2-транс)-2-піридин-3-іл-циклопропанкарбонової кислоти (40,2мг, 75%, 0,172ммоль), триетиламіну (0,086мл, 0,617ммоль) і О-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуранію гексафторфосфату (71,5мг, 0,188ммоль) в N,N-диметилформаміді (8,0мл) проводили аналогічно Прикладу 11. Леткі компоненти видаляли у вакуумі, і одержаний залишок розчиняли в метанолі і завантажували на

шар силікагелю. Шар потім завантажували на колонку з силікагелем і елюювали сумішшю 25:1 дихлорметан:метанол з одержанням Проміжної сполуки 224(а) (59,2мг, 0,112ммоль) у вигляді жовтої твердої речовини із 72% виходом.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 11,59 (с, 1H), 10,39 (с, 1H), 10,14 (с, 1H), 8,65 (д, 1H, $J=2,07$ Hz), 8,53 (дд, 1H, $J=4,99$, 1,41 Hz), 7,98 (д, 1H, $J=1,70$ Hz), 7,84 (д, 1H, $J=7,91$ Hz), 7,59-7,53 (м, 3H), 4,16-4,02 (м, 3H), 2,95-2,74 (м, 2H), 2,22-2,13 (м, 1H), 1,78-1,45 (м, 7H), 1,42 (с, 9H).

РХМС: ($M+H^+$) 529,1; ($M-H$) $^-$ 527,2.

Стадія 2. Одержання вказаної в заголовку сполуки: (6-оксо-2-піперидин-4-іл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно(4,5,6-сд)індол-8-іл)-амід (1,2-транс)-(2-піридин-3-іл-циклопропаннової кислоти; дигідрохлорид

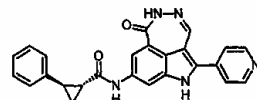
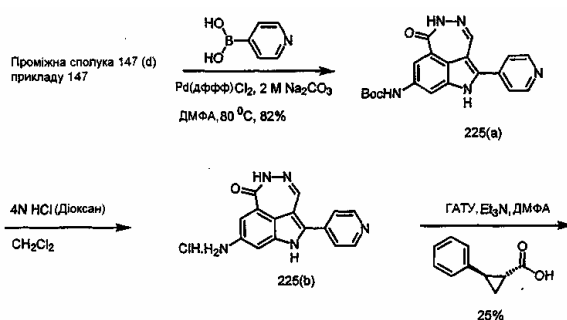
Одержання вказаної в заголовку сполуки з Проміжної сполуки 224(а) (50мг, 0,095ммоль) і 4,0М НСІ в діоксані (0,5мл) проводили аналогічно Прикладу 91. Виділенням, також аналогічним способом, одержували вказану в заголовку сполуку (47,4мг, 0,095ммоль) у вигляді жовтого порошку із 99% виходом.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 11,87 (с, 1H), 10,59 (с, 1H), 10,20 (с, 1H), 9,18-9,00 (м, 2H), 8,89 (ш с, 2H), 8,72(д, 1H, $J=5,09$ Hz), 8,33 (д, 1H, $J=8,10$ Hz), 8,07 (с, 1H), 7,96 (дд, 1H, $J=8,10$, 7,72 Hz), 7,60 (д, 2H, $J=5,09$ Hz), 3,47-3,29 (м, 3H), 3,11-2,84 (м, 2H), 2,75-2,61 (м, 1H), 2,40-2,29 (м, 1H), 2,09-1,84 (м, 4H), 1,70-1,54 (м, 2H).

РХМС: ($M+H^+$) 429,2, ($M+Na^+$) 451,1; ($M-H$) $^-$ 427,1.

НЗМС: ($M+H^+$) Розрах. для $C_{24}H_{25}N_6O_2$, 429,2039, знайдено 429,2021.

Приклад 225: (1R,2R)-N-(6-оксо-2-піридин-4-іл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно(4,5,6-сд)індол-8-іл)-2-фенілдіклопропанкарбоксамід



Стадія 1. Одержання трет-бутил 6-оксо-2-піридин-4-іл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно(4,5,6-сд)індол-8-ілкарбамату 225(а)

Суміш Проміжної сполуки 147(д) Прикладу 147 (0,50г, 1,3ммоль), 4-піридилборної кислоти (0,25г, 2,0ммоль), [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію (II) (106мг, 0,13ммоль) і 3,0М водного карбонату натрію (3,3мл) в N,N-диметилформаміді (20мл) перемішували при 100°C 4 години. Леткі

компоненти видаляли у вакуумі і залишок піддавали хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю CH_2Cl_2 :метанол (95:5 із збільшенням до 90:10). Проміжну сполуку 225(а) (0,41г) одержували із 82% виходом.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,22 (с, 1H), 10,52 (с, 1H), 9,60 (с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 7,85 (д, 1H, $J=1,7$ Hz), 7,75 (д, 1H, $J=1,7$ Hz), 7,60-7,72 (м, 3H), 1,51 (с, 9H).

РХМС ($M^+ + 1$): 378,1

Стадія 2. Одержання гідрохлориду 8-аміно-2-піридин-4-іл-1,5-дигідро-1H-[1,2]діазепіно(4,5,6-*cd*)індол-6-ону 225(б)

До суміші Проміжної сполуки 225(а) (0,38г, 1,0ммоль) в CH_2Cl_2 (30мл), додавали 1М HCl в діетиловому етері (20мл). Суміш потім перемішували при кімнатній температурі 2 години. Леткі речовини видаляли у вакуумі з одержанням Проміжної сполуки 225(б), яку застосовували безпосередньо у наступній стадії без подальшого очищення.

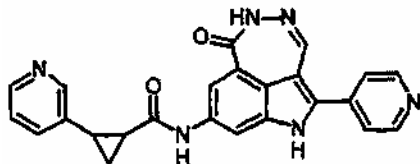
Стадія 3. Одержання вказаної в заголовку сполуки: (1R,2R)-N-(6-оксо-2-піридин-4-іл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно(4,5,6-*cd*)індол-8-іл)-2-фенілциклопропанкарбоксаміду

Розчин Проміжної сполуки 225(б) (приблизно 0,5ммоль), (1R,2R)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти (113мг, 0,7ммоль), триетиламіну (0,4мл) і O-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (0,23г, 0,6ммоль) в 10мл N,N-диметилформаміду перемішували при кімнатній температурі 3 години. Суміш піддавали препаративній ВЕРХ з одержанням вказаної в заголовку сполуки (107мг, 0,25ммоль) із 25% виходом із стадій 2 і 3.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,25 (с, 1H), 10,49 (с, 1H), 10,44 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,48-7,91 (м, 4H), 7,20-7,46 (м, 2H), 6,96-7,20 (м, 3H), 2,26-2,40 (м, 1H), 1,94-2,13 (м, 1H), 1,39-1,60 (м, 1H), 1,22-1,39 (м, 1H).

НЗМС розрах. для $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2$ 422,1617 ($M+H$), знайдено 422,1626.

Приклад 226: N-(6-оксо-2-піридин-4-іл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно(4,5,6-*cd*)індол-8-іл)-(1,2-транс)-2-піридин-3-ілциклопропанкарбоксамід



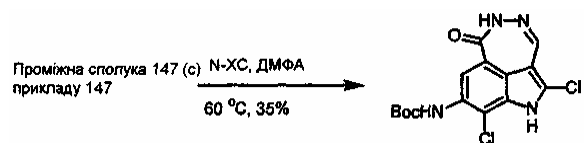
Одержання прикладу 226 з Проміжної сполуки 147(д) Прикладу 147 (200мг, 0,529ммоль) проводили аналогічно одержанню Прикладу 225 у три стадії за винятком того, що (1,2-транс)-2-піридин-3-ілциклопропанкарбоновою кислоту застосовували замість (1R,2R)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти у стадії 3. Виділенням, також аналогічним способом, одержували вказану в заголовку сполуку (54мг) у вигляді жовтого порошку із 25% загальним виходом.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,26 (с, 1H), 10,49 (с, 1H), 10,47 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,46 (с,

1H), 8,30-8,43 (д, 1H, $J=4,7$ Hz), 8,16 (с, 1H), 7,57-7,88 (м, 4H), 7,45-7,57 (м, 1H), 7,19-7,41 (м, 1H), 2,32-2,42 (м, 1H), 2,01-2,20 (м, 1H), 1,46-1,65 (м, 1H), 1,32-1,46 (м, 1H).

НЗМС розрах. для $\text{C}_{24}\text{H}_{13}\text{N}_6\text{O}_2$ 423,1569 ($M+H$), знайдено 423,1598.

Приклад 227: трет-бутиловий естер (2,9-дихлор-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно(4,5,6-*cd*)індол-3-іл)-карбамінової кислоти

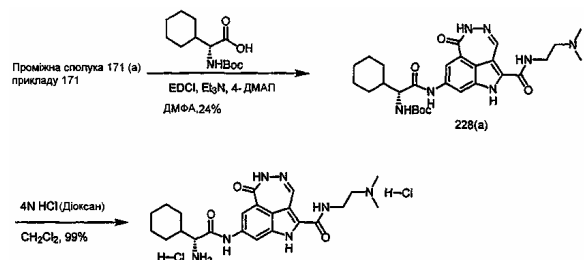


До розчину Проміжної сполуки 147(с) Прикладу 147 (1,5г, 5ммоль) в CHCl_3 (10мл) і N,N-диметилформаміді (15мл), додавали N-хлорсукцинімід (701мг, 5,25ммоль). Суміш нагрівали до 60°C і перемішували 3 години. Додавали хлороформ, N,N-диметилформамід і воду. Після екстракції хлороформом, органічний шар сушили над Na_2SO_4 і фільтрували. Випарюванням летких компонентів одержували темно-коричневий залишок, до якого додавали метанол. Фільтруванням і збиранням твердих речовин одержували вказану в заголовку сполуку (648мг) у вигляді темно-коричневої твердої речовини, чистота якої шляхом ЯМР і ВЕРХ була оцінена приблизно 70%.

^1H -ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 13,15 (с, 1H), 10,62 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,39 (с, 1H), 1,47 (с, 9H).

РХМС: ($M+H^+$) 370,2.

Приклад 228: (2-диметиламіно-етил)-амід (R)-8-(2-аміно-2-циклогексил-ацетиламіно)-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно(4,5,6-*cd*)індол-2-карбонової кислоти: дигідрохлорид



Стадія 1. Одержання трет-бутилового естеру (R)-{циклогексил-[2-(2-диметиламіно-етилкарбамоїл)-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно(4,5,6-*cd*)індол-8-ілкарбамоїл]-метил}-карбамінової кислоти 228(а)

Одержання проміжної сполуки 228(а) з Проміжної сполуки 171(а) Прикладу 171 (200мг, 0,571ммоль), (R)-трет-бутоксикарбоніламіно-циклогексил-оцтової кислоти (147мг, 0,571ммоль), (3-диметиламіно-пропіл)-етил-карбодііміду гідрохлориду (131мг, 0,686ммоль) і 4-диметиламінопіридину (84мг, 0,688ммоль) в N,N-диметилформаміді (8,0мл) проводили аналогічно Прикладу 190, стадія 2. Коли реакцію визначали як завершену, леткі компоненти видаляли у вакуумі, і

одержаний залишок розчиняли в метанолі і завантажували на шар силікагелю. Шар потім завантажували на колонку з силікагелем і елюювали сумішшю 40:3:0.3 дихлорметан:метанол:гідроксид амонію з одержанням Проміжної сполуки 228(а) (77мг, 0,139ммоль) у вигляді жовтої твердої речовини із 24% виходом.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,65 (с, 1H), 10,66 (с, 1H), 10,26 (с, 1H), 9,83 (ш с, 1H), 8,98 (ш с, 1H), 8,16 (с, 2H), 7,76 (с, 1H), 6,93 (д, 1H, $J=9,23$ Hz), 4,18-4,03 (м, 1H), 4,01-3,85 (м, 1H), 3,71-3,56 (м, 2H), 2,83 (с, 6H), 1,78-1,45 (м, 6H), 1,37 (с, 9H), 1,21-0,93 (м, 5H).

РХМС: $(\text{M}+\text{H}^+)$ 554,2, $(\text{M}+\text{Na}^+)$ 576,1; $(\text{M}-\text{H})^-$ 552,2.

Стадія 2. Одержання вказаної в заголовку сполуки: (2-диметиламіно-етил)-аміду (R)-8-(2-аміно-2-циклогексил-ацетиламіно)-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно(4,5,6-*cd*)індол-2-карбонової кислоти; дигідрохлориду

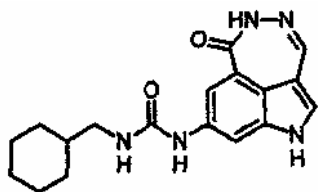
Одержання вказаної в заголовку сполуки з Проміжної сполуки 228(а) (75мг, 0,136ммоль) і 4,0М НСІ в діоксані (1,36мл) проводили аналогічно Прикладу 91. Виділенням, також аналогічним способом, одержували вказану в заголовку сполуку (71,3мг, 0,136ммоль) у вигляді жовтого порошку із 99% виходом.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,95 (с, 1H), 10,98 (с, 1H), 10,70 (с, 1H), 10,08 (ш с, 1H), 9,16 (с, 1H), 8,37 (с, 3H), 8,21 (с, 1H), 8,13 (д, 1H, $J=1,32$ Hz), 7,79 (д, 1H, $J=1,51$ Hz), 3,85-3,74 (м, 1H), 3,65 (д, 2H, $J=5,84$ Hz), 3,30 (д, 2H, $J=6,41$ Hz), 2,83 (д, 6H, $J=4,71$ Hz), 1,93-1,52 (м, 6H), 1,29-0,97 (м, 5H).

РХМС: $(\text{M}+\text{H}^+)$ 454,2, $(\text{M}+\text{Na}^+)$ 476,1; $(\text{M}-\text{H})^-$ 452,1.

НЗМС: $(\text{M}+\text{H}^+)$ Розрах. для $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_7\text{O}_3$, 454,2567, знайдено 454,2574.

Приклад 229: N-(циклогексилметил)-N'-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно(4,5,6-*cd*)індол-8-іл)сечовина



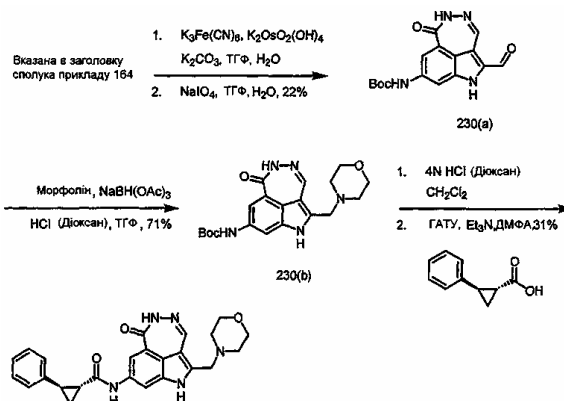
Одержання прикладу 229 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 2 (25мг, 0,11ммоль), N,N'-дисукцинімідилкарбонату (27мг, 0,11ммоль), N,N'-диізопропілетиламіну (0,024мл, 0,21ммоль) і 1-циклогексилметанаміну (0,028мл, 0,021ммоль) в N,N'-диметилформаміді (1,0мл) проводили аналогічно Прикладу 207. Очищенням, також аналогічним способом, одержували вказану в заголовку сполуку (4мг, 0,009ммоль) у вигляді жовтого порошку із 8% виходом.

^1H ЯМР ($\text{CDCl}_3/\text{метанол}-d_4$): δ 8,02 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,18 (с, 1H), 3,06 (д, 2H, $J=5,84$ Hz), 1,82-1,71 (м, 5H), 1,34-1,18 (м, 5H), 0,97 (м, 1H).

РХМС: $(\text{M}-\text{H})^-$ 338,1, $(\text{M}+\text{Na}^+)$ 362,1.

Приклад 230: (2-морфолін-4-ілметил-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно(4,5,6-*cd*)індол-8-іл)-

амід (1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбонової кислоти; сполука з оцтовою кислотою



Стадія 1. Одержання трет-бутилового естеру (2-форміл-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно(4,5,6-*cd*)індол-8-іл)-карбамінової кислоти 230(а)

До розчину вказаної в заголовку сполуки Прикладу 164 (48мг, 0,146ммоль) в суміші 1:1 тетрагідрофуран: H_2O (4мл) додавали K_2CO_3 (30мг, 0,219ммоль), $\text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_4$ (7мг) і $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ (72мг, 0,219ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі 2 години після чого додавали воду і етилацетат. Після екстракції, органічний шар сушили, фільтрували і концентрували. Залишок розчиняли в суміші 1:1 тетрагідрофуран: H_2O (2мл) і додавали періодат натрію (156мг, 0,73ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі 30хв., після чого додавали воду і етилацетат. Після екстракції, органічний шар сушили, фільтрували і концентрували. Хроматографією на силікагелі залишку, елюючи 30% етилацетатом в гексані одержували Проміжну сполуку 230(а) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (11мг, 0,034ммоль) із 22% виходом.

Стадія 2. Одержання трет-бутилового естеру (2-морфолін-4-ілметил-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно(4,5,6-*cd*)індол-8-іл)-карбамінової кислоти 230(б)

До розчину морфоліну (0,32мл, 3,64ммоль) і порошкоподібних 4А молекулярних сит (1,0г) в тетрагідрофурані (5мл) додавали 4М НСІ в діоксані (0,91мл; 3,64ммоль). Через 10хв. розчин Проміжної сполуки 230(а) (199мг, 0,607ммоль) в тетрагідрофурані (2мл) додавали по краплях з наступним додаванням $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (254мг, 1,2ммоль). Одержану суспензію перемішували при кімнатній температурі 24 години. Суміш гасили насиченим водним бікарбонатом натрію і фільтрували через діатомову землю, яку потім промивали етилацетатом. Додавали ще раз етилацетат до фільтрату, і водний шар екстрагували. Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Залишок піддавали хроматографії на силікагелі елюючи 5% MeOH /етилацетат з одержанням Проміжної сполуки 230(б) у вигляді блідо-жовтого порошку (173мг, 0,43ммоль) із 71% виходом.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): 11,71 (с, 1H), 10,21 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,62 (с, 2H), 3,74 (с, 2H), 3,63-3,61 (м, 4H), 2,43-2,41 (м, 4H), 1,52 (с, 9H).

РХМС: ($M+H^+$) 400.

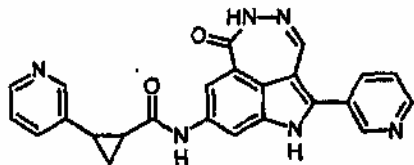
Стадія 3. Одержання вказаної в заголовку сполуки: (2-морфолін-4-ілметил-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно(4,5,6-сд)індол-8-іл)-аміду (1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбонової кислоти; сполуки з оцтовою кислотою

Одержання вказаної в заголовку сполуки з Проміжної сполуки 230(b) (173мг, 0,433ммоль) в CH_2Cl_2 (2мл) і 4M HCl в діоксані (2мл) проводили аналогічно одержанню Прикладу 91. Після концентрування, залишок розчиняли в N,N-диметилформаміді (5мл). Додавали (1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбонову кислоту (84мг, 0,52ммоль), триетиламін (0,18мл, 1,3ммоль) і O-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуранію гексафторфосфат (247мг, 0,65ммоль). Через 12 годин суміш концентрували і піддавали препаративній ВЕРХ способом, аналогічним Прикладу 146, Стадія 2. Вказану в заголовку сполуку (59мг, 0,13ммоль) одержували у вигляді блідо-жовтого порошку із 31% виходом.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): 11,84 (с, 1H), 10,42 (с, 1H), 10,28 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,39-7,24 (м, 5H), 3,78 (с, 2H), 3,68-3,64 (м, 4H), 2,49-2,47 (м, 4H), 2,14 (м, 1H), 1,56 (м, 1H), 1,42 (м, 1H).

РХМС: ($M+H^+$) 444,1

Приклад 231: N-(6-оксо-2-піридин-3-іл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно(4,5,6-сд)індол-8-іл)-(1,2-транс)-2-піридин-3-ілциклопропанкарбоксамід

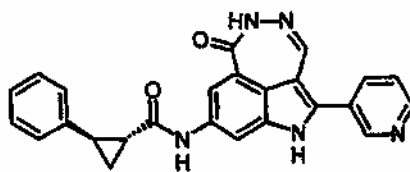


Одержання прикладу 231 з Проміжної сполуки 147(d) Прикладу 147 проводили аналогічно одержанню Прикладу 225 у три стадії за винятком того, що 3-піридилборну кислоту застосовували замість 4-піридилборної кислоти у стадії 1 і (1,2-транс)-2-піридин-3-іл-циклопропанкарбонову кислоту застосовували замість (1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбонової кислоти у стадії 3. Виділенням, також аналогічним способом, одержували вказану в заголовку сполуку (69мг) у вигляді жовтого порошку із 33% загальним виходом.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,19 (с, 1H), 10,30-10,50 (м, 2H), 8,81 (м, 1H), 8,60 (м, 1H), 8,46 (м, 1H), 8,36 (м, 1H), 8,13 (м, 1H), 7,93-8,08 (м, 1H), 7,37-7,69 (м, 4H), 7,27 (м, 1H), 2,40 (м, 1H), 2,08 (м, 1H), 1,28-1,60 (м, 2H).

НЗМС розрах. для $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_2$ 423,1569 (M+H), знайдено 423,1590.

Приклад 232: (1R,R)-N-(6-оксо-2-піридин-3-іл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно(4,5,6-сд)індол-8-іл)-2-фенілциклопропанкарбоксамід

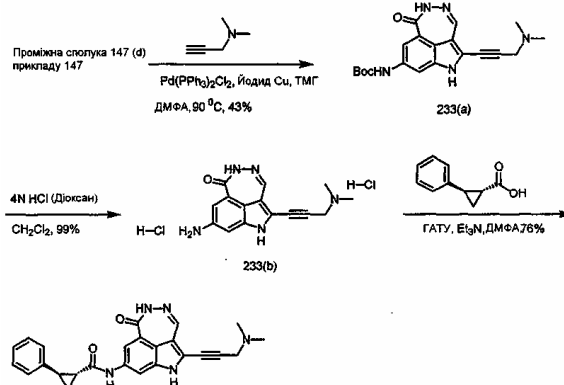


Одержання прикладу 232 з Проміжної сполуки 147(d) Прикладу 147 проводили аналогічно одержанню Прикладу 225 у три стадії за винятком того, що 3-піридилборну кислоту застосовували замість 4-піридилборної кислоти у стадії 1. Виділенням, також аналогічним способом, одержували вказану в заголовку сполуку (18мг) у вигляді жовтого порошку із 8% загальним виходом.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,18 (с, 1H), 10,28-10,54 (м, 2H), 8,81 (м, 1H), 8,60 (м, 1H), 8,13 (м, 1H), 7,95-8,08 (м, 1H), 7,57-7,70 (м, 1H), 7,49-7,57 (м, 1H), 7,38-7,48 (м, 1H), 7,01-7,34 (м, 3H), 4,05 (м, 1H), 2,32 (м, 1H), 2,03 (м, 1H), 1,46 (м, 1H), 1,32 (м, 1H).

НЗМС розрах. для $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2$ 422,1617 (M+H), знайдено 422,1598.

Приклад 233: (1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбонової кислоти [2-(3-диметиламіно-проп-1-ініл)-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно(4,5,6-сд)індол-8-іл]-амід



Стадія 1. Одержання трет-бутилового естеру [2-(3-диметиламіно-проп-1-ініл)-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно(4,5,6-сд)індол-8-іл]-карбамінової кислоти 233(a)

В атмосфері аргону диметил-проп-2-ініл-амін (198мг, 2,38ммоль), дихлорбіс(трифенілфосфін)паладію(II) (27,6мг, 0,089ммоль), йодид міді I (7,8мг, 0,041ммоль) і N,N,N,N-тетраметилгуанідин (912мг, 7,93ммоль) додавали до розчину Проміжної сполуки 147(d) з Прикладу 147 (300мг, 0,794ммоль) в N,N-диметилформаміді (3мл) і діоксані (12мл). Реакційну суміш нагрівали при 90°C 4 години, після чого леткі компоненти видаляли у вакуумі. Одержаний залишок розчиняли в метанолі і завантажували на шар силікагелю. Шар потім завантажували на колонку з силікагелем і елюювали сумішшю 20:1:0.1 дихлорметан: метанол: гідроксид амонію з одержанням Проміжної сполуки 233(a) (130мг, 0,341ммоль) у вигляді жовтої твердої речовини із 43% виходом.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,09 (с, 1H), 10,45 (с, 1H), 9,54 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,65 (д, 1H, J=1,51

Hz), 7,40 (с, 1H), 3,61 (с, 2H), 2,27 (с, 6H), 1,47 (с, 9H).

РХМС: (M+H⁺) 382,1, (M+Na⁺) 404,1; (M-H)⁻ 380,1.

Стадія 2. Одержання 8-аміно-2-(3-диметиламіно-проп-1-ініл)-1,5-дигідро-1H-[1,2]діазепіно(4,5,6-сд)індол-6-ону; дигідрохлорид 233(b)

Одержання проміжної сполуки 233(b) з Проміжної сполуки 233(a) (126мг, 0,331ммоль) і 4М НСІ в діоксані (1,68мл) проводили аналогічно Прикладу 91. Виділенням, також аналогічним способом, одержували Проміжну сполуку 233(b) (117мг, 0,331ммоль) у вигляді жовтого порошку із 99% виходом.

¹H ЯМР (d₆-ДМСО): δ 12,56 (ш с, 1H), 10,68 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,24 (с, 1H), 4,46 (с, 2H), 2,88 (с, 6H).

РХМС: (M+Na⁺) 304,1; (M-H)⁻ 280,1.

Стадія 3. Одержання вказаної в заголовку сполуки: [2-(3-диметиламіно-проп-1-ініл)-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно(4,5,6-сд)індол-8-іл]-аміду (1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбонової кислоти

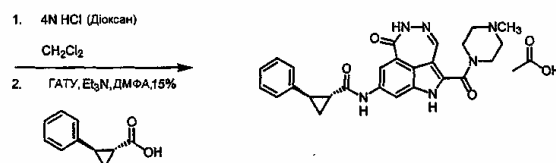
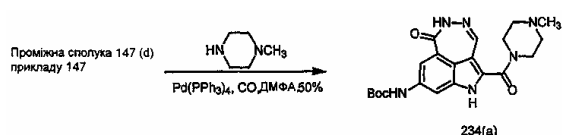
Одержання вказаної в заголовку сполуки з Проміжної сполуки 233(b) (110мг, 0,312ммоль), (1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбонової кислоти (55мг, 0,339ммоль), триетиламіну (0,189мл, 1,36ммоль) і О-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (155мг, 0,408ммоль) в N,N-диметилформаміді (10,0мл) проводили аналогічно Прикладу 11. Леткі компоненти видаляли у вакуумі, і одержаний залишок розчиняли в метанолі і завантажували на шар силікагелю. Шар потім завантажували на колонку з силікагелем і елюювали 40:3:0,3 дихлорметан:метанол:гідроксид амонію з одержанням вказаної в заголовку сполуки (100мг, 0,235ммоль) у вигляді жовто-коричневої твердої речовини із 76% виходом.

¹H ЯМР (d₆-ДМСО): δ 12,24 (с, 1H), 10,53 (с, 1H), 10,47 (с, 1H), 8,10 (д, 1H, J=1,32 Hz), 7,62 (д, 1H, J=1,51 Hz), 7,45 (с, 1H), 7,33-7,25 (м, 2H), 7,23-7,15 (м, 3H), 3,84 (с, 2H), 2,44 (с, 6H), 2,42-2,32 (м, 1H), 2,12-2,02 (м, 1H), 1,55-1,45 (м, 1H), 1,42-1,32 (м, 1H).

РХМС: (M+H⁺) 426,0, (M+Na⁺) 448,1; (M-H)⁻ 424,1.

НЗМС: (M+H⁺) Розрах. для C₂₅H₂₄N₅O₂, 426,1930, знайдено 426,1911.

Приклад 234: [2-(4-метил-піперазин-1-карбоніл)-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно(4,5,6-сд)індол-8-іл]-амід (ацетат) (1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбонової кислоти



Стадія 1. Одержання трет-бутилового естеру [2-(4-метил-піперазин-1-карбоніл)-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно(4,5,6-сд)індол-8-іл]-карбамінової кислоти; сполуки з оцтовою кислотою 234(a)

Одержання проміжної сполуки 234(a) з Проміжної сполуки 147(d) Прикладу 147 (453мг, 1,2ммоль), N-метилпіперазину (0,66мл, 6ммоль), і тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) (105мг, 0,09ммоль) в N,N-диметилформаміді (7мл) проводили аналогічно одержанню Прикладу 161 за винятком того, що тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) застосовували як каталізатор замість біс(дифенілфосфіно)фероцендихлорпаладію (II). Після концентрування, залишок піддавали препаративній ВЕРХ (Peeke Scientific, HI-Q C18 обернена фаза 5μ, 100Å, 250×21,2мм колонка) елюючи CH₃CN і 0,1% оцтовою кислотою у воді при швидкості потоку 20мл/хв. із градієнтом 5-95% CH₃CN протягом 40хв. з одержанням Проміжної сполуки 234(a) (254мг, 0,6ммоль) у вигляді блідо-зеленого порошку із 50% виходом.

¹H ЯМР (d₆-ДМСО): 12,06 (с, 1H), 10,46 (с, 1H), 9,52 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,37 (с, 1H), 3,49-3,48 (м, 4H), 2,29-2,28 (м, 4H), 2,20 (с, 3H), 1,42 (с, 9H).

РХМС: (M+H⁺) 426,1

Стадія 2. Одержання вказаної в заголовку сполуки: [2-(4-метил-піперазин-1-карбоніл)-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно(4,5,6-ссфндол-8-іл)-аміду (ацетату) (1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбонової кислоти

Одержання вказаної в заголовку сполуки з Проміжної сполуки 234(a) (445мг, 1,06ммоль) в CH₂Cl₂ (5мл) і 4М НСІ в діоксані (5мл) проводили аналогічно Прикладу 91. Після концентрування залишок розчиняли в N,N-диметилформаміді (5мл). Послідовно додавали (1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбонову кислоту (162мг, 1,0ммоль), триетиламін (0,42мл, 3ммоль) і О-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфат (456мг, 1,2ммоль).

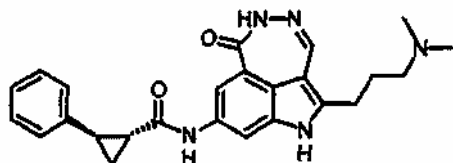
Через 12 годин суміш концентрували. Неочищений продукт очищували шляхом препаративної ВЕРХ способом, аналогічним Прикладу 146, Стадія 2, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді блідо-жовтого порошку (74мг, 0,16ммоль) із 15% виходом.

¹H ЯМР (d₆-ДМСО): 12,25 (с, 1H), 10,59 (с, 1H), 10,51 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,49 (с, 1H),

7,34-7,19 (м, 5H), 3,63 (ш с, 4H), 2,56 (с, 3H), 2,40-2,30 (м, 4H), 2,11 (м, 1H), 1,56 (м, 1H), 1,42 (м, 1H).

РХМС: (M+H⁺) 444,1

Приклад 235: [2-(3-диметиламіно-пропіл)-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно(4,5,6-сд)індол-8-іл]-амід (1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбонової кислоти



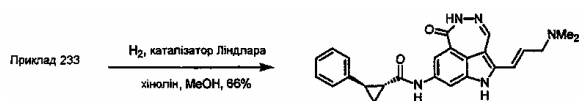
Способом, аналогічним Прикладу 183, 10% паладій на активованому вугіллі (20мг) додавали до розчину вказаної в заголовку сполуки Прикладу 233 (20мг, 0,047ммоль) в метанолі (3мл). Реакційну суміш промивали H₂ і перемішували при кімнатній температурі в атмосфері H₂ (1 атмосфера) 1 годину. Реакційну суміш was завантажували на шар силікагелю. Шар потім завантажували на колонку з силікагелем і елюювали сумішшю 20:1:0,1 дихлорметан:метанол:гідроксид амонію з одержанням вказаної в заголовку сполуки (8мг, 0,0186ммоль) у вигляді жовтої твердої речовини із 40% виходом.

¹H ЯМР (d₆-DMCO): δ 11,70 (с, 1H), 10,34 (с, 1H), 10,17 (с, 1H), 8,04 (д, 1H, J=1,51 Hz), 7,52 (д, 1H, J=1,51 Hz), 7,48 (с, 1H), 7,33-7,25 (м, 2H), 7,23-7,14 (м, 3H), 2,98-2,81 (м, 4H), 2,66 (ш с, 6H), 2,41 - 2,31 (м, 1H), 2,11 - 2,02 (м, 1H), 2,01 - 1,87 (м, 2H), 1,53-1,43 (м, 1H), 1,41 - 1,31 (м, 1H).

РХМС: (M+H⁺) 430,1, (M+Na⁺) 452,1; (M-H)⁻ 428,1.

НЗМС: (M+H⁺) Розрах. для C₂₅H₂₈N₅O₂, 430,2243, знайдено 430,2240.

Приклад 236: [2-(3-диметиламіно-пропеніл)-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно(4,5,6-сд)індол-8-іл]-амід (1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбонової кислоти



До суміші вказаної в заголовку сполуки з Прикладу 233 (45мг, 0,106ммоль), каталізатора Ліндлара (45мг) і хіноліну (4,1мг, 0,032ммоль) додавали безводний метанол (3мл). Реакційну суміш промивали H₂ і перемішували при кімнатній температурі в атмосфері H₂ (1 атмосфера) 2,5 години. Реакційну суміш was завантажували на шар силікагелю. Шар потім завантажували на колонку з силікагелем і елюювали сумішшю 20:1:0,1 дихлорметан:метанол:гідроксид амонію з одержанням вказаної в заголовку сполуки (30г, 0,070ммоль) у вигляді жовтої твердої речовини із 66% виходом.

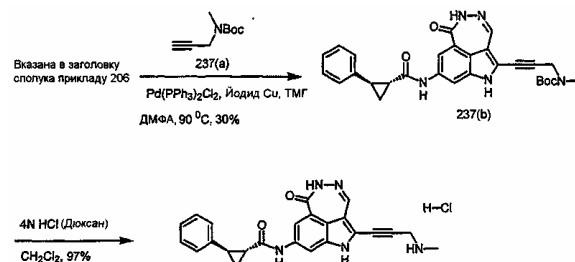
¹H ЯМР (d₆-DMCO): δ 13,07 (с, 1H), 10,41 (с, 1H), 10,32 (с, 1H), 8,11 (д, 1H, J=1,70 Hz), 7,57 (с, 1H), 7,54 (д, 1H, J=1,70 Hz), 7,33-7,25 (м, 2H), 7,23-7,14 (м, 3H), 6,88 (д, 1H, J=12,25 Hz), 5,91 (дт, 1H, J=12,06, 6,22), 3,16 (д, 2H, J=5,65 Hz), 2,42-2,33 (м,

1H), 2,28 (с, 6H), 2,12-2,03 (м, 1H), 1,53-1,44 (м, 1H), 1,41-1,31 (м, 1H).

РХМС: (M+H⁺) 428,1, (M+Na⁺) 450,0; (M-H)⁻ 426,0.

НЗМС: (M+H⁺) Розрах. для C₂₅H₂₆N₅O₂, 428,2087, знайдено 428,2082.

Приклад 237: [2-(3-метиламіно-проп-1-ініл)-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно(4,5,6-сд)індол-8-іл]-амід (сіль соляної кислоти) (1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбонової кислоти



Стадія 1. Одержання трет-бутилового естеру (1R,2R)-метил-(3-[6-оксо-8-[(2-феніл-циклопропанкарбоніл)-аміно]-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно(4,5,6-сд)індол-2-іл]-проп-2-ініл)-карбаминової кислоти 237(b)

Проміжну сполуку 237(a) одержували шляхом перемішування метил-проп-2-ініл-аміну (0,5г, 7,23ммоль), ди-трет-бутилди карбонату (1,74г, 7,97ммоль) і 2,6-диметил-піридину (0,088г, 0,72ммоль) в безводному ацетонітрилі (10мл) при кімнатній температурі 16 годин. Розчинник випарювали і залишок піддавали хроматографії на силікагелі елюючи етилацетатом з одержанням Проміжної сполуки 237(a) (1г, 5,91ммоль) у вигляді безбарвного масла із 82% виходом. Способом, аналогічним Прикладу 233, Стадія 1, в атмосфері аргону, проміжну сполуку 237(a) (66мг, 0,39ммоль), дихлорбіс(трифенілфосфін)паладію(II) (4,6мг, 0,0066ммоль), йодид міді I (1,2мг, 0,0063ммоль) і N,N,N,N-тетраметилгуанідин (150мг, 1,30ммоль) додавали до розчину вказаної в заголовку сполуки з Прикладу 206 (55мг, 0,13ммоль) в N,N-диметилформаміді (0,5мл) і діоксані (2мл). Реакційну суміш нагрівали при 90°C 3 години, після чого леткі компоненти видаляли у вакуумі. Одержаний залишок розчиняли в метанолі і завантажували на шар силікагелю. Шар потім завантажували на колонку з силікагелем і елюювали сумішшю 3:2 дихлорметан:етилацетат з одержанням Проміжної сполуки 237(b) (20мг, 0,039ммоль) у вигляді жовтої твердої речовини із 30% виходом.

¹H ЯМР (d₆-DMCO): δ 12,22 (с, 1H), 10,51 (с, 1H), 10,46 (с, 1H), 8,08 (д, 1H, J=1,51 Hz), 7,61 (д, 1H, J=1,70 Hz), 7,41 (с, 1H), 7,33-7,25 (м, 2H), 7,22-7,15 (м, 3H), 4,37 (с, 2H), 2,90 (с, 3H), 2,41-2,33 (м, 1H), 2,11-2,02 (м, 1H), 1,54-1,45 (м, 1H), 1,42 (с, 9H), 1,39-1,32 (м, 1H).

РХМС:(M-H)⁻ 510,0.

Стадія 2. Одержання вказаної в заголовку сполуки: [2-(3-метиламіно-проп-1-ініл)-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно(4,5,6-сд)індол-8-іл]-аміду

(сіль соляної кислоти) (1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбонової кислоти

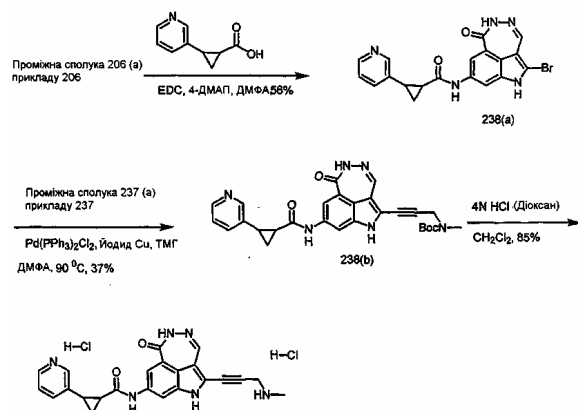
Одержання вказаної в заголовку сполуки з Проміжної сполуки 237(b) (20мг, 0,039ммоль) і 4,0М НСІ в діоксані (0,5мл) проводили аналогічно Прикладу 91. Виділенням, також аналогічним способом, одержували вказану в заголовку сполуку (17мг, 0,038ммоль) у вигляді жовтого порошку із 97% виходом.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,37 (с, 1H), 10,59 (с, 1H), 10,55 (с, 1H), 9,30 (ш с, 2H), 8,14 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,36-7,24 (м, 2H), 7,24-7,12 (м, 3H), 4,27 (с, 2H), 2,66 (с, 3H), 2,41- 2,29 (м, 1H, частково закритий), 2,17-2,03 (м, 1H), 1,56-1,44 (м, 1H), 1,43-1,31 (м, 1H).

РХМС: (M-H) $^-$ 410,1.

НЗМС: (M+H) $^+$ Розрах. для $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_2$, 412,1774, знайдено 412,1768.

Приклад 238: [2-(3-метиламіно-проп-1-ініл)-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно(4,5,6-сd)індол-8-ілі-амід (1,2-транс)-2-піридин-3-іл-циклопропанкарбонової кислоти; дигідрохлорид



Стадія 1. Одержання (2-бром-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно(4,5,6-сd)індол-8-ілі)-аміду (1,2-транс)-2-піридин-3-іл-циклопропанкарбонової кислоти 238(a)

Одержання проміжної сполуки 238(a) з Проміжної сполуки 206(a) Прикладу 206 (120мг, 0,38ммоль), (1,2-транс)-2-піридин-3-іл-циклопропанкарбонової кислоти (106мг, с.а 0,487ммоль, чистота приблизно 75%), (3-диметиламіно-пропіл)-етил-карбодііміду гідрохлориду (88мг, 0,461ммоль), і 4-диметиламінопіридину (56мг, 0,459ммоль) в N,N-диметилформаміді (15,0мл) проводили аналогічно одержанню Прикладу 190, стадія 2. Коли реакцію визначали як завершену, леткі компоненти видаляли у вакуумі, одержаний залишок розчиняли в метанолі і завантажували на шар силікагелю. Шар потім завантажували на колонку з силікагелем і елювали сумішшю 50:3 дихлорметан:метанол з одержанням Проміжної сполуки 238(a) (90мг, 0,212ммоль) у вигляді жовтої твердої речовини із 56% виходом.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,60 (с, 1H), 10,46 (с, 1H), 10,45 (с, 1H), 8,50 (д, 1H, J=1,88 Hz), 8,40 (дд, 1H, J=4,62, 1,41 Hz), 8,08 (д, 1H, J=1,70 Hz), 7,60 (д, 1H, J=1,51 Hz), 7,56 (дт, 1H, J=7,96, 1,86 Hz),

7,32 (дд, 1H, J=7,91, 4,90 Hz), 7,27 (с, 1H), 2,45-2,37 (м, 1H), 2,16-2,06 (м, 1H), 1,57-1,49 (м, 1H), 1,49-1,40 (м, 1H).

РХМС: (M-H) $^-$ 422,0, 424,0.

Стадія 2. Одержання трет-бутилового естеру метил-(3-{6-оксо-8-[(2-піридин-3-іл-циклопропанкарбоніл)-аміно]-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно(4,5,6-сd)індол-2-іл]-проп-2-ініл)-карбаминової кислоти 238(b)

В атмосфері аргону аналогічно Прикладу 233, стадія 1, Проміжну сполуку 237(a) Прикладу 237 (54мг, 0,32ммоль), дихлорбіс(трифенілфосфін)паладію(II) (3,7мг, 0,0053ммоль), йодид міді I (1,0мг, 0,0053ммоль) і N,N,N,N-тетраметилгуанідин (122мг, 1,06ммоль) додавали до розчину Проміжної сполуки 238(a) (45мг, 0,106ммоль) в N,N-диметилформаміді (1мл) і діоксані (2мл). Реакційну суміш нагрівали при 90°C 2 години після чого леткі компоненти видаляли у вакуумі. Одержаний залишок розчиняли в метанолі і завантажували на шар силікагелю. Шар потім завантажували на колонку з силікагелем і елювали сумішшю 20:1:0,1 дихлорметан:метанол:гідроксид амонію з одержанням Проміжної сполуки 238(b) (20мг, 0,039ммоль) у вигляді жовтої твердої речовини із 37% виходом.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,23 (с, 1H), 10,52 (с, 1H), 10,50 (с, 1H), 8,45 (ш с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,56 (д, 1H, J=7,91 Hz), 7,41 (с, 1H), 7,35 (ш с, 1H), 4,37 (с, 2H), 2,90 (с, 3H), 2,45-2,38 (м, 1H, частково закритий), 2,16-2,07 (с, 1H), 1,59-1,49 (м, 1H), 1,50-1,44 (м, 1H, частково закритий), 1,42 (с, 9H).

РХМС: (M+H) $^+$ 513,2, (M+Na) $^+$ 535,1; (M-H) $^-$ 511,1.

Стадія 3. Одержання вказаної в заголовку сполуки: [2-(3-метиламіно-проп-1-ініл)-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно(4,5,6-сd)індол-8-ілі)-аміду (1,2-транс)-2-піридин-3-іл-циклопропанкарбонової кислоти; дигідрохлориду

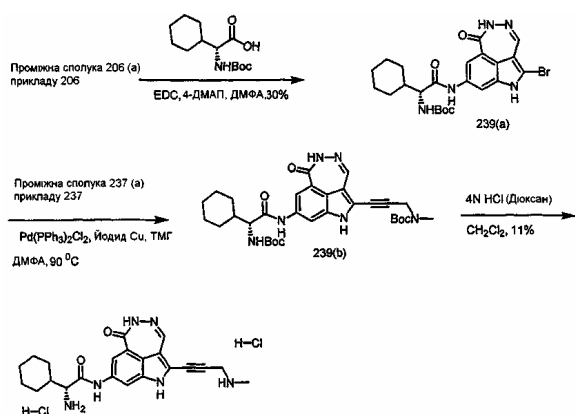
Одержання вказаної в заголовку сполуки з Проміжної сполуки 238(b) (20мг, 0,039ммоль) і 4М НСІ в діоксані (0,5мл) проводили аналогічно Прикладу 91. Виділенням, також аналогічним способом, одержували вказану в заголовку сполуку (16мг, 0,033ммоль) у вигляді темно-червоної твердої речовини із 85% виходом.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,46 (с, 1H), 10,77 (с, 1H), 10,59 (с, 1H), 9,46 (ш с, 2H), 8,90 (с, 1H), 8,76 (д, 1H, J=3,77 Hz), 8,34 (д, 1H, J=7,35 Hz), 8,11 (с, 1H), 8,03-7,90 (м, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 4,25 (с, 2H), 2,65 (с, 3H), 2,49 (м, 1H, закритий), 2,41-2,29 (м, 1H, частково закритий), 1,73-1,55 (м, 2H).

РХМС: (M-H) $^-$ 411,1.

НЗМС: (M+H) $^+$ Розрах. для $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_6\text{O}_2$, 413,1726, знайдено 413,1753.

Приклад 239: (2R)-2-аміно-2-циклогексил-N-[2-(3-метиламіно-проп-1-ініл)-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно(4,5,6-сd)індол-8-ілі]-ацетамід: дигідрохлорид



Стадія 1. Одержання трет-бутилового естеру (R)-[(2-бром-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно(4,5,6-*cd*)індол-8-ілкарбамоїл)-циклогексил-метил]-карбаїнової кислоти 239(а)

Одержання проміжної сполуки 239(а) з Проміжної сполуки 206(а) Прикладу 206 (120мг, 0,38ммоль), (R)-трет-бутоксикарбоніламіно-циклогексил-оцтової кислоти (120мг, 0,466ммоль), (3-диметиламіно-пропіл)-етил-карбодііміду гідрохлориду (87мг, 0,455ммоль), і 4-диметиламінопіридину (56мг, 0,459ммоль) в N,N-диметилформаміді (7,0мл) проводили аналогічно одержанню Прикладу 190, стадія 2. Коли реакцію визначали як завершену, леткі компоненти видаляли у вакуумі, і одержаний залишок розчиняли в метанолі і завантажували на шар силікагелю. Шар потім завантажували на колонку з силікагелем і елюювали сумішшю 1,2:1 дихлорметан:етилацетат з одержанням Проміжної сполуки 239(а) (60мг, 0,116ммоль) у вигляді жовтої твердої речовини із 30% виходом.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,59 (с, 1H), 10,46 (с, 1H), 10,14 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,27 (с, 1H), 6,90 (д, 1H, $J=8,85$ Hz), 3,91 (т, 1H, $J=8,29$ Hz), 1,76-1,44 (м, 6H), 1,37 (с, 9H), 1,20-0,93 (м, 5H).

РХМС:(M-H)⁻ 518,0, 516,0.

Стадія 2. Одержання трет-бутилового естеру (R)-{3-[8-(2-трет-бутоксикарбоніламіно-2-циклогексил-ацетиламіно)-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно(4,5,6-*cd*)індол-2-іл]-проп-2-ініл]-метил-карбаїнової кислоти 239(б)

В атмосфері аргону аналогічно Прикладу 233 стадія 1, Проміжну сполуку 237(а) Прикладу 237 (65мг, 0,38ммоль), дихлорбіс(трифенілфосфін)паладію(II) (4,5мг, 0,0064ммоль), йодид міді і (1,2мг, 0,0063ммоль) і N,N,N,N-тетраметилгуанідин (146мг, 1,27ммоль) додавали до розчину Проміжної сполуки 239(а) (66мг, 0,127ммоль) в N,N-диметилформаміді (0,5мл) і діоксані (2мл). Реакційну суміш нагрівали при 90°C 3 години, після чого леткі компоненти видаляли у вакуумі. Одержаний залишок розчиняли в метанолі і завантажували на шар силікагелю. Шар потім завантажували на колонку з силікагелем і елюювали 4:1 дихлорметан:етилацетат з одержанням Проміжної сполуки 239(б) (10мг) у вигляді жовтої твердої речовини, забрудненої невідомою домішкою.

РХМС: (M+H)⁺ 607,2, (M+Na)⁺ 629,3; (M-H)⁻ 605,2.

Стадія 3. Одержання вказаної в заголовку сполуки: (2R)-2-аміно-2-циклогексил-N-[2-(3-метиламіно-проп-1-ініл)-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно(4,5,6-*cd*)індол-8-іл]-ацетаміду; дигідрохлориду

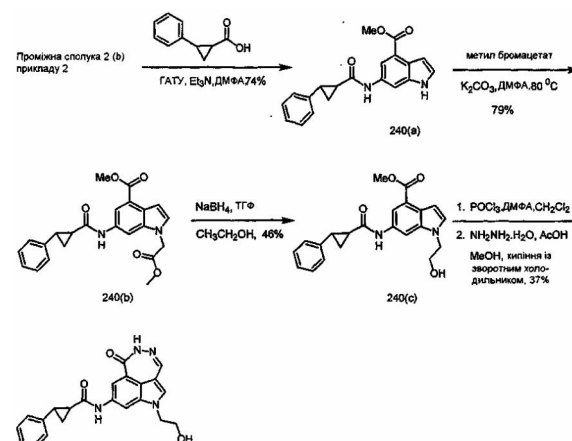
Одержання вказаної в заголовку сполуки з Проміжної сполуки 239(б) (10мг) і 4M HCl в діоксані (0,5мл) проводили аналогічно Прикладу 91. Виділенням, також аналогічним способом, включаючи подальше розтирання з CH_2Cl_2 , яким видаляли домішку, перенесену із стадії 2. Вказану в заголовку сполуку (6мг, 0,013ммоль) одержували у вигляді жовтого порошку із об'єднаним виходом 11% із стадій 2 і 3.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,52 (с, 1H), 10,90 (с, 1H), 10,66 (с, 1H), 9,37 (ш с, 2H), 8,33 (ш с, 3H), 8,08 (с, 1H), 7,73 (д, 1H, $J=0,9$ Hz), 7,61 (с, 1H), 4,27 (с, 2H), 3,84-3,74 (м, 1H), 2,67 (с, 3H), 1,90-1,54 (м, 6H), 1,27-0,97 (м, 5H).

РХМС: (M+Na)⁺ 429,2; (M-H)⁻ 405,2.

НЗМС: (M+H)⁺ Розрах. для $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_6\text{O}_2$, 407,2195, знайдено 407,2209.

Приклад 240: (1,2-транс)-N-[1-(2-гідроксиетил)-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно(4,5,6-*cd*)індол-8-іл]-2-фенілциклопропанкарбоксамід



Стадія 1. Одержання метил 6-[[2-фенілциклопропіл]карбоніл]аміно-1H-індол-4-карбоксилату 240(а)

Одержання проміжної сполуки 240(а) з Проміжної сполуки 2(б) Прикладу 2 (2,27г, 10ммоль), (1,2-транс)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти (1,79г, 11ммоль), триетиламіну (3,0г, 30ммоль) і O-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуранію гексафторфосфату (4,18г, 11ммоль) в N,N-диметилформаміді (20мл) проводили аналогічно Прикладу 11. Екстрацією етилацетатом, з наступним очищенням на колонці з силікагелем елюючи сумішшю CH_2Cl_2 /етилацетат одержували Проміжну сполуку 240(а) (2,47г) із 74% виходом.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 11,39 (с, 1H), 10,39 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,10-7,40 (м, 5H), 6,86 (с, 1H), 3,89 (с, 3H), 2,33-2,48 (м, 1H),

2,04-2,21, (м, 1H), 1,46-1,63 (м, 1H), 1,29-1,45 (м, 1H).

РХМС: (M+H): 335,1.

Стадія 2. Одержання метил 1-(2-метокси-2-оксоетил)-6-[[[(2-фенілциклопропіл)карбоніл]аміно]-1H-індол-4-карбоксилату 240(b)

Проміжну сполуку 240(a) (2,40г, 7,2ммоль), метилбромацетат (1,32г, 8,6ммоль) і K_2CO_3 (2,0г, 14,4ммоль) перемішували в N,N-диметилформаміді (25мл) і перемішували при 80°C 3 години. Після фільтрації фільтрат випарювали, залишок піддавали хроматографії на силікагелі елюючи сумішшю CH_2Cl_2 /етилацетат з одержанням Проміжної сполуки 240(b) (2,31г) із 79% виходом.

1H ЯМР (d_6 -DMSO): δ 10,50 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,48 (м, 1H), 7,10-7,38 (м, 5H), 6,90 (м, 1H), 5,16 (с, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,70 (с, 3H), 2,30-2,44 (м, 1H), 2,03-2,21 (м, 1H), 1,44-1,58 (м, 1H), 1,30-1,43 (м, 1H).

РХМС: (M+H): 407,1.

Стадія 3. Одержання метил 1-(2-гідроксиетил)-6-[[[(2-фенілциклопропіл)карбоніл]аміно]-1H-індол-4-карбоксилату 240(c)

До Проміжної сполуки 240(b) (2,0г, 4,9ммоль) в суміші 1:1 етанол:тетрагідрофуран (80мл) додавали $NaBH_4$ (2,0г, 53ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Очищенням хроматографією на силікагелі одержували Проміжну сполуку 240(c) (0,85г) із 46% виходом.

1H ЯМР (d_6 -DMSO): δ 10,45 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,89 (д, 1H, $J=1,7$ Hz), 7,49 (д, 1H, $J=1,5$ Hz), 7,15-7,35 (м, 5H), 6,87 (д, 1H, $J=3,0$ Hz), 4,95 (т, 1H, $J=5,2$ Hz), 4,20 (т, 2H, $J=5,7$ Hz), 3,91 (с, 3H), 3,60-3,80 (м, 2H), 2,33-2,46 (м, 1H), 2,05-2,18 (м, 1H), 1,43-1,65 (м, 1H), 1,30-1,43 (м, 1H).

РХМС: (M+H): 379,1.

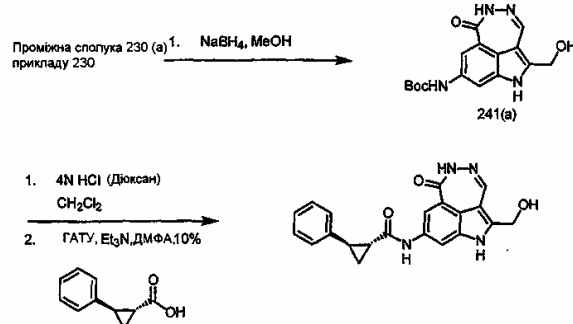
Стадія 4. Одержання вказаної в заголовку сполуки: (1,2-транс)-N-[1-гідроксиетил]-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно(4,5,6-сd)індол-8-іл]-2-феніл циклопропанкарбоксаміду

При перемішуванні, Проміжну сполуку 240(c) в N,N-диметилформаміді (7мл) додавали до суміші $POCl_3$ (0,6мл) і N,N-диметилформаміді (5мл) при 0°C. Через 1 годину реакційну суміш гасили водою і екстрагували етилацетатом. Органічну фазу сушили над Na_2SO_4 і фільтрували. Після випарювання летких компонентів, залишок змішували з метанолом (50мл) із вмістом гідразину (1мл) і кип'ятили із зворотним холодильником 5 годин. Потім суміш охолоджували до температури оточуючого середовища, і одержаний жовтий осад збирали шляхом фільтрації і промивали метанолом з одержанням вказаної в заголовку сполуки (0,37г) із 43% виходом.

1H ЯМР (d_6 -DMSO): δ 10,41 (с, 1H), d 10,25 (с, 1H), 8,12 (д, 1H, $J=1,6$ Hz), 7,55 (с, 2H), 7,45 (с, 1H), 7,10-7,33 (м, 5H), 4,12 (т, 2H, $J=5,1$ Hz), 3,67 (т, 2H, $J=5,2$ Hz), 2,29-2,40 (м, 1H), 1,99-2,10 (м, 1H), 1,41-1,52 (м, 1H), 1,28-1,39 (м, 1H).

НЗМС розрах. для $C_{22}H_{21}N_5O_3$ 389,1614 (M+H), знайдено 389,1627.

Приклад 241: (2-гідроксиметил-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно(4,5,6-сd)індол-8-іл)-амід (1R,2R)-феніл-циклопропанкарбонової кислоти



Стадія 1. Одержання трет-бутилового естеру (2-гідроксиметил-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно(4,5,6-сd)індол-8-іл)-карбаминової кислоти 241(a)

Розчин проміжної сполуки 230(a) Прикладу 230 (26мг, 0,079ммоль) в метанолі (2мл) оброблювали $NaBH_4$ (6мг, 0,16ммоль) при 0°C 15хв. Розчин гасили насиченим водним NH_4Cl і розводили етилацетатом. Після екстрагування органічну фазу промивали розчином солі, сушили (Na_2SO_4), фільтрували і концентрували. Хроматографією на силікагелі залишку (3:1 етилацетат: гексан) одержали проміжну сполуку 241(a) (13мг) із 50% виходом.

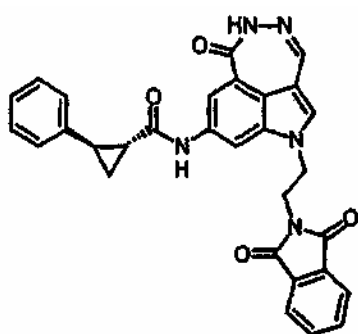
Стадія 2. Одержання вказаної в заголовку сполуки: (2-гідроксиметил-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно(4,5,6-сd)індол-8-іл)-аміду (1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбонової кислоти

До суспензії Проміжної сполуки 241(a) (76мг, 0,23ммоль) в CH_2Cl_2 (2мл) додавали 4M HCl в діоксані (2мл, 8ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі 2 години, суміш концентрували і залишок розчиняли в N,N-диметилформаміді (2мл). Додавали (1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбонової кислоти (33,6мг, 0,21ммоль), триетиламін (0,1мл, 0,69ммоль) і O-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуранію гексафторфосфат (131мг, 0,345ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі 2 години, суміш концентрували і залишок піддавали препаративній ВЕРХ способом, аналогічним Прикладу 146, стадія 2. Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді блідо-жовтого порошку (9мг, 0,024ммоль) із 10% виходом.

1H ЯМР (d_6 -DMSO): δ 11,79 (с, 1H), 10,36 (с, 1H), 10,19 (с, 1H), 8,05 (д, 1H, $J=1,88$ Hz), 7,57 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,32-7,19 (м, 5H), 5,70 (т, 1H, $J=4,0$ Hz), 4,70 (д, 2H, $J=5,4$ Hz), 2,35 (м, 1H), 2,07 (м, 1H), 1,50 (м, 1H), 1,36 (м, 1H).

РХМС: (M+H⁺) 375,2

Приклад 242: {1-[2-(1,3-діоксо-1,3-дигідро-ізоіндол-2-ілметил)-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно(4,5,6-сd)індол-8-іл)-амід (1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбонової кислоти

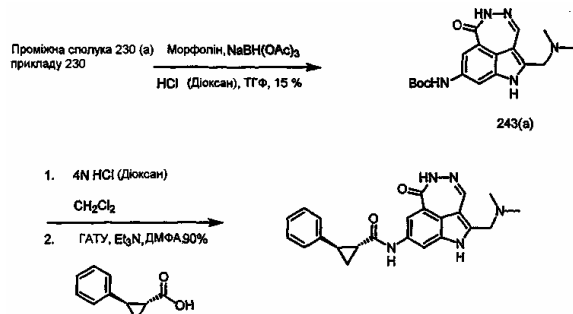


Вказану в заголовку сполуку Прикладу 100 (130мг, 0,38ммоль), 2-(2'-бром-етил)-ізоіндол-1,3-діон (0,48г, 1,9ммоль) і K_2CO_3 (0,28г, 2,0ммоль) перемішували в N,N-диметилформаміді (6мл) при 80°C 20 годин. Після випарювання летких компонентів, залишок піддавали хроматографії на силікагелі елюючи сумішшю $CH_2Cl_2/MeOH$ з одержанням вказаної в заголовку сполуки (130мг) із 67% виходом.

1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 10,33 (с, 1H), 10,31 (с, 1H), 8,07-8,15 (д, 1H, $J=1,5$ Hz), 7,72-7,85 (м, 4H), 7,58 (с, 1H), 7,46-7,53 (д, 1H, $J=1,5$ Hz), 7,40 (с, 1H), 7,27-7,37 (м, 2H), 7,12-7,27 (м, 3H), 4,41 (т, 2H, $J=4,7$ Hz), 3,95 (т, 2H, $J=4,9$ Hz), 2,31-2,42 (м, 1H), 1,96-2,07 (м, 1H), 1,43-1,55 (м, 1H), 1,30-1,42 (м, 1H).

НЗМС розрах. для $C_{30}H_{24}N_5O_4$ 518,1828 (M+H), знайдено 518,1852.

Приклад 243: (2-диметиламінометил-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно(4,5,6-сд)індол-іл)-амід (1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбонової кислоти



Стадія 1. Одержання трет-бутилового естеру (2,2-диметиламінометил-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно(4,5,6-сд)індол-іл)-карбаїнової кислоти 243(а)

Одержання проміжної сполуки 243(а) з Проміжної сполуки 230(а) Прикладу 230 (707мг, 2,16ммоль), 2М диметиламіну в тетрагідрофурані (5,4мл, 10,8ммоль), 4М HCl в діоксані (10,8мл; 10,8ммоль) і $NaBH(OAc)_3$ (2,29г, 10,8ммоль) в тетрагідрофурані (5мл) з порошкоподібними 4А молекулярними ситами (400мг) проводили аналогічно Прикладу 230, стадія 2. Хроматографією на силікагелі (елюючи 2% метанолом в CH_2Cl_2), також аналогічним способом, одержували Проміжну сполуку 243(а) у вигляді блідо-жовтого порошку (112мг, 0,31ммоль) із 15% виходом.

Стадія 2. Одержання вказаної в заголовку сполуки: (2-диметиламінометил-6-оксо-5,6-

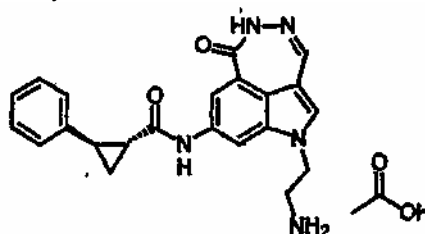
дигідро-1H-[1,2]діазепіно(4,5,6-сд)індол-8-іл)-амід (1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбонової кислоти

Одержання вказаної в заголовку сполуки з Проміжної сполуки 243(а) (112мг, 0,31ммоль) проводили аналогічно стадії 3 Прикладу 230. Хроматографією на силікагелі (елюючи 2% метанолом в етилацетаті), також аналогічним способом, одержували вказану в заголовку сполуку (113мг, 0,28ммоль) у вигляді жовтого порошку із 90% виходом.

1H ЯМР (d_6 -ДМСО): 11,84 (с, 1H), 10,38 (с, 1H), 10,28 (с, 1H), 8,75 (д, $J=4$ Hz, 1H), 8,53 (д, $J=4$ Hz, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,60 (м, 1H), 7,51 (м, 1H), 7,32-7,18 (м, 3H), 3,31 (с, 2H), 2,49 (с, 6H), 2,33 (м, 4H), 2,09 (м, 1H), 1,50 (м, 1H), 1,36 (м, 1H).

РХМС: (M-H)⁻ 400.

Приклад 244: F1-(2-аміно-етил)-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно(4,5,6-сд)індол-8-іл)-амід (1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбонової кислоти: сполука з оцтовою кислотою

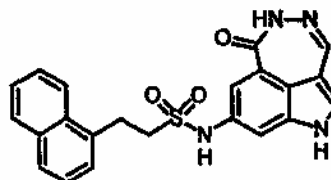


Вказану в заголовку сполуку Прикладу 242 (92мг, 0,18ммоль) і гідразин (0,2мл) кип'ятили із зворотним холодильником разом в етанолі (14мл) 3 годин. Після випарювання летких компонентів, залишок піддавали препаративній ВЕРХ, яку одержували вказану в заголовку сполуку (71,4мг) як сіль оцтової кислоти із 89% виходом.

1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 10,44 (с, 1H), 10,27 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,26-7,34 (м, 2H), 7,12-7,23 (м, 3H), 3,99-4,13 (м, 2H), 2,88 (м, 2H), 2,33-2,42 (м, 1H), 2,02-2,12 (м, 1H), 1,43-1,55 (м, 1H), 1,30-1,41 (м, 1H).

НЗМС розрах. для $C_{22}H_{22}N_5O_2$ 388,1774 (M+H), знайдено 388,1797.

Приклад 245: (6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно(4,5,6-сд)індол-8-іл)-амід 2-нафталін-1-іл-етансульфонової кислоти



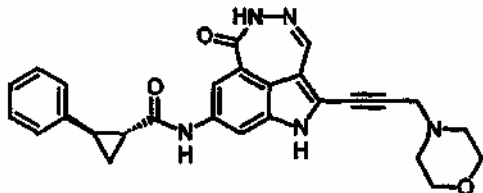
В атмосфері азоту вказану в заголовку сполуку Прикладу 2 (260мг, 1,1ммоль), 2-(1-нафтил)етансульфонілхлорид (300мг, 1,18ммоль) і триетиламін (0,68мл, 4,89ммоль) кип'ятили із зворотним холодильником в тетрагідрофурані (5мл) 12 годин. Леткі компоненти випарювали і хроматографією на силікагелі (елюючи 2% метанолом в CH_2Cl_2) залишок одержували вказану в заголовку сполуку (61мг, 0,15ммоль) у вигляді жовтого порошку із 13% виходом.

1H ЯМР (ДМСО): δ 11,58(с, 1H), 10,13 (с, 1H), 9,85 (с, 1H), 7,67 (д, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,56 (дд, $J=8,0$,

4,0 Hz, 1H), 7,43-7,17 (м, 8H), 7,06 (м, 1H), 3,22-3,15 (м, 4H).

РХМС: (M+H⁺) 417,0.

Приклад 246: [2-(3-морфолін-4-іл-проп-1-іл)-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно(4,5,6-сд)індол-8-іл]-амід (1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбонової кислоти



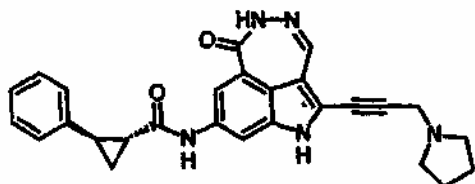
Одержання прикладу 246 з Проміжної сполуки 147(d) Прикладу 147 (300мг, 0,794ммоль) проводили у три стадії способом, подібним описаному для одержання Прикладу 233 за винятком того, що 4-проп-2-іл-морфолін застосовували замість диметил-проп-2-іл-аміну у стадії 1. 4-Проп-2-іл-морфолін одержували шляхом кип'ятіння із зворотнім холодильником 3-бром-пропіну, морфоліну і K₂CO₃ в тетрагідрофурані 1 годину. Вказану в заголовку сполуку (34мг, 0,073ммоль) одержували у вигляді жовтого порошку із 18% загальним виходом.

¹H ЯМР (d₆-ДМСО): δ 12,21 (с, 1H), 10,49 (с, 1H), 10,46 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,33-7,24 (м, 2H), 7,23-7,13 (м, 3H), 3,66 (с, 2H), 3,62 (ш с, 4H), 2,54 (ш с, 4H), 2,42-2,33 (м, 1H), 2,11-2,02 (м, 1H), 1,54-1,44 (м, 1H), 1,42-1,32 (м, 1H).

РХМС: (M+H⁺) 468,2, (M+Na⁺) 490,1; (M-H)⁻ 466,1.

НЗМС: (M+H⁺) Розрах. для C₂₇H₂₆N₅O₃, 468,2036, знайдено 468,2049.

Приклад 247: [6-оксо-2-(3-піролідин-1-іл-проп-1-іл)-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно(4,5,6-сд)індол-8-іл]-амід (1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбонової кислоти



Одержання прикладу 247 з Проміжної сполуки 147(d) Прикладу 147 (300мг, 0,794ммоль) проводили у три стадії способом, подібним описаному для одержання Прикладу 233 за винятком того, що 1-проп-2-іл-піролідин застосовували замість диметил-проп-2-іл-аміну у стадії 1. 1-Проп-2-іл-піролідин одержували шляхом перемішування 3-бром-пропіну, піролідину і триетиламіну при кімнатній температурі в тетрагідрофурані 2 години. Вказану в заголовку сполуку (80мг, 0,177ммоль) одержували у вигляді жовтого порошку із 36% загальним виходом.

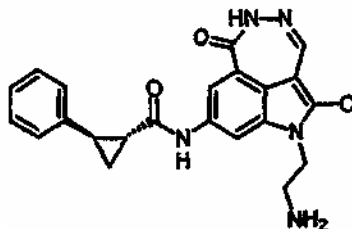
¹H ЯМР (d₆-ДМСО): δ 12,18 (с, 1H), 10,48 (с, 1H), 10,45 (с, 1H), 8,07 (д, 1H, J=1,77 Hz), 7,61 (д, 1H, J=1,52 Hz), 7,39 (с, 1H), 7,32-7,25 (м, 2H), 7,23-7,14 (м, 3H), 3,75 (с, 2H), 2,60 (ш с, 4H), 2,41-2,33

(м, 1H), 2,10-2,03 (м, 1H), 1,73 (ш с, 4H), 1,52-1,46 (м, 1H), 1,40-1,33 (м, 1H).

РХМС: (M+H⁺) 452,1, (M+Na⁺) 474,1; (M-H)⁻ 450,2.

НЗМС: (M+H⁺) Розрах. для C₂₇H₂₆N₅O₂, 452,2087, знайдено 452,2102.

Приклад 248: [1-(2-аміно-етил)-2-хлор-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно(4,5,6-сд)індол-8-іл]-амід (1 В.2В)-2-феніл-циклопропанкарбонової кислоти

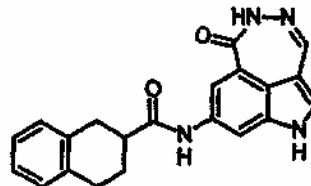


Одержання прикладу 248 проводили двома стадіями. Першу стадію проводили способом. Описаними для приготування Прикладу 242 за винятком того, що вказану в заголовку сполуку Прикладу 190 застосовували замість вказаної в заголовку сполуки Прикладу 100. Цим одержували проміжну сполуку, захищену фталоїлом. Друга стадія полягала в знятті захисту фталоїлу, і умови відповідали описаним у Прикладі 244. Очищенням, аналогічним описаному у Прикладі 244, одержували вказану в заголовку сполуку (0,054г) у вигляді жовтого порошку із 49% загальним виходом.

¹H ЯМР (d₆-ДМСО): δ 10,56 (с, 1H), 10,53 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,00-8,18 (широкий д, 2H), 7,57 (с, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,19-7,29 (м, 2H), 7,05-7,18 (м, 3H), 4,39 (т, 2H, J=6,6 Hz), 3,06 (т, 2H, J=6,5 Hz), 2,28-2,37 (м, 1H), 2,00-2,13 (м, 1H), 1,39-1,51 (м, 1H), 1,26-1,38 (м, 1H).

НЗМС розрах. для C₂₂H₂₂N₅O₂ 422,1384 (M+H), знайдено 422,1403.

Приклад 249: (6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно(4,5,6-сд)індол-8-іл)-амід 1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-2-карбонової кислоти



Одержання прикладу 249 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 2 (вільної основи) (100мг, 0,500ммоль), 1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-2-карбонової кислоти (100мг, 0,567ммоль), триетиламіну (0,278мл, 2,00ммоль) і О-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуранію гексафторфосфату (285мг, 0,750ммоль) в N,N-диметилформаміді (4,0мл) проводили аналогічно Прикладу 11. Хроматографією на силікагелі (елюючи етилацетат), також аналогічним способом, одержували вказану в заголовку сполуку (87мг, 0,243ммоль) у вигляді жовтого порошку із 48% виходом.

¹H ЯМР (d₆-ДМСО): δ 11,73 (д, 1H, J=2,26 Hz), 10,23 (с, 1H), 10,11 (с, 1H), 8,16 (д, 1H, J=1,51 Hz),

7,60 (д, 1H, J=1,70 Hz), 7,55 (д, 1H, J=2,64 Hz), 7,46 (с, 1H), 7,14-7,06 (м, 4H), 2,97-2,88 (м, 2H), 2,86-2,70 (м, 3H), 2,14-2,02 (м, 1H), 1,86-1,68 (м, 1H).

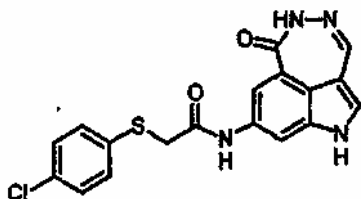
РХМС: (M+H⁺) 359,1, (M+Na⁺) 381,0; (M-H)⁻ 357,2.

НЗМС: (M+H⁺) Розрах. для C₂₁H₁₉N₄O₂, 359,1481, знайдено 359,1484.

Аналітичний аналіз розрахований для C₂₁H₁₈N₄O₂: С, 70,38; Н, 5,06; N, 15,63.

Знайдено: С, 69,36; Н, 5,07; N, 15,21.

Приклад 250: 2-(4-Хлор-фенілсульфаніл)-N-(6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно(4,5,6-сд)індол-8-іл)-ацетамід



Одержання прикладу 250 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 2 (вільної основи) (100мг, 0,500ммоль), (4-хлор-фенілсульфаніл)-оцтової кислоти (110мг, 0,543ммоль), триетиламіну (0,278мл, 2,00ммоль) і O-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (285мг, 0,750ммоль) в N,N-диметилформаміді (4,0мл) проводили аналогічно Прикладу 11. Коли реакцію визначали як завершену, N,N-диметилформамід випарювали і додавали метанол. Суміш фільтрували для збирання твердих речовин, які потім промивали метанолом, дихлорметаном і діетиловим етером. Після висушування у вакуумі, вказану в заголовку сполуку (115мг, 0,321ммоль) одержували у вигляді жовтого порошку із 72% виходом.

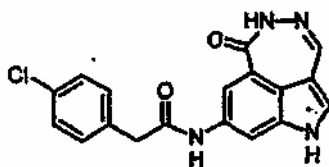
¹H ЯМР (d₆-ДМСО): δ 11,73 (д, 1H, J=1,70 Hz), 10,35 (с, 1H), 10,26 (с, 1H), 8,06 (д, 1H, J=1,51 Hz), 7,56 (д, 1H, J=2,64 Hz), 7,52 (д, 1H, J=1,51 Hz), 7,48-7,34 (м, 5H), 3,86 (с, 2H).

РХМС: (M-H)⁻ 383,0.

НЗМС: (M+H⁺) Розрах. для C₁₈H₁₄ClN₄O₂S, 385,0526, знайдено 385,0538.

Аналітичний аналіз розрахований для C₁₈H₁₃ClN₄O₂S·0,25 CH₃OH: С, 55,79; Н, 3,59; N, 14,26; Cl, 9,02. Знайдено: С, 55,49; Н, 3,65; N, 14,57; Cl, 8,87.

Приклад 251: 2-(4-Хлор-феніл)-N-(6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно(4,5,6-сд)індол-8-іл)-ацетамід



Одержання прикладу 251 із вказаної в заголовку сполуки Прикладу 2 (106мг, 0,448ммоль), (4-хлор-феніл)-оцтової кислоти (85,0мг, 0,498ммоль), триетиламіну (0,313мл, 2,25ммоль) і O-(7-азобензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (257мг, 0,676ммоль) в N,N-диметилформаміді (4,0мл) проводили аналогічно Прикладу 11.

Хроматографією на силікагелі (елюючи сумішшю 1:1 етилацетат: гексан), також аналогічним способом, одержували вказану в заголовку сполуку (130мг, 0,369ммоль) у вигляді жовтого порошку із 82% виходом.

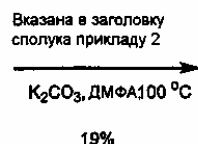
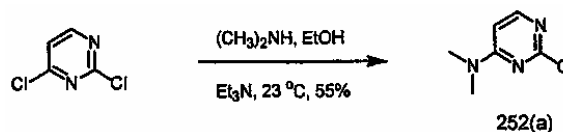
¹H ЯМР (d₆-ДМСО): δ 11,73 (д, 1H, J=1,70 Hz), 10,31 (с, 1H), 10,24 (с, 1H), 8,10 (д, 1H, J=1,51 Hz), 7,57-7,53 (м, 2H), 7,45 (с, 1H), 7,37 (ддд, 4H, J=8,67, 8,67, 2,64 Hz), 3,64 (с, 2H).

РХМС: (M+H⁺) 353,2; (M-H)⁻ 351,2.

Аналітичний аналіз розрахований для C₁₈H₁₃ClN₄O₂: С, 61,28; Н, 3,71; N, 15,88; Cl, 10,05.

Знайдено: С, 62,22; Н, 3,88; N, 15,80; Cl, 10,13.

Приклад 252: 8-(4-диметиламіно-піримідин-2-іламіно)-1,5-дигідро-1H-[1,2]діазепіно(4,5,6-сд)індол-6-он



Стадія 1. 2-хлор-4-Диметиламінопіримідин 252(а)

До розчину 2,4-дихлорпіридину (2,24г, 15ммоль) в етанолі (45мл) додавали триетиламін (2,1мл, 15ммоль) з наступним додаванням диметиламіну (7,5мл, 1,0М в ТГФ). Одержану суміш перемішували при 23°C 2год. Екстракцією етилацетатом і насиченим водним NaHCO₃ одержували неочищений продукт, який очищували хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю 30% етилацетат/гексан з одержанням Проміжної сполуки 252(а) (1,4г, 8,2ммоль) із 55% виходом.

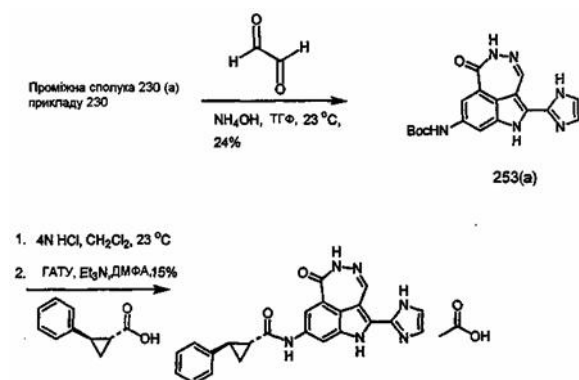
Стадія 2. Одержання вказаної в заголовку сполуки: 8-(4-диметиламіно-піримідин-2-іламіно)-1,5-дигідро-1H-[1,2]діазепіно(4,5,6-сд)індол-6-ону

Суміш Проміжної сполуки 252(а) (212мг, 1,35ммоль), вказаної в заголовку сполуки Прикладу 2 (вільної основи) (320мг, 1,6ммоль), K₂CO₃ (560мг, 4,05ммоль) в N,N-диметилформаміді (5мл) нагрівали при 100°C 4год. Екстракцією етилацетатом і насиченим водним NaHCO₃ одержували неочищений продукт, який розтирали з метанолом. Суміш збирали шляхом фільтрації і промивали метанолом з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (83мг, 0,26ммоль) із 19% виходом.

¹H ЯМР (d₆-ДМСО): δ 11,63 (с, 1H), 10,12 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,15(д, 1H, J=1,8 Hz), 7,94 (д, 1H, J=6,1 Hz), 7,92 (д, 1H, J=1,6 Hz), 7,46 (д, 1H, J=2,5 Hz), 7,43 (с, 1H), 6,11 (д, 1H, J=6,1 Hz), 3,08 (с, 6H).

РХМС: (M+H⁺) 322,3.

Приклад 253: [2-(1H-імідазол-2-іл)-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно(4,5,6-сд)індол-8-іл)-амід (1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбонової кислоти



Стадія 1. трет-Бутиловий естер [2-(1H-імідазол-2-іл)-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно(4,5,6-сд)індол-8-іл]-карбамінової кислоти 253(а)

До розчину Проміжної сполуки 230(а) Прикладу 230 (274мг, 0,835ммоль) в тетрагідрофурані (5мл) і етанолі (1мл) додавали 15N гідроксид амонію (0,5мл) з наступним додаванням 40% гліколю в воді (0,5мл). Одержану суміш перемішували при 23°C протягом ночі. Екстракцією етилацетатом і насиченим водним NaHCO_3 одержували неочищений продукт, який очищували хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю 50% етилацетат/гексан з одержанням проміжної сполуки 253(а) (75мг, 0,2ммоль) із 24% виходом.

Стадія 2. Одержання вказаної в заголовку сполуки: [2-(1H-імідазол-2-іл)-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно(4,5,6-сд)індол-8-іл)-амід 2-феніл-циклопропанкарбонової кислоти; сполуку з оцтовою кислотою.

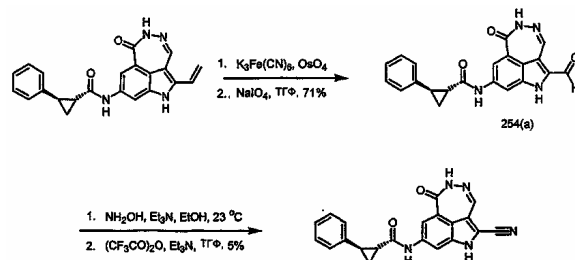
Зняття захисту з Проміжної сполуки 253(а) (41мг, 0,11ммоль) в CH_2Cl_2 (2мл) із використанням 4М HCl в діоксані (2мл) проводили аналогічно Прикладу 91. Після концентрування залишок розчиняли в N,N -диметилформаміді (5мл). Послідовно додавали (1R,2R)-2-феніл-циклопропанкарбову кислоту (35,6мг, 0,22ммоль), триетиламін (0,046мл, 0,33ммоль) і O -(7-азобензотріазол-1-іл)- N,N,N',N' -тетраметилуронію гексафторфосфат (51мг, 0,13ммоль). Через 12 год. суміш концентрували. Неочищений продукт очищували шляхом препаративної ВЕРХ способом, аналогічним Прикладу 146, Стадія 2, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді біло-жовтого порошку (7мг, 0,017ммоль) із 15% виходом.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): 12,27 (с, 1H), 11,79 (с, 1H), 10,25 (с, 1H), 10,21 (с, 1H), 7,93 (д, 1H, $J=1,7$ Hz), 7,90 (с, 1H), 7,45 (д, 1H, $J=1,7$ Hz), 7,20 (с, 1H), 7,13-6,99 (м, 5H), 2,19 (м, 1H), 1,89 (м, 1H), 1,31 (м, 1H), 1,18 (м, 1H).

РХМС: $(\text{M}+\text{H}^+)$ 409.

Приклад 254: (2-ціано-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно(4,5,6-сд)індол-8-іл)-амід (1R,2R)-2-

феніл-циклопропанкарбонової кислоти, сполука з сіллю HOAc



Стадія 1: (2-форміл-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно[4,5,6-сд]індол-8-іл)-амід 2-феніл-циклопропанкарбонової кислоти 254(а)

Одержання початкового матеріалу, (6-оксо-2-вініл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно(4,5,6-сд)індол-8-іл)-амід 2-феніл-циклопропанкарбонової кислоти, проводили шляхом зняття захисту з вказаної в заголовку сполуки з Прикладу 164 способом, аналогічним Прикладу 91, і потім конденсуванню до амід у спосіб, аналогічний Прикладу 61. (6-оксо-2-вініл-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно(4,5,6-сд)індол-8-іл)-амід 2-феніл-циклопропанкарбонової кислоти (542мг, 1,46ммоль) потім оброблювали $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ (483мг, 1,46ммоль) і NaIO_4 (1,25г, 5,84ммоль) в тетрагідрофурані (5мл) і воді (2мл) аналогічно до Прикладу 230, стадія 1. Екстракцією етилацетатом і насиченим водним NaHCO_3 одержували неочищений продукт, який очищували хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю 50% етилацетат/гексан з одержанням проміжної сполуки 254(а) (384мг, 1,17ммоль) із 71% виходом.

Стадія 2. Вказана в заголовку сполука: (2-ціано-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно(4,5,6-сд)індол-8-іл)-амід 2-феніл-циклопропанкарбонової кислоти, сполука з сіллю HOAc

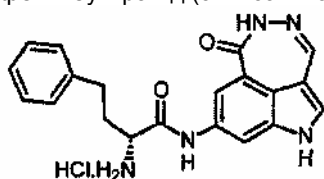
Суміш Проміжної сполуки 254(а) (103мг, 0,276ммоль), $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (38мг, 0,55ммоль) і триетиламіну (0,15мл, 1,1ммоль) в етанолі (2мл) перемішували при 23°C 1год. Екстракцією етилацетатом і насиченим водним NaHCO_3 одержували неочищений продукт, який розчиняли в тетрагідрофурані (2мл) і триетиламіні (0,077мл, 0,55ммоль). Трифторангідрид оцтової кислоти (0,046мл, 0,33мл) потім додавали по краплях. Одержану суміш перемішували протягом ночі. Екстракцією етилацетатом і насиченим водним NaHCO_3 одержували неочищений продукт, який очищували шляхом препаративної ВЕРХ способом, аналогічним Прикладу 146, Стадія 2, з одержанням вказаної в заголовку сполуки (5мг, 0,014ммоль) із 5% виходом.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): 9,05 (с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,24-7,12 (м, 5H), 2,19(м, 1H), 1,89 (м, 1H), 1,52 (м, 1H), 1,11 (м, 1H).

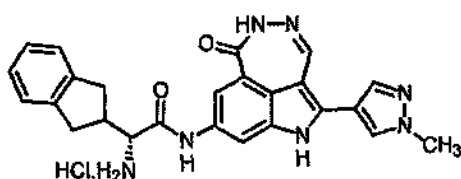
РХМС: $(\text{M}+\text{H}^+)$ 369,1.

Інші сполуки, які одержували з придатних вихідних матеріалів включають наступні:

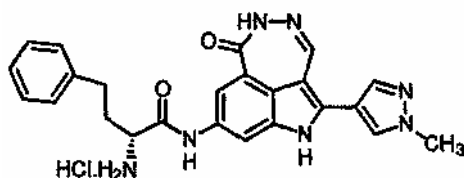
Приклад 255: (2R)-2-аміно-N-(6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно(4,5,6-сд)індол-8-іл)-4-феніл-бутирамід (сіль соляної кислоти):



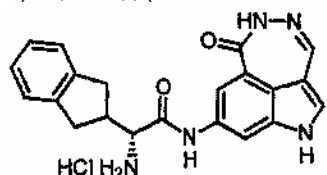
Приклад 256: (2R)-2-аміно-2-індан-2-іл-N-[2-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно(4,5,6-сд)індол-8-іл]-ацетамід (сіль соляної кислоти)



Приклад 257: (2R)-2-аміно-N-[2-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно(4,5,6-сд)індол-8-іл]-4-феніл-бутирамід (сіль соляної кислоти)



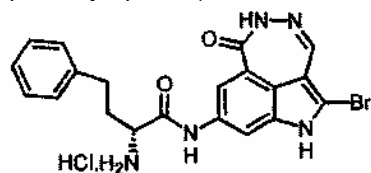
Приклад 258: (2R)-2-аміно-2-індан-2-іл-N-(6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно(4,5,6-сд)індол-8-іл)-ацетамід (сіль соляної кислоти),



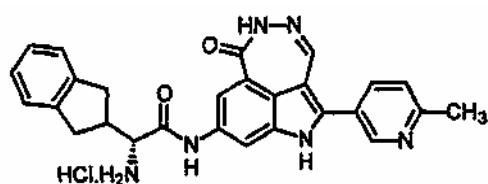
Приклад 259: (2R)-2-аміно-2-циклогексил-N-[2-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно(4,5,6-сд)індол-8-іл]-ацетамід (сіль соляної кислоти)



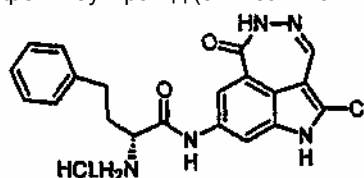
Приклад 260: (2R)-2-аміно-N-(2-бром-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно(4,5,6-сд)індол-8-іл)-4-феніл-бутирамід (сіль соляної кислоти)



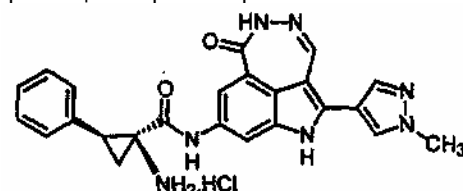
Приклад 261: (2R)-2-аміно-2-індан-2-іл-N-[2-(6-метил-піридин-3-іл)-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно(4,5,6-сд)індол-8-іл]-ацетамід (сіль соляної кислоти)



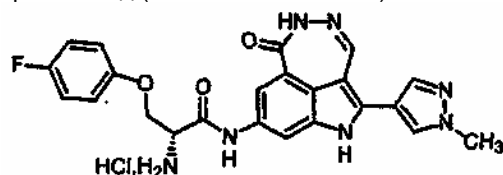
Приклад 262: (2R)-2-аміно-N-(2-хлор-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно(4,5,6-сд)індол-8-іл)-4-феніл-бутирамід (сіль соляної кислоти):



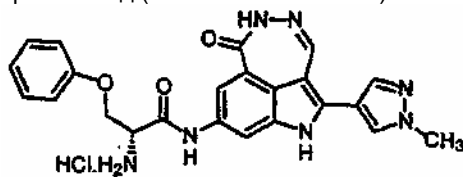
Приклад 263: [2-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно(4,5,6-сд)індол-8-іл]-амід (сіль соляної кислоти) (1S,2R)-1-аміно-2-феніл-циклопропанкарбонової кислоти:



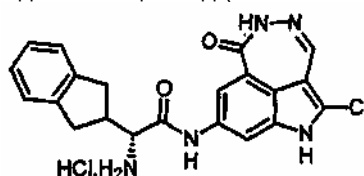
Приклад 264: (2R)-2-аміно-3-(4-фтор-фенокси)-N-[2-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно(4,5,6-сд)індол-8-іл]-пропіонамід (сіль соляної кислоти):



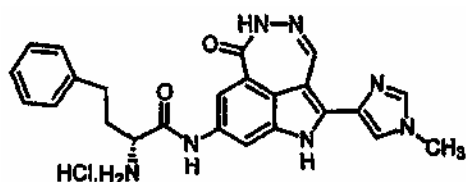
Приклад 265: (2R)-2-аміно-N-[2-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно(4,5,6-сд)індол-8-іл]-3-фенокси-пропіонамід (сіль соляної кислоти):



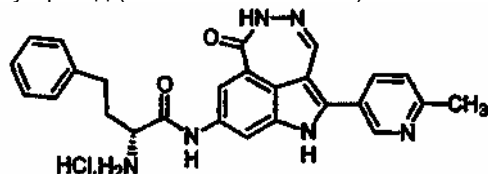
Приклад 266: (2R)-2-аміно-N-(2-хлор-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно(4,5,6-сд)індол-8-іл)-2-індан-2-іл-ацетамід (сіль соляної кислоти):



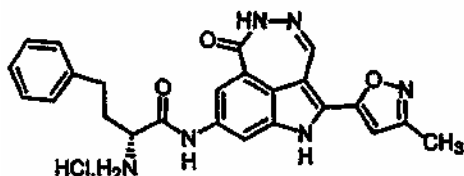
Приклад 267: (2R)-2-аміно-N-[2-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно(4,5,6-сд)індол-8-іл]-4-феніл-бутирамід (сіль соляної кислоти):



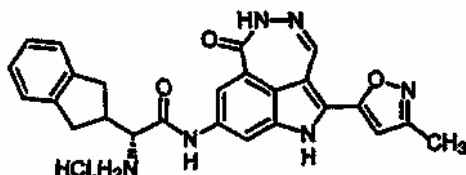
Приклад 268: (2R)-2-аміно-N-[2-(6-метилпіридин-3-іл)-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно(4,5,6-сд)індол-8-іл]-4-фенілбутирамід (сіль соляної кислоти):



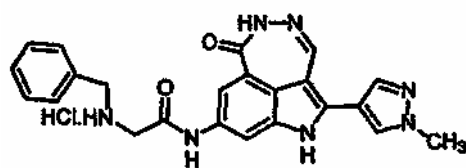
Приклад 269: (2R)-2-аміно-N-[2-(3-метилізоксазол-5-іл)-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно(4,5,6-сд)індол-8-іл]-4-фенілбутирамід (сіль соляної кислоти):



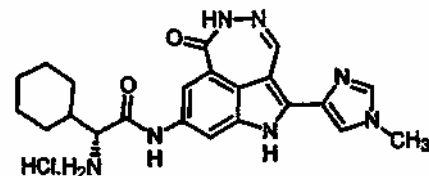
Приклад 270: (2R)-2-аміно-2-індан-2-іл-N-[2-(3-метилізоксазол-5-іл)-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно(4,5,6-сд)індол-8-іл]-ацетамід (сіль соляної кислоти):



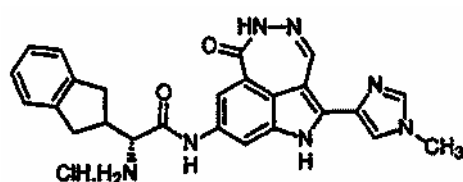
Приклад 271: 2-бензиламіно-N-[2-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно(4,5,6-сд)індол-8-іл]-ацетамід (сіль соляної кислоти):



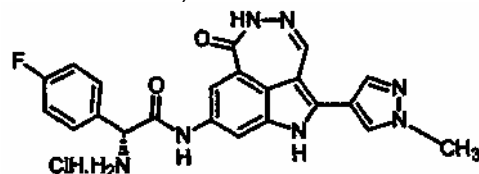
Приклад 272: (2R)-2-аміно-2-циклогексил-N-[2-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно(4,5,6-сд)індол-8-іл]-ацетамід (сіль соляної кислоти):



Приклад 273: (2R)-2-аміно-2-індан-2-іл-N-[2-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно(4,5,6-сд)індол-8-іл]-ацетамід (сіль соляної кислоти):



Приклад 274: (2R)-2-аміно-2-(4-фтор-феніл)-N-[2-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-6-оксо-5,6-дигідро-1H-[1,2]діазепіно(4,5,6-сд)індол-8-іл]-ацетамід (сіль соляної кислоти):



Приклад 275: Комбінаційні дослідження in vitro
Раківі клітини можна інкубувати з антинеопластичним агентом або окремо, або у комбінації з інгібітором CHK-1 формули 1. Показники росту клітин у комбінаційному дослідженні (антинеопластичний агент із фіксованою концентрацією тестової сполуки) можна порівнювати з відповідними показниками, одержаними в результаті дослідження із агентом окремо (антинеопластичний агент без тестової сполуки). Концентрацію антинеопластичного агента, що зумовлює 50% інгібування росту клітин (IC_{50}) можна визначити як для аналізу із одним агентом, так і для комбінаційного аналізу. Показники IC_{50} можна вирахувати із застосуванням лінійної частини семі-лог кривої концентрації непластичного агенту по відношенню до інгібування росту клітин. Співвідношення між показником IC_{50} антинеопластичного агенту окремо і показником IC_{50} антинеопластичного агенту у комбінації з тестовою сполукою є Фактором потенціації 50 (PF_{50}). PF_{50} можна застосовувати для визначення ефективності комбінаційної терапії. Комбінаційна терапія з антинеопластичним агентом і тестовими сполуками формули I може мати значення PF_{50} у межах 2-8 у ракових клітинах.

Стійкість ракових клітин і проліферацію можна визначити за допомогою дослідження відновлення солі тетразолу (дослідження MTT). В стійких клітинах за допомогою колориметричного дослідження можна визначити мітохондріальне відновлення тетразольного компоненту у нерозчинний формазановий продукт. Це дослідження також можна застосовувати для визначення чи була послаблена мітохондріальна функція, наприклад, внаслідок метаболічних подій, що спричиняють апоптоз або некроз. Раківі клітини лінії можна вирощувати на 96-луночних планшетах і можна розмістити у придатне середовище із об'ємом 100мкл/лунка. Планшети можна інкубувати чотири години перед додаванням тестових сполук. На придонній частині 96-луночної планшети клітини можна оброблювати зростаючими концентраціями антинеопластичного агента. У верхній частині планшети, клітини можна оброблювати зростаючими концентраціями антинеопластичного агента у комбінації з

фіксованою концентрацією тестової сполуки. Клітини можна інкубувати при 37°C (5% CO₂) чотири-шість днів (в залежності від виду клітин). Наприкінці інкубування тетразолний компонент можна додати до кінцевої концентрації 0,2мг/мл, і клітини можна інкубувати 4 години при 37°C. Після центрифугування планшет і видалення середовища, абсорбцію формазану (розчиненого в диметилсульфоксиді) можна виміряти при 540нм.

Антинеопластичні агенти можуть включати цисплатин, гідроксисечовину, гемцитибін, карбоплатин, 7-етил-10-гідроксиамптотецин (SN-38), і цитозин р-D-арабінозид. Раковими клітинами можуть бути наступні:

Клітинна лінія	Вид раку
CA-46	Лімфома (людини)
HT-29	Товстої кишки (людини)
Colo205	Товстої кишки (людини)
MV522	Легень (людини)
SW620	Товстої кишки (людини)
L1210	Лейкемія (мишача)
PANC-1	Підшлункової залози (людини)
BXPC-3	Підшлункової залози (людини)
MCF-7	Грудей (людини)
HCT116	Товстої кишки (людини)
H23	Легень (людини)

Приклад 276: Пухлинні моделі in vivo

Для визначення здатності інгібіторів CHK-1 формули I сприяти зменшенню об'єму пухлини у комбінації з гемцитибіном у мишей, можна створити ксенотрансплантатні пухлинні моделі із застосуванням ліній клітин пухлини HT-29, MV522 або Colo205.

Мишей можна довільно розділити (12мишей/групу) на лікувальні групи і використовувати коли пухлина досягне об'єму 150-200мм³. Миші можуть пройти курс інтраперитоніальних ін'єкцій, що включали окремо носій, окремо гемцитибін, або гемцитибін у комбінації з тестовою сполукою формули I. Об'єм пухлини можна виміряти у проміжок часу у межах 2-25 днів. Контроль може полягати в і.п. ін'єкціях носія через відповідні проміжки часу. Паралельний контроль може полягати в і.п. ін'єкціях гемцитибіну окремо при 15мг/кг-240мг/кг через відповідні проміжки часу. Терапія може полягати в і.п. ін'єкціями гемцитибіну (5мг/кг-240мг/кг) через відповідні проміжки часу у комбінації з і.п. ін'єкціями тестової сполуки формули I (1мг/кг-100мг/кг) через відповідні проміжки часу. Наприкінці дослідження можна виміряти об'єм пухлини (мм³). Можна спостерігати збільшення затримки росту пухлини у мишей, яких лікували гемцитибіном у комбінації з тестової сполуки формули I у порівнянні з лікуванням гемцитибіном окремо.

Хоча винахід був ілюстрований з посиланнями на окремі і переважні втілення, фахівцю у галузі буде зрозуміло, що можливі зміни і модифікації при звичайному експериментуванні і застосуванні винаходу. Таким чином, винахід не обмежується

вищевикладеним описом, а лише доданою формулою винаходу і її еквівалентами.