



УКРАЇНА

(19) UA (11) 57037 (13) C2

(51) 7

C07D471/04, A61K31/435//C07D471/04, 22
1:00, 209:00)МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ 1Н-ПІРИДО[3,4-В]ІНДОЛ-4-КАРБОКСАМІДУ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ

1

2

(21) 99041847

(22) 03 10 1997

(24) 16 06 2003

(86) PCT/FR97/01750, 03 10 1997

(31) 96/12229

(32) 08 10 1996

(33) FR

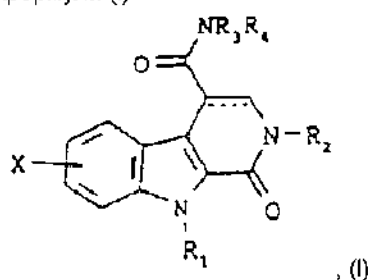
(46) 16 06 2003, Бюл. № 6, 2003 р

(72) Еванно Яннік, FR, Севрен Мірей, BE, Малуа-
зель Крістіан, FR, Легаллудек Одетт, FR, Жорж
Паскаль, BE

(73) САНОФІ-СЕНТЕЛЯБО, FR

(56) C HERDEIS et AL "Synthesis and serotonin-
receptor activity of substituted 1-oxo-1,2,3,4-
tetrahydro-beta-carbolines" ZEITSCHRIFT FUR
NATURFORSCHUNG, TEIL B ANORGANISCHE
CHEMIE, ORGANISCHE CHEMIE, vol. 42B, 1987,
pages 785-790

WO 96 08490 A, 21 03 1996

(57) 1 Похідні 1Н-піридо[3,4-в]індол-4-
карбоксаміду, як варіант, у формі чистого оптич-
ного ізомеру або суміші таких ізомерів, загальної
формули (I)

де

X - атом гідрогену або галогену або (C₁-C₃)алкіл,
(C₁-C₃)алкоксил, трифлуорметил або фенілметок-
сил,R₁ - атом гідрогену або (C₁-C₃)алкіл, циклопропіл
або фенілметил,R₂ - (C₁-C₃)алкільна група, як варіант, заміщена
метоксильною групою, або феніл(C₁-C₃)алкільна

група, як варіант, заміщена у фенільному кільці
атомом галогену, або метильною або метоксиль-
ною групою, або циклогексилметильною групою,
або тінілметильна група, або піридинілметильна
група, або фенільна група, як варіант, заміщена
одним або більше атомами галогену, або (C₁-
C₃)алкільною або (C₁-C₃)алкоксильною групою,
або піридинільна група, або 5-метил-1,2-
оксазолільна група, або 5-метил-1,3,4-
тіадіазолільна група, або нафтильна група,
R₃, R₄ - незалежно один від одного атом гідрогену,
(C₁-C₃)алкільна група, 2-метоксильна група,
гідроксі(C₂-C₄)алкільна група, карбоксі(C₁-
C₃)алкільна група, (C₁-C₃)алкоксикарбоніл(C₁-
C₃)алкільна група, або феніл(C₁-C₃)алкільна група,
або разом з атомом азоту, з яким вони з'єднані,
утворюють піролідинільну групу, як варіант, замі-
щену гідроксильною, етоксильною, метоксикарбо-
нільною або метоксиметильною групою, або піпе-
ридинільну групу, або морфолінільну групу, або 4-
метилпіперазинільну групу, або азетидинільну
групу, або тіазолідинільну групу, причому зв'язок
між атомами карбону у 3-й та 4-й позиціях простий
або подвійний

2 Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що у за-
гальній формулі (I) X знаходиться у 6-й позиції і є
атомом фтору

3 Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що R₁ -
метильна група

4 Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що R₂ -
фенільна група

5 Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що R₃ -
метильна група, а R₄ - етильна група

6 Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що R₃ та
R₄ разом з атомом азоту, з яким вони з'єднані,
утворюють піролідинільне кільце

7 Фармацевтична композиція, що містить актив-
ний компонент та наповнювач, яка відрізняється
тим, що як активний компонент вона містить спо-
луку за одним з пп. 1-6

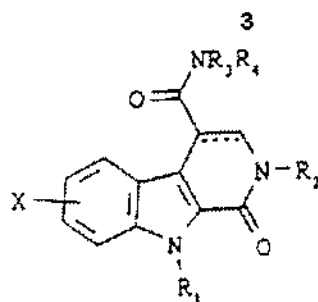
Винахід стосується похідних 1Н-піридо[3,4-
в]індол-4-карбоксаміду, їх виготовлення та засто-

сування у терапії. Сполука згідно з винаходом має
загальну формулу (I)

(13) C2

(11) 57037

(19) UA



у якій

X - атом гідрогену або галогену, або (C₁-C₃)алкіл, (C₁-C₃)алкоксил, трифлуорметил або фенілметоксил,

R₁ - атом гідрогену або (C₁-C₃)алкіл, циклопропіл або фенілметил,

R₂ - (C₁-C₃)алкільна група, як варіант, заміщена метоксильною групою, або феніл(C₁-C₃)алкільна група, як варіант, заміщена у фенольному кільці атомом галогену, або метильною або метоксильною групою, або циклогексилметильною групою, або тієнілметильна група, або піридинілметильна група, або фенільна група, як варіант, заміщена одним або більше атомами галогену, або (C₁-C₃)алкільною або (C₁-C₃)алкоксильною групою, або піридинільна група, або 5-метил-1,2-оксазолільна група, або 5-метил-1,3,4-тіадіазолільна група, або нафтильна група,

R₃, R₄ - незалежно один від одного атом гідрогену, (C₁-C₃)алкільна група, 2-метоксєтильна група, гідрокси(C₂-C₄)алкільна група, карбокси(C₁-C₃)алкільна група, (C₁-C₃)алкоксикарбоніл(C₁-C₃)алкільна група, або феніл(C₁-C₃)алкільна група, або разом з атомом азоту, з яким вони з'єднані, утворюють піролідинільну групу, як варіант, заміщену гідроксильною, етоксильною, метоксикарбонильною або метоксиметильною групою, або піперидинільну групу, або морфолінільну групу, або 4-метилпіперазинільну групу, або азетидинільну групу, або тіазолідинільну групу, причому зв'язок

між атомами карбону у 3-й та 4-й позиціях простий або подвійний

Запевно від виду цього зв'язку сполука згідно з винаходом може існувати у формі оптично чистого ізомеру або у формі суміші таких ізомерів

Бажаними сполуками загальної формули (I) є такі, у яких X знаходиться у 6-й позиції і є атомом флуору, R₁ - метильна група, R₂ - фенільна група, R₃ - метильна група, а R₄ - етильна група, або R₃ та R₄ разом з атомом азоту, з яким вони з'єднані, утворюють піролідинільне кільце

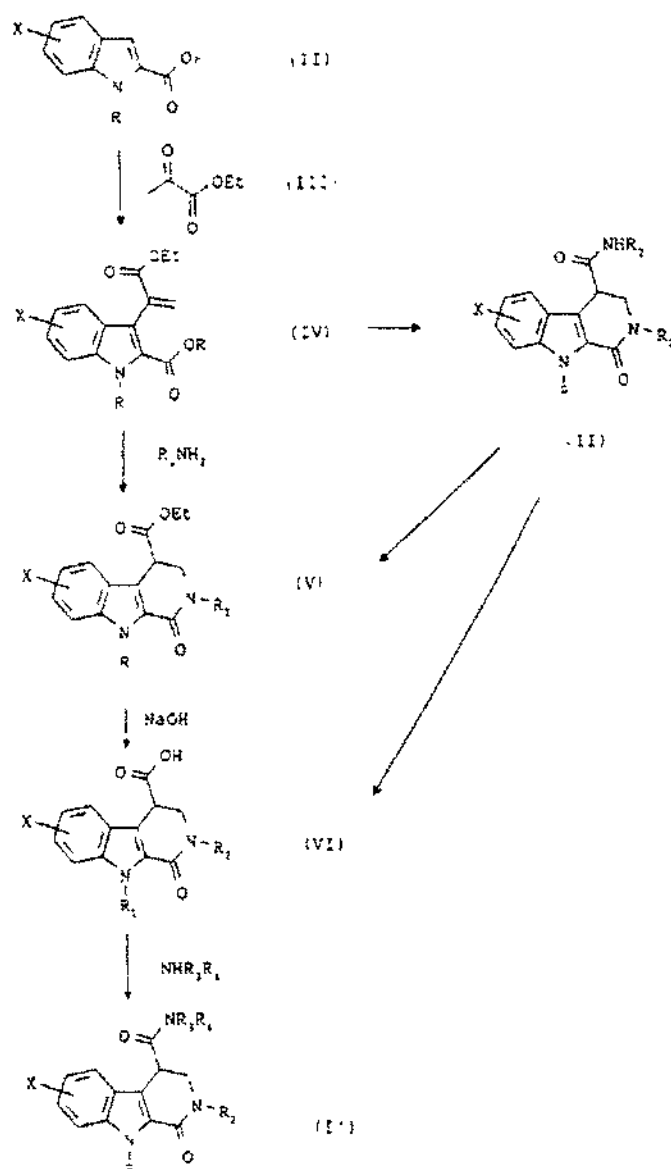
Сполуки загальної формули (I) можна приготувати способами, ілюстрованими подальшими схемами

Згідно з схемою 1 вихідна сполука має формулу (II), у якій X та R, визначено вище, якщо R, - водень, то за бажанням можна алкілюванням одержати сполуку загальної формули (II), у якій R₁ - (C₁-C₃)алкільна група. Сполуку загальної формули (II) уводять у реакцію з етипіруватом формули (III) у кислотному середовищі, наприклад, у присутності газоподібного гідрогенхлориду у етанолі або у присутності сірчаної кислоти або етерату трифлуориду бору в оцтовій кислоті при температурі від кімнатної до температури зворотного холодильника, що дає дієстер загальної формули (IV)

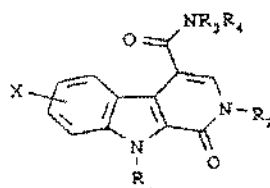
Останній при температурі зворотного холодильника обробляють у етанолі аміном загальної формули R₂NH₂, де R₂ визначено вище. Одержаний естер загальної формули (V) перетворюють у відповідну кислоту загальної формули (IV) гідролізом у лужному середовищі

Після цього кислоту перетворюють у первинний, вторинний або третинний амід загальної формули (I') реакцією з аміном загальної формули HNR₃R₄, де R₃ та R₄ визначено вище, через імідазолід, одержаний реакцією з N,N'-карбонілдіімідазолом або через хлорангідрид

Схема 1



У одержаній таким чином сполуці загальної формули (I') зв'язок між позиціями 3, 4 є простим. Якщо бажано приготувати сполуку, у якій цей зв'язок є подвійним, сполуку загальної формули (I') окиснюють 2,3-дихлор-5,6-диціанциклогекса-3,5-дієн-1,2-діоном або 3,4,5,6-тетрахлорциклогекса-3,5-дієн-1,2-діоном у розчиннику, наприклад, толуолі або дихлорметані при температурі від кімнатної до температури зворотного холодильника, що дає відповідну сполуку з подвійним зв'язком між позиціями 3, 4 загальної формули (I')



Нарешті, за бажанням з рацематів можна приготувати енантіомери будь-яким відомим способом, наприклад, уводячи кислоту загальної формули (VI) у реакцію з оптично чистим хіральним аміном, наприклад, α -метилбензиламіном, а діастереоізомери можна відокремити фракційним кристалізуванням, одержуючи оптично чисту кислоту і потім естери і амід, що є похідними від неї. Оптично чисту кислоту загальної формули (VI) можна увести у реакцію з'єднання будь-яким відомим способом, наприклад, використовуючи гексафторфосфат (бензотриазол-1-ілокси)трис(піролідін-1-іл)фосфонію.

Якщо R_2 - ароматичне кільце, можна за бажанням перетворити діестер (IV) у амід (VII) підігріванням реакційної суміші при температурі 100-200°C у інертному розчиннику або без нього, наприклад, під зворотним холодильником у відповід-

ному аміні загальної формули R_2NH_2 . Після цього можна перетворити сполуку загальної формули (VII) у естер загальної формули (V) під зворотним холодильником у етанолі, у кислотному середовищі, наприклад, у присутності концентрованої соляної кислоти, або у кислоту загальної формули (VI) гідролізом у лужному середовищі.

Вихідні сполуки загальної формули (II), головним чином, з $R_1 = H$ описано у літературі, а первинні формули (III) є у продажу.

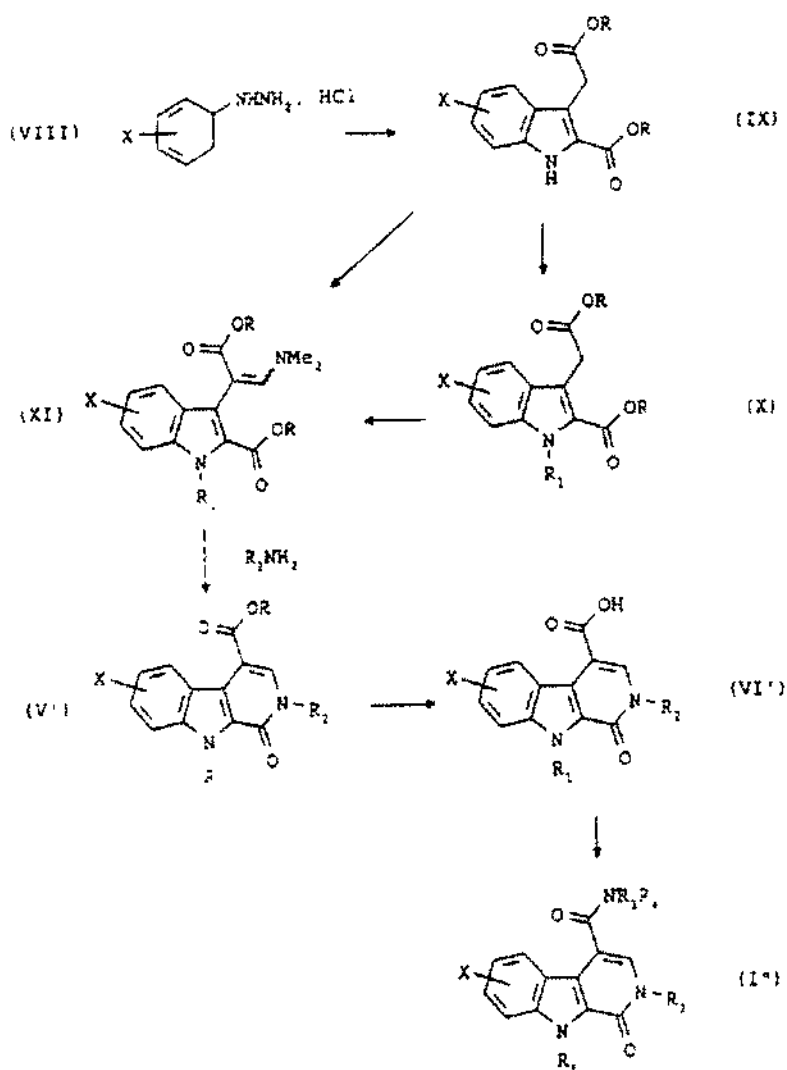
Згідно з схемою 2 вихідна сполука має загальну формулу (VIII), де X визначено вище. Цю сполуку вводять у реакцію з 2-кетоглютаровою кислотою і потім обробляють у кислотно-спиртовому середовищі, наприклад, у етанолі насиченому газоподібним гідрогенхлоридом під зворотним холодильником, що дає діестер загальної формули (IX), де R - (C_1-C_3) алкіл. За бажанням цю сполуку можна алкілювати і одержати сполуку загальної формули (X), де $R_1 - (C_1-C_3)$ алкіл, яку потім у протонному

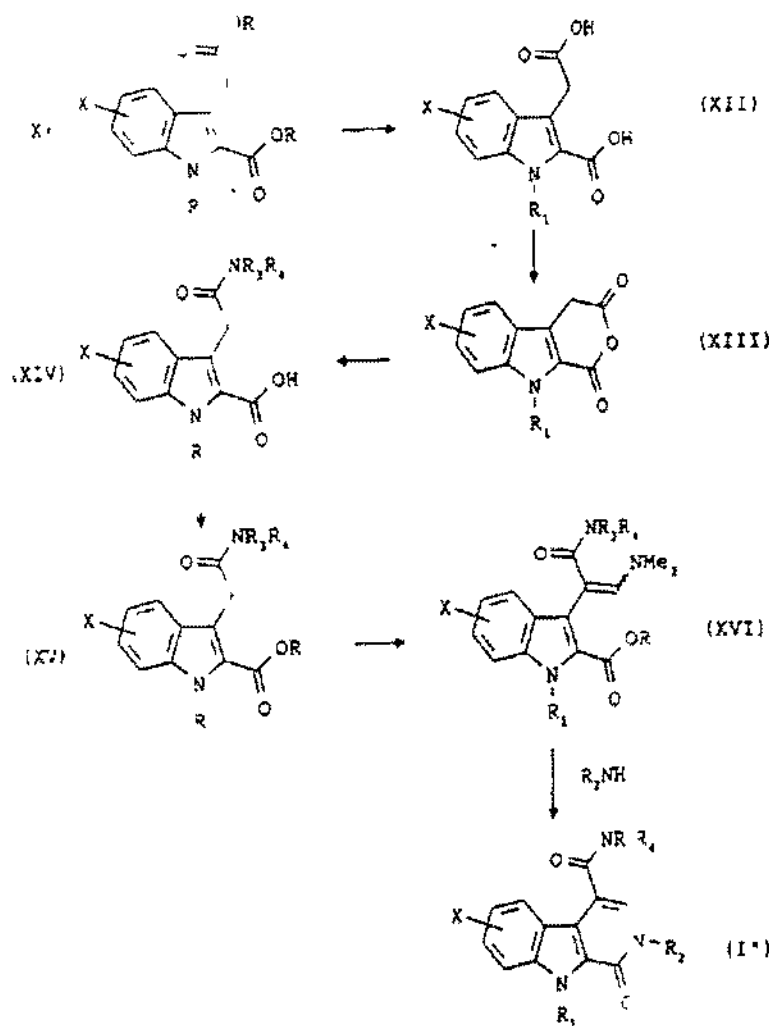
розчиннику, наприклад, N,N'-ДМФ у присутності диметилацетату ДМАП під зворотним холодильником перетворюють у сполуку загальної формули (XI). За бажанням сполуку загальної формули (IX) може бути безпосередньо перетворена у сполуку загальної формули (XI), де R_1 - метильна група, за умов, описаних вище.

Сполуку загальної формули (XI) потім обробляють аміном загальної формули R_2NH_2 , де R_2 визначено вище, у протонному розчиннику, наприклад, N,N'-ДМФ, у присутності кислоти, наприклад, 4-метилбензолсульфонової, під зворотним холодильником, і одержують естер загальної формули (V'), який потім перетворюють у відповідну кислоту загальної формули (VI') гідролізом у лужному середовищі.

Нарешті, цю кислоту перетворюють у первинний, вторинний або третинний амід загальної формули (I'') через імідазолід, отриманий реакцією з N,N'-карбонілдіімідазом або через хлорангідрид

Схема 2





Вихідні (VII) є у продажу Деякі сполуки загальних формул (IX) та (X) описано у літературі

Згідно зі схемою 3 вихідною сполукою є діестер загальної формули (X), описаний при розгляді схеми 2 Цей діестер гідролізують у кислотному середовищі, щоб одержати двоосновну кислоту загальної формули (XII), яку перетворюють у ангідрид, використовуючи, наприклад, ацетилхлорид при температурі зворотного холодильника, одержуючи сполуку загальної формули (XIII) Цю останню реакцією з аміном загальної формули HNR_3R_4 , де R_3 та R_4 визначено вище, у хлорованому розчиннику, наприклад, ДХМ, перетворюють у сполуку загальної формули (XIV), яку перетворюють у естер загальної формули (XIV), а останній перетворюють у естер загальної формули (XV), який потім обробляють у протонному розчиннику, наприклад, $\text{N,N}'$ -ДМФ у присутності диметилацеталю ДМФ при температурі зворотного холодильника і одержують сполуку загальної формули (XVI) Останню, нарешті, вводять у реакцію з аміном загальної формули R_2NH_2 , де R_2 визначено вище, як варіант, у протонному розчиннику, наприклад, $\text{N,N}'$ -ДМФ у присутності кислоти, наприклад, 4-метилбензолсульфонової, під зворотним холо-

дильником, і одержують сполуку загальної формули (I*)

За бажанням вторинний амід загальної формули (I*), де R_3 або R_4 - водень, можна перетворити у третинний амід алкілюванням, відомим фахівцям, з використанням такого алкілюючого агента, як алкілгалоген Подібним чином сполуку загальної формули (I') або (I''), де R_1 - атом гідрогену, можна перетворити у сполуку, у формулі якої R_1 - алкільна група, реакцією алкілювання відомого типу Сполуки з структурою, подібною до структури сполуки згідно з винаходом, описано у CA 83(13) 114712c, CA 94(9) 64698g і CA 96(9) 68779y

Деякі сполуки загальних формул (XII), (XIII), (XIV) та (XV) описано у літературі Сполуку загальної формули (I), де R_3 і/або R_4 - гідрокси(C_2 - C_4)алкільна група, можна приготувати, вводючи у реакцію з відповідною кислотою загальної формули (VI) або (VI') з спиртом, захищеним звичайною захисною групою з подальшим зняттям захисту

Сполуку загальної формули (I), де R_3 і/або R_4 - карбокси(C_2 - C_4)алкільна група, можна приготувати гідролізом відповідного естеру Сполуку загальної формули (I), де X - фенілметоксигрупа можна, як відомо фахівцям, приготувати у дві стадії з сполу-

ки загальної формули (I), де X - метоксигрупа

Далі наведено приклади, що детально ілюструють приготування деяких сполук згідно з винаходом. Мікроаналізи на елементи, ІЧ та ЯМР спектри підтверджують структуру одержаних сполук

Номери у лапках після назв сполук відповідають номерам у таблиці, наведеній нижче

Приклад 1 (Сполука №20)

(±)-6-флуор-N,N,9-триметил-1-оксо-2-(фенілметил)-2,3,4,9-тетрагідро-1H-пиридо[3,4-b]індол-4-карбоксамід

1.1 Етил[5-флуор-1-метил-1H-індол-2-карбоксилат]

1.1.1 Етил [5-флуор-1H-індол-2-карбоксилат] 150г (0,92 моль) гідрохлориду 4-флуорфенілгідазину при охолодженні додали до виготовленого розчину 23г (1 моль) натрію в 1,5л метанолу і суміш при кімнатній температурі перемішували протягом 30 хвилин. Розчин концентрували під зниженим тиском, залишок перенесли в дихлорметан (ДХМ) і відфільтровували хлорид натрію. Розчинник випарювали під зниженим тиском, залишок розчиняли в 830мл етанолу з вмістом 4,4мл оцтової кислоти та 102мл (0,91 моль) етилпірвату і суміш гріли під зворотним холодильником протягом 2 годин, концентрували під зниженим тиском, до залишку додавали етилацетат, промивали розчин водою, та випарювали розчинник під зниженим тиском. Отримали 181,6г гідрозону 214г (1,12 моль) моногідрату 4-метил бензолсульфонової кислоти у 2,5л толуолу дегідрували нагріванням суміші протягом 2 годин під зворотним холодильником в апараті Дина-Старка 181,6г (0,83 моль) отриманого гідрозону додали при охолодженні і суміш гріли під зворотним холодильником протягом 3 годин, охолоджували, додавали етилацетат та воду, відділяли та сушили органічну фазу та випарювали розчинник під зниженим тиском. Залишок перекристалізовували з пропан-2-олу і маточник очищали хроматографією на колонці з силкагелем, елюючи дихлорметаном. Отримали 144г (0,7 моль) продукту, який використали в наступній стадії

1.1.2 Етил [5-флуор-1-метил-1H-індол-2-карбоксилат]

11,7г (0,39 моль) гідриду натрію як 80% суспензію в маслі промили петролейним етером і додали 62,1г (0,3 моль) етил [5-флуор-1H-індол-2-карбоксилату] у 600мл диметилформаміду, перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин і додавали 24,3мл (0,39 моль) метиліодиду у 50мл диметилформаміду, перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин і вливали в льодяну воду, потім екстрагували етилацетатом, органічну фазу промивали та сушили сульфатом натрію і випарювали розчинник під зниженим тиском, отримавши 62,5г (0,28 моль) твердого продукту, який використали в наступній стадії

1.2 Етил[2-(етоксикарбоніл)-5-флуор-1-метил-α-метилєн-1H-індол-3-ацетат]

Розчин 10,5г (48 ммоль) етил[5-флуор-1-метил-1H-індол-2-карбоксилату], 18г (155 ммоль) етилпірвату та 7,8мл концентрованої сульфатної кислоти в 100мл оцтової кислоти перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 годин. Суміш концентрували під зниженим тиском, гідролізували

льодяною водою, водним аміаком довели рН до лужного і екстрагували дихлорметаном. Органічну фазу промивали та сушили сульфатом натрію і випарювали розчинник під зниженим тиском, залишок перекристалізовували з суміші пентану та діетилового етеру, отримавши 13г (42 ммоль) твердого продукту з т.пл. 86-88°C

1.3 Етил[(±)-6-флуор-9-метил-1-оксо-2-(фенілметил)-2,3,4,9-тетрагідро-1H-пиридо[3,4-b]індол-4-карбоксилат]

Розчин 7г (23 ммоль) етил[2-(етоксикарбоніл)-5-флуор-1-метил-α-метилєн-1H-індол-3-ацетату] та 15мл (140 ммоль) бензиламіну в 200мл етанолу гріли під зворотним холодильником протягом 8 годин, випарювали розчинник під зниженим тиском і до залишку додавали дихлорметан та 1H-гідрохлоридну кислоту. Органічну фазу промивали водою та сушили сульфатом натрію і випарювали розчинник під зниженим тиском, а залишок очищали хроматографією на колонці з силкагелем, елюючи сумішшю дихлорметану та етилацетату. Отримали 7г (18 ммоль) твердого продукту, який використали в наступній стадії

1.4 (±)-6-флуор-9-метил-1-оксо-2-(фенілметил)-2,3,4,9-тетрагідро-1H-пиридо[3,4-b]індол-4-карбонова кислота

6г (16 ммоль) етил[(±)-6-флуор-9-метил-1-оксо-2-(фенілметил)-2,3,4,9-тетрагідро-1H-пиридо[3,4-b]індол-4-карбоксилату] гідролізували 2,5 г гідроксиду натрію в суміші води та етанолу, суміш концентрували під зниженим тиском, додавали воду та оцтову кислоту, екстрагували етилацетатом, органічну фазу промивали водою та сушили сульфатом натрію і випарювали розчинник під зниженим тиском. Отримали 7г (18 ммоль) твердого продукту з т.пл. 264-265°C, який використали в наступній стадії

1.5 (±)-6-флуор-N,N,9-триметил-1-оксо-2-(фенілметил)-2,3,4,9-тетрагідро-1H-пиридо[3,4-b]індол-4-карбоксамід

Розчин 4г (11 ммоль) (±)-6-флуор-N,N,9-триметил-1-оксо-2-(фенілметил)-2,3,4,9-тетрагідро-1H-пиридо[3,4-b]індол-4-карбонової кислоти та 2,2г (30 ммоль) 1,1'-карбонілдіімідазолу в 200мл тетрагідрофурану гріли протягом 2 годин при 40°C, потім охолоджували, додавали великий надлишок зрідженого диметиламіну і перемішували протягом кількох годин

Випарювали розчинник під зниженим тиском, до залишку додавали дихлорметан та воду, органічну фазу відділяли, промивали водою та сушили сульфатом натрію, випарювали розчинник під зниженим тиском і залишок очищали хроматографією на колонці з силкагелем, елюючи сумішшю дихлорметану та метанолу. Продукт перекристалізовували з етилацетату, отримавши 1,2г (3 ммоль) продукту з т.пл. 185-186°C

Приклад 2 (Сполука №59)

(±)-6-флуор-N,N,9-триметил-1-оксо-2-(фенілметил)-2,9-дигідро-1H-пиридо[3,4-b]індол-4-карбоксамід

Розчин 2г (5 ммоль) (±)-6-флуор-9-метил-1-оксо-2-(фенілметил)-2,3,4,9-тетрагідро-1H-пиридо[3,4-b]індол-4-карбоксаміду та 1,6г (7 ммоль) 2,3-дихлор-5,6-диціано-1,4-бензохінону в 250мл дихлорметану перемішували протягом 1 години

Органічну фазу промивали та сушили сульфатом натрію, а залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи сумішшю дихлорметану та етилацетату. Продукт перекристалізовували з діетилового етеру, отримавши 1г (2,6ммоль) продукту з т пл 192-193°C

Приклад 3 (Сполука №36)

6-хлор-2-(2-метоксietил)-N,N,9-триметил-1-оксо-2,3,4,9-тетрагідро-1H-пiридо[3,4-b]індоп-4-карбоксамід

3 1 Етил[5-хлор-1-метил- 1H-індоп-2-карбоксилат]

Виготовили способом з прикладу 1 1 2 з 8,95г (40ммоль) етил[5-хлор-1H-індоп-2-карбоксилату], 1,6г (52ммоль) пiриду натрію як 80% суспензії в маслі та 11,35г (80ммоль) метиліодиду, отримавши 9,5г (40ммоль) твердого продукту, який

3 2 Етил[5-хлор-2-(етоксикарбоніл)-1-метил- α -метилен-1H-індоп-3-ацетат]

Насичений гідрохлоридом розчин 9,5г (40ммоль) етил[5-хлор-1-метил- 1H-індоп-2-карбоксилату] та 8,8мл (80ммоль) етилпіривату гріли під зворотним холодильником протягом 4 годин, випарювали розчинник під зниженим тиском, до залишку додавали етилацетат, промивали до нейтральної реакції, органічну фазу сушили сульфатом натрію і випарювали розчинник під зниженим тиском. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи дихлорметаном і отримавши 9,6г (32ммоль) твердого продукту, який використали в наступній стадії

3 3 Етил[(\pm)-6-хлор-2-(2-метоксietил)-9-метил-1-оксо-2,3,4,9-тетрагідро-1H-пiридо[3,4-b]індоп-4-карбоксилат]

Розчин 9,5г (31ммоль) етил[5-хлор-2-(етоксикарбоніл)-1-метил- α -метилен-1H-індоп-3-ацетату] та 8,1г (93ммоль) 2-метоксietиламіну в 20мл етанолу гріли під зворотним холодильником протягом 3 годин, випарювали розчинник під зниженим тиском і до залишку додавали етилацетат, який промивали водою та сушили сульфатом натрію. Отримали 9,7г (27ммоль) твердого продукту, який використали в наступній стадії

3 4 (\pm)-6-хлор-2-(2-метоксietил)-9-метил-1-оксо-2,3,4,9-тетрагідро-1H-пiридо[3,4-b]індоп-4-карбонова кислота

9,6г (26ммоль) етил[(\pm)-6-хлор-2-(2-метоксietил)-9-метил-1-оксо-2,3,4,9-тетрагідро-1H-пiридо[3,4-b]індоп-4-карбоксилату] гідролізували 3,1г (80ммоль) гідроксиду натрію в суміші 50мл води та 260мл етанолу, суміш концентрували під зниженим тиском, до залишку додавали воду та водну фазу промивали підкислювали до pH=1 концентрованою гідрохлоридною кислотою і екстрагували етилацетатом, органічну фазу промивали водою та сушили сульфатом натрію і випарювали розчинник під зниженим тиском. Отримали 8,3г (26ммоль) твердого продукту, який використали в наступній стадії

3 5 (\pm)-8-хлор-2-(2-метошетил)-N,N,9-триметил-1-оксо-2,3,4,9-тетрагідро-1H-пiридо[3,4-b]індоп-4-карбоксамід

Виготовили способом з прикладу 1 5 з 8,3г (26ммоль) (\pm)-6-хлор-2-(2-метоксietил)-9-метил-1-оксо-2,3,4,9-тетрагідро-1H-пiридо[3,4-b]індоп-4-карбонової кислоти та диметиламіну, виділивши

8,6г продукту, який перекристалізовували з пропан-2-олу, отримавши 6,9г (19ммоль) продукту з т пл 217-218°C

Приклад 4 (Сполука №77)

(+)-6-флуор-N,N,9-триметил-1-оксо-2-(фенілметил)-2,3,4,9-тетрагідро-1H-пiридо[3,4-b]індоп-4-карбоксамід

4 1 (+)-6-флуор-9-метил-1-оксо-2-(фенілметил)-2,3,4,9-тетрагідро-1H-пiридо[3,4-b]індоп-4-карбонова кислота

Розчин 20,5 г (58 ммоль) (\pm)-6-флуор-9-метил-1-оксо-2-(фенілметил)-2,3,4,9-тетрагідро-Ш-пiридо[3,4-b]індоп-4-карбонової кислоти та 7,5мл (58ммоль) (R)-(+)- α -метилбензиламіну в 1000мл метанолу перемішували, потім концентрували під зниженим тиском, додавали 50мл етилацетату та 400мл діетилового етеру, відділяли осад фільтруванням і тричі перекристалізовували з пропан-2-олу 7,3г (15ммоль) діастереоізомерної солі виділяли і розчиняли в 100мл метанолу, додавали 16мл 1N гідрохлоридної кислоти та 200мл води, відділяли осад фільтруванням і сушили при кімнатній температурі під зниженим тиском. Отримали 5,1г (15ммоль) правообертаючої кислоти з т пл 264-265°C

$[\alpha]_D^{20} = 41,6$ (с = 0,5, CH₃OH) ϵ >99% (ВЕРХ)

4 2 (+)-6-флуор-N,N,9-триметил-1-оксо-2-(фенілметил)-2,3,4,9-тетрагідро-1H-пiридо[3,4-b]індоп-4-карбоксамід

Розчин 0,5г (1,3ммоль) (+)-6-флуор-N,N,9-триметил-1-оксо-2-(фенілметил)-2,3,4,9-тетрагідро-1H-пiридо[3,4-b]індоп-4-карбонової кислоти, 0,11г (1,3ммоль) гідрохлориду диметиламіну попередньо сушили під зниженим тиском, а 0,68г (13ммоль) гексафлуорфосфату (бензотріазол-1-ілокси)трис(піропідіно)фосфонію в 10мл дихлорметану, пропущеного попередньо через колонку з оксидом алюмінію, охолоджували до -30°C, і краплями додавали розчин 0,68мл (3,9ммоль) N,N-ди(1-метилетил)етиламіну в 5мл дихлорметану. Суміш перемішували протягом 6 годин при температурі -30 - -20°C і гідролізували 10мл 5% розчину гідросульфату калію, екстрагували дихлорметаном, органічну фазу промивали та сушили і випарювали розчинник під зниженим тиском, а залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи сумішшю дихлорметану та етилацетату. Отриманий продукт

перекристалізовували з пропанолу-2, отримавши 0,37г (1ммоль) правообертаючого аміду з т пл 199-202°C

$[\alpha]_D^{20} = +6,3$ (с = 1, CHCl₃) ϵ >94% (ВЕРХ)

Приклад 5 (Сполука №76)

(-)-6-флуор-N,N,9-триметил-1-оксо-2-(фенілметил)-2,3,4,9-тетрагідро-1H-пiридо[3,4-b]індоп-4-карбоксамід

5 1 (-)-6-флуор-9-метил-1-оксо-2-(фенілметил)-2,3,4,9-тетрагідро-1H-пiридо[3,4-b]індоп-4-карбонова кислота

Маточник від отримання діастереоізомерної солі з прикладу 4 1 випарювали під зниженим тиском, додавали воду та концентровану гідрохлоридну кислоту і осад відфільтровували та сушили під зниженим тиском при кімнатній температурі, отримавши 13,6г (38ммоль) забрудненої правообертаючої кислоти, до якої додавали 250мл метанолу та

4,97мл (38ммоль) (S)-(-)- α -метилбензиламіну, перемішували, потім концентрували під зниженим тиском, відділяли осад фільтруванням і тричі перекристалізовували з пропан-2-олу. Отримали 7г (15ммоль) діастереоізомерної солі, яку розчиняли в мінімальній кількості метанолу, додавали 15мл 1Н гідрохлоридної кислоти та подвоїли об'єм розчину водою, відділили осад фільтруванням, промили водою і сушили при кімнатній температурі під зниженим тиском. Отримали 5г (14ммоль) лівообертаючої кислоти з т пл 264-269°C

$[\alpha]_D^{20} = -42,2$ (с - 0,5, CH₃OH) ϵ ч >99% (ВЕРХ)

5 2 (-)-6-флуор-N,N,9-триметил-1-оксо-2-(фенілметил)-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-пиридо[3,4-*b*]індоп-4-карбоксамід

Виготовили способом з прикладу 4,2 з (-)-6-флуор-N,N,9-триметил-1-оксо-2-(фенілметил)-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-пиридо[3,4-*b*]індоп-4-карбонової кислоти та диметиламіну, отримавши після фінальної перекристалізації 0,3г (0,8ммоль) лівообертаючого аміду з т пл 204-205°C

$[\alpha]_D^{20} = -7,5$ (с = 1, CHCl₃) ϵ ч >98% (ВЕРХ)

Приклад 6 (Сполука №101)

6-флуор-N,N,9-триметил-1-оксо-2-феніл-2,9-дигідро-1Н-пиридо[3,4-*b*]індоп-4-карбоксамід

6 1 Етил[2-(етоксикарбоніл)-5-флуор- α -метилен-1Н-індоп-3-ацетат]

Розчин 37,2г (180ммоль) етил[5-флуор-1Н-індоп-2-карбоксилату], 25,8г (222ммоль) етилпірувату та 31мл концентрованої сульфатної кислоти в 400мл оцтової кислоти перемішували 20 годин. Розчинник випарювали під зниженим тиском, до залишку додали воду та етилацетат, органічну фазу відділяли, промивали розбавленим розчином аміаку, а далі насиченим водним розчином хлориду натрію та сушили сульфатом натрію і випарювали розчинник під зниженим тиском, отримавши 37,1г (122ммоль) твердого продукту, який використовували в наступній стадії

6 2 6-флуор-1-оксо-2-феніл-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-пиридо[3,4-*b*]індоп-4-карбонова кислота

Суміш 25г (82ммоль) етил[2-(етоксикарбоніл)-5-флуор- α -метилен-1Н-індоп-3-ацетату] та 31,8г (342ммоль) аніліну гріли під зворотним холодильником протягом 17 годин, додавали розбавлену гідрохлоридну кислоту та етилацетат. Органічну фазу промивали водою та сушили сульфатом натрію і випарювали розчинник під зниженим тиском, отримавши 30г залишку, який гідролізували розчином 43мл 30% гідроксиду натрію в 400мл етанолу під зворотним холодильником протягом 1 години, суміш концентрували під зниженим тиском, додавали воду, промивали етилацетатом та дихлорметаном, водну фазу підкислювали концентрованою гідрохлоридною кислотою, осад відфільтровували та сушили під зниженим тиском. Отримали 18,5 г (57 ммоль) твердого продукту, який використали в наступній стадії

6 3 6-флуор-N,N,9-триметил-1-оксо-2-феніл-2,9-дигідро-1Н-пиридо[3,4-*b*]індоп-4-карбоксамід

5г (15ммоль) 6-флуор-1-оксо-2-феніл-N,N,9-триметил-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-пиридо[3,4-*b*]індоп-4-карбонової кислоти в 40мл тіонілхлориду гріли під зворотним холодильником протягом 1 години, випарювали розчинник під зниженим тиском, додавали до залишку дихлорметан і великий надли-

шок зрідженого диметиламіну і перемішували протягом кількох годин, додавали воду і осад відфільтровували та сушили під зниженим тиском. Отримали 3,4г (9ммоль) сполуки, 2,5г якої розчинили в 50мл диметилсульфоксиду і додали 0,6г порошку гідроксиду калію та 1,2мл іодметану, суміш перемішували при 50°C протягом 5 годин і протягом 20 годин при кімнатній температурі

Додавали розбавлену гідрохлоридну кислоту та екстрагували етилацетатом, органічну фазу сушили сульфатом натрію, випарювали розчинник під зниженим тиском і залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елююючи сумішшю етилацетату та циклогексану, отримавши 2,2г суміші з вмістом 6-флуор-N,N,9-триметил-1-оксо-2-феніл-2,9-дигідро-1Н-пиридо[3,4-*b*]індоп-4-карбоксаміду та 6-флуор-N,N,9-триметил-1-оксо-2-феніл-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-пиридо[3,4-*b*]індоп-4-карбоксаміду

Цю суміш перемішували з 1г 2,3-дихлор-5,6-диціано-1,4-бензохінону протягом 20 годин і промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію, органічну фазу відділяли і сушили сульфатом натрію, випарювали розчинник під зниженим тиском і залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи сумішшю етилацетату та циклогексану, і продукт перекристалізовували з етилацетату, отримавши 0,5г (1,5ммоль) сполуки з т пл 195-197°C

Приклад 7 (Сполука №97)

N,N,9-триметил-1-оксо-2-феніл-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-пиридо[3,4-*b*]індоп-4-карбоксамід

7 1 Етил[2-(етоксикарбоніл)- α -метилен-1Н-індоп-3-ацетат]

Насичений гідрохлоридом розчин 39,1г (207ммоль) етил[1Н-індоп-2-карбоксилату] та 45,3мл (410ммоль) етилпірувату витримували при приблизно 60°C протягом 3 годин, концентрували під зниженим тиском, до залишку додавали діетиловий етер, промивали органічну фазу водою, сушили сульфатом натрію і випарювали розчинник під зниженим тиском. Залишок перекристалізовували з циклогексану, отримавши 45,4г (158ммоль) твердого продукту, який використали в наступній стадії

7 2 1-оксо-N,2-дифеніл-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-пиридо[3,4-*b*]індоп-4-карбоксамід

Суміш 32г (111ммоль) етил[2-(етоксикарбоніл)-метилен-1Н-індоп-3-ацетату] та 47,5г (511ммоль) аніліну гріли під зворотним холодильником протягом 13 годин, і додавали дихлорметан. Органічну фазу промивали 1Н гідрохлоридною кислотою та сушили сульфатом натрію і випарювали розчинник під зниженим тиском, отримавши 38,8г брудного продукту, який використали в наступній стадії

7 3 Етил[1-оксо-2-феніл-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-пиридо[3,4-*b*]індоп-4-карбоксилат]

38,8г брудного 1-оксо-N,2-дифеніл-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-пиридо[3,4-*b*]індоп-4-карбоксилату в суміші етанолу, води та 37% гідрохлоридної кислоти гріли під зворотним холодильником протягом 8 годин, нейтралізували концентрованим гідроксидом натрію та екстрагували етилацетатом, випарювали розчинник під зниженим тиском, залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи сумішшю етилацетату та дихлор-

метану, отримавши 22,6г (68ммоль) продукту, який використали в наступній стадії

7 4 1 -оксо-2-феніл-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-піридо[3,4-б]індол-4-карбоксамід

22,6г (68ммоль) етил[1-оксо-2-феніл-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-піридо[3,4-б]індол-4-карбоксилату] в 30мл тіонілхлориду гріли під зворотним холодильником протягом 4 годин, випарювали розчинник під зниженим тиском, додавали до залишку дихлорметан і великий надлишок зрідженого диметиламіну і перемішували протягом кількох годин, випарювали розчинник під зниженим тиском, додавали воду та етилацетат і осад відфільтровували та сушили під зниженим тиском. Отримали 8,2г брудного продукту, який використали в наступній стадії

7 5 N,N,9-триметил-1-оксо-2-феніл-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-піридо[3,4-б]індол-4-карбоксамід

Суміш 1,3г (23ммоль) порошку гідроксиду калію та 6г брудного 1-оксо-2-феніл-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-піридо[3,4-б]індол-4-карбоксаміду в 60мл диметилсульфоксиду гріли при 40°C протягом 30 хвилин і додали 2,5мл (40ммоль) іодметану, суміш перемішували протягом 5 годин при кімнатній температурі

Додавали до залишку дихлорметан, органічну фазу сушили сульфатом натрію, випарювали розчинник під зниженим тиском і залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи сумішшю етилацетату та дихлорметану. Продукт перекристалізовували з етилацетату, отримавши 0,5г (1,5ммоль) сполуки з т.пл. 196-197°C

Приклад 8 (Сполука №123)

N-етил-6-флуор-N,9-диметил-1-оксо-2-феніл-2,9-дигідро-1Н-піридо[3,4-б]індол-4-карбоксамід

8 1 Етил[2-(етоксикарбоніл)-5-флуор-1Н-індол-3-ацетат]

Розчин 7,4г (185ммоль) гідроксиду натрію в 75мл води додали до розчину 30г (185ммоль) гідрохлориду 4-флуорфенілпіразину в 300мл води, суміш перемішували 15 хвилин і додали розчин 29г (198ммоль) кетоглутарової кислоти в 60мл води, перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі і екстрагували етилацетатом, органічну фазу промивали водою, сушили сульфатом натрію, випарювали розчинник під зниженим тиском і 42г (144ммоль) отриманого продукту розчиняли в 420мл насиченого газуватим хлороводнем етанолу і гріли під зворотним холодильником протягом 4 годин. Суміш концентрували під зниженим тиском і додавали до залишку етилацетат, органічну фазу промивали нормальним гідроксидом натрію, водою, сушили сульфатом натрію і випарювали розчинник під зниженим тиском, отримавши 42г (143ммоль) твердого продукту

8 2 Етил[2-(етоксикарбоніл)-5-флуор-1-метил-1Н-індол-3-ацетат]

7,36г (184ммоль) 60% гідриду натрію, промитого петролейним етером, та 45г (153ммоль) етил[2-(етоксикарбоніл)-5-флуор-1Н-індол-2-карбоксилату] у 450мл диметилформаміду, перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин і додавали 19мл (306ммоль) метилодиду у 50мл диметилформаміду, перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин і виливали в льодяну воду, потім екстрагували діетиловим ете-

ром, органічну фазу промивали водою та сушили сульфатом магнію і випарювали розчинник під зниженим тиском, отримавши 44,3г (144ммоль) твердого продукту, який використали в наступній стадії

8 3 Етил [α-диметиламінометиліден-2-(етоксикарбоніл)-5-флуор-1-метил-1Н-індол-3-ацетат]

44,3г (144ммоль) етил[2-(етоксикарбоніл)-5-флуор-1-метил-1Н-індол-3-ацетату] та 57,4мл диметилацетату диметилформаміду в 450мл N,N-диметилформаміду гріли під зворотним холодильником протягом 50 годин, випарювали розчинник під зниженим тиском та додавали діетиловий етер, нерозчинний матеріал відфільтровували і випарювали розчинник під зниженим тиском, отримавши 49,3г (138ммоль) твердого продукту, який використали в наступній стадії

8 4 Етил[6-флуор-9-метил-1-оксо-2-феніл-2,9-дигідро-1Н-піридо[3,4-б]індол-4-карбоксилат

Розчин 16,3мл (45ммоль) етил[α-диметиламінометиліден-2-(етоксикарбоніл)-5-флуор-1-метил-1Н-індол-3-ацетату], 4,64г (50ммоль) аніліну та 1,6г (8ммоль) монограту 4-метилбензолсульфонової кислоти в 160мл N,N-диметилформаміду гріли під зворотним холодильником протягом 24 годин, і малими порціями додавали 33г (31ммоль) карбонату натрію і гріли під зворотним холодильником ще протягом 2 годин. Розчин виливали у льодяну воду, екстрагували етилацетатом, органічну фазу промивали водою та сушили сульфатом магнію і випарювали розчинник під зниженим тиском, і залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи сумішшю етилацетату та дихлорметану, отримавши 10,9г (30ммоль) продукту, який використали в наступній стадії

8 5 6-флуор-9-метил-1-оксо-2-феніл-2,9-дигідро-1Н-піридо[3,4-б]індол-4-карбонова кислота

Розчин 22,8г (65ммоль) етил[6-флуор-9-метил-1-оксо-2-феніл-2,9-дигідро-1Н-піридо[3,4-б]індол-4-карбоксилату та 7,48г (186ммоль) гідроксиду натрію в суміші 100мл води та 1000мл етанолу гріли під зворотним холодильником протягом 3 годин, суміш концентрували під зниженим тиском, до залишку додавали воду та водну фазу промивали етилацетатом, підкислювали до pH-1 концентрованою гідрохлоридною кислотою і відфільтровували продукт, який кілька разів промивали водою та сушили під зниженим тиском. Отримали 20,4г (64ммоль) твердої сполуки, яку використали в наступній стадії

8 6 6-флуор-9-метил-1-оксо-2-феніл-2,9-дигідро-1-піридо[3,4-б]індол-4-карбоксамід

Розчин 5г (15,6ммоль) етил[6-флуор-9-метил-1-оксо-2-феніл-2,9-дигідро-1Н-піридо[3,4-б]індол-4-карбонової кислоти та 4,8г (30ммоль) N',N-карбонілдіімдазолу в 200мл N',N-диметилформаміду перемішували протягом 4 годин при 60°C, потім при кімнатній температурі додавали великий надлишок зрідженого диметиламіну і перемішували протягом 20 годин. Розчин виливали у льодяну воду, осад відфільтровували, промивали насиченим розчином гідрокарбонату натрію, водою та сушили під зниженим тиском, отримавши 3,5г сирого продукту. Фільтрати поєд-

нували та екстрагували дихлорметаном, органічну фазу відділяли, промивали насиченим розчином гідрокарбонату натрію, водою та сушили сульфатом магнію, отримавши ще 1,5г сирого продукту. Дві партії поєднували і очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи сумішшю дихлорметану та етилацетату, отримавши 4,7г (13,5ммоль) продукту.

8 7 N-етил-6-флуор-9-метил-1-оксо-2-феніл-2,9-дигідро-1H-піrido[3,4-b]індол-4-карбоксамід

Розчин 2,5г (7,1ммоль) 6-флуор-9-метил-1-оксо-2-феніл-2,9-дигідро-1H-піrido[3,4-b]індол-4-карбоксаміду та 0,36г (9ммоль) 60% гідриду натрію, промитого петролейним етером, перемішували при 50°C протягом 3 годин, додавали 1,67мл (21ммоль) іодетану і перемішували ще протягом 20 годин, розчин виливали в льодяну воду, потім екстрагували етилацетатом, органічну фазу промивали водою та сушили сульфатом магнію і випарювали розчинник під зниженим тиском, очищали залишок хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи сумішшю дихлорметану та етилацетату. Продукт перекристалізовували з пропан-2-олу, отримавши 2,3г твердого продукту з т пл 181-182°C.

Приклад 9 (сполука 98)

6-флуор-9-метил-1-оксо-2-феніл-4-(піролідин-1-ілкарбоніл)-2,9-дигідро-1H-піrido[3,4-b]індол-1-он

Розчин 3,2г (10ммоль) 6-флуор-9-метил-1-оксо-2-феніл-2,9-дигідро-1H-піrido[3,4-b]індол-4-карбонової кислоти та 3,2г (20ммоль) N',N'-карбонілдімідазолу в 65мл N',N'-диметилформаміду перемішували протягом 4 годин при 60°C, потім при кімнатній температурі додавали 2,5г (30ммоль) піролідину і перемішували протягом ще 20 годин.

Розчин виливали у льодяну воду і екстрагували етилацетатом, органічну фазу промивали водою, сушили сульфатом магнію і випарювали розчинник під зниженим тиском. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи сумішшю дихлорметану та етилацетату. Продукт перекристалізовували з пропан-2-олу, отримавши 3г (7,7ммоль) твердого сполуку з т пл 203-205°C.

Приклад 10 (Сполука №122)

6-флуор-N,N,9-триметил-1-оксо-2-(піридин-2-іл)-2,9-дигідро-1H-піrido[3,4-b]індол-4-карбоксамід

10 1 Метил[6-флуор-9-метил-1-оксо-2-(піридин-2-іл)-2,9-дигідро-1H-піrido[3,4-b]індол-4-карбоксилат

Суміш 4,1г (12,2ммоль) метил[2-(етоксикарбоніл)-5-флуор-α-(диметиламінометиліден)-1H-індол-3-ацетату] та 1,73г (18,4ммоль) 2-амінопіридину гріли при 180°C протягом 30 хвилин, додавали 7мл N',N'-диметилформаміду і гріли ще протягом 4 годин.

Суміш охолоджували та виливали у воду та етилацетат. Нерозчинний матеріал відфільтровували та сушили під зниженим тиском, отримавши 1,8г (5,1ммоль) твердого продукту, який використали в наступній стадії.

10 2 6-флуор-9-метил-1-оксо-2-(піридин-2-іл)-2,9-дигідро-1H-піrido[3,4-b]індол-4-карбонова кислота

Розчин 3,3г (9,4ммоль) метил[6-флуор-9-

метил-1-оксо-2-(піридин-2-іл)-2,9-дигідро-1H-піrido[3,4-b]індол-4-карбоксилату в суміші 100мл води та 28 мл 1N гідроксиду натрію гріли під зворотним холодильником протягом 4 годин, випарювали розчинник під зниженим тиском, додавали воду, підкислювали концентрованою гідрохлоридною кислотою, осад відфільтровували, промивали водою та сушили під зниженим тиском, отримавши 2,8г (8,3ммоль) твердого продукту, який використали в наступній стадії.

10 3 6-флуор-N,N,9-триметил-1-оксо-2-(піридин-2-іл)-2,9-дигідро-1H-піrido[3,4-b]індол-4-карбоксамід

Розчин 2,5г (7,4ммоль) 6-флуор-9-метил-1-оксо-2-(піридин-2-іл)-2,9-дигідро-1H-піrido[3,4-b]індол-4-карбонової кислоти та 2,4г (14,8ммоль) N',N'-карбонілдімідазолу в 65мл N',N'-диметилформаміду перемішували протягом 4 годин, охолоджували суміш і додавали великий надлишок зрідженого диметиламіну, потім при кімнатній температурі перемішували протягом 48 годин і виливали у воду та екстрагували етилацетатом, органічну фазу відділяли, промивали водою та сушили сульфатом магнію, випарювали розчинник під зниженим тиском і залишок очищали етилацетатом і перекристалізовували з етилацетату отримавши 1,6г (4,4ммоль) твердого продукту з т пл 220-221°C.

Приклад 11 (Сполука №125)

6-флуор-9-метил-2-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-4-(піролідин-1-ілкарбоніл)-2,9-дигідро-1H-піrido[3,4-b]індол-1-он

11 1 2-карбокси-5-флуор-1H-індол-3-оцтова кислота

Розчин 26,5г (103ммоль) етил[2-(етоксикарбоніл)-5-флуор-1H-індол-3-ацетату] та 24г гідроксиду натрію в 530мл етанолу та 100мл води гріли під зворотним холодильником, суміш концентрували під зниженим тиском, додавали воду, промивали етилацетатом, водну фазу підкислювали концентрованою гідрохлоридною кислотою, осад відфільтровували, промивали водою та сушили під зниженим тиском. Отримали 23,4г (96,7ммоль) твердого продукту, який використали в наступній стадії.

11 2 6-флуор-1,3,4,9-тетрагідропірано[3,4-b]індол-1,3-діон

Розчин 4,7г (19,8ммоль) 2-(етоксикарбоніл)-5-флуор-1H-індол-3-оцтової кислоти в 94мл ацетилхлориду гріли під зворотним холодильником протягом 5 годин, концентрували під зниженим тиском, додавали толуол і випарювали розчинник під зниженим тиском, отримавши 4,5г твердого продукту, який використали в наступній стадії.

11 3 5-флуор-3-(2-оксо-2-(піролідин-1-іл)етил)-1H-індол-2-карбонова кислота

Розчин 4,4г (20ммоль) 6-флуор-1,3,4,9-тетрагідропірано[3,4-b]індол-1,3-діон та 8,3мл (100ммоль) піролідину в 100мл дихлорметану перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин, суміш концентрували під зниженим тиском, додавали воду, водну фазу промивали етилацетатом, підкислювали концентрованою гідрохлоридною кислотою і додавали етилацетат, осад відфільтровували, промивали водою та сушили під зниженим тиском. Отримали 23,4г (98,7ммоль)

твердого продукту, який використали в наступній стадії

11.4 Метил[5-флуор-3-(2-оксо-2-(піролідин-1-іл)етил)-1Н-індол-2-карбоксилат] 3,8мл (51ммоль) тіонілхлориду краплями додали до розчину 5г (17,2ммоль) 5-флуор-3-(2-оксо-2-(піролідин-1-іл)етил)-1Н-індол-2-карбонової кислоти в 50мл охолодженого на льодяній бані метанолу і гріли під зворотним холодильником протягом 3, суміш концентрували під зниженим тиском, додавали воду та дихлорметан, органічну фазу промивали водою та сушили сульфатом магнію, випарювали розчинник під зниженим тиском і отримали 4,5г (14ммоль) продукту, який використали в наступній стадії

11.5 Метил[3-(1-диметиламінометиліден-2-оксо-2-(піролідин-1-іл)етил)-5-флуор-1-метил-1Н-індол-2-карбоксилат]

Розчин 3,4г метил[5-флуор-3-(2-оксо-2-(піролідин-1-іл)етил)-1Н-індол-2-карбоксилату] та 4,66мл (35ммоль) диметилацетату диметилформаміду в 34мл N,N-диметилформаміду гріли під зворотним холодильником протягом 30 годин, концентрували під зниженим тиском та додавали кси-

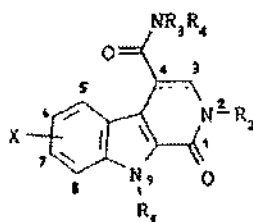
лол і випарювали розчинник під зниженим тиском, отримавши 4г залишку, що містив приблизно 50% бажаного продукту (за даними ПМР), який використали в наступній стадії

11.6 6-флуор-9-метил-2-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-4-(піролідин-1-іл)карбоніл-2,9-дигідро-1Н-піrido[3,4-b]індол-1-он

Розчин 4г отриманого на попередній стадії залишку та метил[3-(1-диметиламінометиліден-2-оксо-2-(піролідин-1-іл)етил)-5-флуор-1-метил-1Н-індол-2-карбоксилату] та 1,04г (5,5ммоль) монодигідрату 4-метилбензолсульфонової кислоти в 40мл N,N-диметилформаміду перемішували 15 хвилин і додавали 0,65г (6,4ммоль) 2-аміно-5-метил-1,3,4-тіадіазолу, гріли під зворотним холодильником протягом 24 годин, виливали у воду та етилацетат, осад відфільтровували, промивали водою, сушили під зниженим тиском та перекристалізовували з N,N-диметилформаміду, отримавши 1г (2,4ммоль) продукту з т.пл 299-301°C

Хімічну структуру та фізичні властивості кількох сполук згідно з винаходом наведено в наступній таблиці

Таблиця



(1)

No	X	R ₁	R ₂	NR ₃ R ₄	3-4	т.пл. (°C)
1	H	Me	Pr	NHMe	/	150-152
2	H	Me	Pr	NMe ₂	/	142-144
3	H	Pr	Pr	NMe ₂	/	125-126
4	H	Me	PhCH ₂	NEt ₂	/	107-109
5	H	Me	PhCH ₂	NMe ₂	/	162-163
6	H	Pr	PhCH ₂	NMe ₂	/	178-180
7	H	Me	4-MeO-PhCH ₂	NMe ₂	/	149-150
8	H	Me	4-F-PhCH ₂	NMe ₂	/	172-174
9	H	Me	PhCH ₂ CH ₂	NMe ₂	/	138-139
10	H	Me	4-Cl-PhCH ₂	NMe ₂	/	168-170
11	H	Et	PhCH ₂	NMe ₂	/	172-174

No.	X	R ₁	R ₂	NR ₃ R ₄	3-4	r.m.m.(°C)
12	H	Me	2-MeO-PhCH ₂	NMe ₂	/	162-163
13	H	Me	3-MeO-PhCH ₂	NMe ₂	/	139-140
14	H	Me	2-Me-PhCH ₂	NMe ₂	/	154-156
15	H	Me	3-Me-PhCH ₂	NMe ₂	/	137-139
16	H	Et	4-MeO-PhCH ₂	NMe ₂	/	149-150
17	H	Me	4-Me-PhCH ₂	NMe ₂	/	153-155
18	H	Me	Ph(CH ₂) ₃	NMe ₂	/	118-120
19	5-F	Me	PhCH ₂	NMe ₂	/	195-196
20	6-F	Me	PhCH ₂	NMe ₂	/	185-186
21	7-F	Me	PhCH ₂	NMe ₂	/	195-196
22	8-F	Me	PhCH ₂	NMe ₂	/	188-190
23	6-MeO	Me	PhCH ₂	NMe ₂	/	181-182
24	7-MeO	Me	PhCH ₂	NMe ₂	/	208-210
25	6-Cl	Me	PhCH ₂	NMe ₂	/	208-210
26	7-Cl	Me	PhCH ₂	NMe ₂	/	209-210
27	8-Cl	Me	PhCH ₂	NMe ₂	/	218-219
28	6-Me	Me	PhCH ₂	NMe ₂	/	209-210

No.	X	R ₁	R ₂	NR ₃ R ₄	3-4	r.m.m.(°C)
29	7-Me	Me	PhCH ₂	NMe ₂	/	203-205
30	8-Me	Me	PhCH ₂	NMe ₂	/	204-205
31	6-F	Me	PhCH ₂	NEt ₂	/	120-121
32	6-F	Me	PhCH ₂	NPr ₂	/	156-157
33	6-F	Et	2-MeO-PhCH ₂	NMe ₂	/	136-137
34	6-F	Me	PhCH ₂	NHMe	/	205-206
35	6-F	Et	PhCH ₂	NMe ₂	/	206-207
36	6-Cl	Me	MeO(CH ₂) ₂	NMe ₂	/	217-219
37	6-F	Me	PhCH ₂	NH ₂	/	259-260
38	6-F	Me	2-Pyridyl-CH ₂	NMe ₂	/	186-189
39	6-F	Me	2-Thienyl-CH ₂	NMe ₂	/	191-193
40	6-F	Me	3-Pyridyl-CH ₂	NMe ₂	/	200-202
41	6-F	Me	C ₆ H ₁₁ CH ₂	NMe ₂	/	209-211
42	6-F	Me	PhCH ₂	Piperid	/	205-206
43	6-F	Me	PhCH ₂	Pyrrolid	/	228-229
44	H	Pr	Pr	NMe ₂	//	107-108
45	H	Me	PhCH ₂	NMe ₂	//	130-131

No.	X	R ₁	R ₂	NR ₃ R ₄	3-4	T.m.p. (°C)
46	H	Pr	PhCH ₂	NMe ₂	//	160-162
47	H	Me	4-MeO-PhCH ₂	NMe ₂	//	98-100
48	H	Me	4-F-PhCH ₂	NMe ₂	//	105-106
49	H	Me	4-Cl-PhCH ₂	NMe ₂	//	103-104
50	H	Et	PhCH ₂	NMe ₂	//	168-170
51	H	Me	2-MeO-PhCH ₂	NMe ₂	//	171-173
52	H	Me	3-MeO-PhCH ₂	NMe ₂	//	168-170
53	H	Me	3-Me-PhCH ₂	NMe ₂	//	117-118
54	H	Et	4-MeO-PhCH ₂	NMe ₂	//	127-128
55	H	Me	2-Me-PhCH ₂	NMe ₂	//	157-158
56	H	Me	4-Me-PhCH ₂	NMe ₂	//	98-100
57	H	Me	Ph(CH ₂) ₃	NMe ₂	//	107-109
58	5-F	Me	PhCH ₂	NMe ₂	//	168-170
59	6-F	Me	PhCH ₂	NMe ₂	//	192-193
60	7-F	Me	PhCH ₂	NMe ₂	//	142-144
61	8-F	Me	PhCH ₂	NMe ₂	//	190-192
62	6-MeO	Me	PhCH ₂	NMe ₂	//	178-180

No.	X	R ₁	R ₂	NR ₃ R ₄	3-4	T.m.p. (°C)
63	7-MeO	Me	PhCH ₂	NMe ₂	//	155-156
64	6-Cl	Me	PhCH ₂	NMe ₂	//	200-202
65	7-Cl	Me	PhCH ₂	NMe ₂	//	183-184
66	6-Me	Me	PhCH ₂	NMe ₂	//	158-160
67	7-Me	Me	PhCH ₂	NMe ₂	//	154-156
68	8-Me	Me	PhCH ₂	NMe ₂	//	168-169
69	6-F	Et	PhCH ₂	NMe ₂	//	216-217
70	6-Cl	Me	MeO-(CH ₂) ₂	NMe ₂	//	179-180
71	6-F	Me	2-Pyridyl-CH ₂	NMe ₂	//	221-223
72	6-F	Me	2-Thienyl-CH ₂	NMe ₂	//	164-165
73	6-F	Me	C ₆ H ₁₁ CH ₂	NMe ₂	//	170-172
74	6-F	Et	2-MeO-PhCH ₂	NMe ₂	//	199-200
75	6-F	Me	3-Pyridyl-CH ₂	NMe ₂	//	172-175
76	6-F	Me	PhCH ₂	NMe ₂	/	204-205
77	6-F	Me	PhCH ₂	NMe ₂	/	199-202
78	H	K	Pr	NHMe	/	215-217
79	H	H	Pr	NMe ₂	/	202-204

No.	X	R ₁	R ₂	NR ₃ R ₄	3-4	$\tau_{NH} (^{\circ}C)$
80	H	H	Pr	NH ₂	/	220-222
81	H	H	Pr	NHCH ₂ Ph	/	228-230
82	H	H	Pr	NMe ₂	//	244-247
83	H	H	Ph	NMe ₂	//	292-294
84	6-F	H	PhCH ₂	NMe ₂	//	298-304
85	6-F	H	PhCH ₂	NMe ₂	/	320-322
86	6-F	H	PhCH ₂	NHMe	/	271-273
87	6-F	H	PhCH ₂	NHMe	//	>300
88	H	H	PhCH ₂	NMe ₂	//	268-269
89	6-F	H	Me	NMe ₂	//	>300
90	6-F	H	iPr	NMe ₂	//	284-285
91	6-Cl	H	PhCH ₂	NMe ₂	//	>300
92	6-MeO	H	PhCH ₂	NMe ₂	//	>300
93	6-Me	H	PhCH ₂	NMe ₂	//	267-268
94	6-F	H	Ph	NMe ₂	//	295-297 d
95	6-F	H	Ph	NMe ₂	/	300 d
96	6-F	H	2-Thienyl-CH ₂	NMe ₂	//	318-320

No	X	R ₁	R ₂	NR ₃ R ₄	3-4	$\tau_{NH} (^{\circ}C)$
97	H	Me	Ph	NMe ₂	/	196-197
98	6-F	Me	Ph	Pyrrolid	//	203-205
99	6-F	Me	3-Thienyl-CH ₂	NMe ₂	/	196-197
100	6-F	Me	3-Thienyl-CH ₂	NMe ₂	//	172-174
101	6-F	Me	Ph	NMe ₂	//	195-197
102	6-F	Me	Ph	NMe ₂	/	213-215
103	6-F	Et	Ph	NMe ₂	//	210-212
104	6-F	Me	2-F-Ph	NMe ₂	//	235-237
105	6-F	Me	4-F-Ph	NMe ₂	//	214-215
106	6-Cl	Me	Ph	NMe ₂	//	195-196
107	6-F	Me	4-Me-Ph	NMe ₂	//	252-254
108	6-Me	Me	Ph	NMe ₂	//	192-193
109	H	Me	Ph	NMe ₂	//	205-207
110	6-F	Me	Ph	NHCH ₂ Ph	//	241-244
111	6-F	Me	Ph	NHMe	//	294-296
112	6-F	Me	3-F-Ph	NMe ₂	//	199-202
113	6-F	Me	3-Cl-Ph	NMe ₂	//	186-188

No	X	R ₁	R ₂	NR ₃ R ₄	3-4	т.пл. (°C)
114	6-F	Me	3-MeO-Ph	NMe ₂	//	215
115	6-F	Me	Ph	Morph	//	259-255
116	6-F	Me	Ph	4-Me-piperaz	/	229-226
117	6-F	Me	Ph	Piperid	//	179-180
118	6-F	Me	Ph	NMe ₂	//	164-165
119	6-F	Me	Ph	N(Me)(CH ₂) ₃ OMe	//	172-174
120	6-F	Me	Ph	3-HO-pyrrolid	//	201-202
121	6-F	Me	Ph	3-EO-pyrrolid	//	189-190
122	6-F	Me	2-Pyridyl	NMe ₂	//	220-221
123	6-F	Me	Ph	N(Me)Et	//	181-182
124	6-F	Me	Ph	Pyrrolid	//	203-205
125	6-F	Me	5-Me-thiadiaz	Pyrrolid	//	299-301
126	6-F	Et	Ph	Pyrrolid	//	172-174
127	6-Cl	Me	Ph	Pyrrolid	//	189-210
128	6-F	Me	5-Me-oxazol	Pyrrolid	//	248-250
129	6-F	Me	Ph	Azetid	//	238-231
130	6-F	Me	Ph	N(Me)Pr	//	172-173

No	X	R ₁	R ₂	NR ₃ R ₄	3-4	т.пл. (°C)
131	6-F	PhCH ₂	Ph	NMe ₂	//	201-203
132	6-F	Me	Ph	N(Me)CH ₂ Ph	//	148-149
133	6-F	cPrCH ₂	Ph	NMe ₂	//	178-179
134	6-F	Me	1-Napht	NMe ₂	//	245-247
135	6-F	Me	2-Napht	NMe ₂	//	185-186
136	6-F	Me	Ph	(S) 2-MeOCH ₂ -pyrrolid	//	96-107
137	6-F	Me	Ph	N(Me)CH ₂ CH ₂ Ph	//	174-176
138	6-F	Me	Ph	N(Me)CH ₂ CO ₂ Et	//	158-160
139	6-F	Me	Ph	2-MeOCO-pyrrolid	//	115-118
140	6-F	Me	Ph	N(Me)CH ₂ CH ₂ Ph	//	151-153
141	6-F	Me	Ph	Thiazolid	//	187-188
142	6-MeO	Me	Ph	Pyrrolid	//	258-259
143	6-F	Et	Ph	N(Me)Et	//	174-175
144	6-OCH ₂ Ph	Me	Ph	Pyrrolid	//	199-201
145	6-CF ₃	Me	Ph	Pyrrolid	//	211-212
146	6-F	H	Ph	Pyrrolid	//	283-285

No	X	R ₁	R ₂	NR ₃ R ₄	3-4	т.пл. (°C)
147	6-F	Me	Ph	NH(CH ₂) ₄ OH	//	210-213
148	6-F	Me	Ph	NH(CH ₂) ₃ CO ₂ H	//	278-279
149	6-F	Me	Ph	NH(CH ₂) ₃ CO ₂ Me	//	154-156

Пояснення Me - метил, Et - етил, Pr - пропіл, iPr - ізопропіл, cPr - циклопропіл, Ph - феніл, 1-Napht та 2-Napht - нафт-1-іл та нафт-2-іл, відповідно, x-Pyridil - пірид-х-іл, x-Thienil - тиєн-х-іл, Piperid - піперид-1-іл, Pyrrolid - піролід-1-іл, Morph - морфолін-4-іл, Azetid - азетидин-1-іл, 4-Piperid -

піперид-1-іл, 4-Me-piperaz - 4-метилпіперазин-1-іл, 5-Me-thiadiaz - 5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл, 5-Me-oxazol - 5-метил-1,2-оксазол-2-іл, а Thiazolid - тіазолідиніл

В колонці «3-4» «/» означає ординарний зв'язок, а «//» означає подвійний зв'язок у молекулі між

атомами карбону 3 та 4

В колонці Т пл ($^{\circ}\text{C}$) «d» означає плавлення з розкладанням

Сполуки згідно з винаходом тестували на виявлення їх фармакологічних переваг як речовин з терапевтичною дією

Вивчення мембранного зв'язування з огляду на рецептори ω_1 (бензодіазепіновий типу 1) та ω_2 (бензодіазепіновий типу 2)

Спорідненість сполук до рецепторів ω_1 головного та ω_2 спинного мозку визначали згідно з варіантом описаного S Z Langer та S Arbilla (Fund Clin Pharmacol (1988) 2, 159-170) способом, використовуючи як радіоліганд [^3H]флумазеніл замість [^3H]діазепаму

Тканину головного чи спинного мозку гомогенізували 60 с в 120 чи 30 об'ємах, відповідно, льодяного буферу (50мм Трис-HCl, pH 7,4, 120мм NaCl, 5мм KCl), а потім після розбавлення 1/3 суспензію інкубували 30 хвилин при 0°C з [^3H]флумазенілом (специфічна активність 78Ki/ммоль, New England Nuclear) при концентрації 1 нМ та зі сполукою згідно з винаходом в різних концентраціях у кінцевому об'ємі 525 $\mu\text{л}$, відфільтровували зразки під зниженим тиском на фільтрах Whatman GF/B ϕ і негайно промивали льодяним буфером Специфічне зв'язування [^3H]флумазенілу визначали в присутності 1 μM неміченого діазепаму Результати аналізували стандартними способами і розраховували IK_{50} - концентрації, що інгібують зв'язування [^3H]флумазенілу на 50% IK_{50} найактивніших сполук згідно з винаходом за цим тестом знаходяться в межах 10-1000нМ

Вивчення анкіолітичної активності при спразі тест на протистояння спразі

Анкіолітичну активність при спразі визначали на пацюках тестом на протистояння спразі описаним J R Vogel, B Beer, D E Clody (Psychopharmacologia (Berl) (1971) 21, 1-7) способом Через 48 годин позбавлення питва пацюка розміщали в звуконепроникній камері, обладнаній піпеткою для води, що з'єднана з вимірювачем спраги, що давав м'який електричний удар після кожних 20 облизувань

Число послідовних ударів автоматично підраховували протягом 3 хвилин, що давало змогу оцінити дію тестуємої сполуки на активність при спразі Результати виражено мінімальною діючою дозою (МДД), яка дає помітне зростання числа послідовних ударів у порівнянні з контрольними тваринами

Величини МДД найактивніших сполук згідно з винаходом за цим тестом знаходяться в межах 5-50мг/кг при інтраперитональному вживанні

Вивчення анкіолітичної активності при спразі тест в посиленому поперечноперекритому лабіринті

Протокол цього тесту є модифікацією описаного S Pellow S File (Pharmacol Biochem Behav (1986) 24, 525-529) способом Після звикання до експериментальної кімнати протягом приблизно 24 годин пацюків розміщали індивідуально на центральній платформі, морду спрямовували в один з закритих отворів та протягом 4 хвилин спостерігали через відеокамеру Час пошуку твари-

ною відкритого отвору, число входів у закриті отвори та число входів у відкриті отвори, число спроб входу у відкриті отвори з наступною реакцією відмови, а також обстеження країв відкритих отворів реєстрували Результати для кожної тварини виражали як 1) процент проходів у відкриті отвори від загального числа входів у 4 отвори пристрою, 2) процент витраченого у відкритому отворі часу від загального періоду тестування (4 хвилини), 3) загальне число зроблених твариною невдалих спроб, 4) загальне число обстежень

Результати виражено мінімальною діючою дозою (МДД), яка дає помітне зростання (активність у відкритих отворах) або помітне зменшення (спроби) у порівнянні з контрольними тваринами

Величини МДД найактивніших сполук згідно з винаходом за цим тестом знаходяться в межах 3-50мг/кг при інтраперитональному або пероральному вживанні

Вивчення снотворної активності

Седативну чи снотворну активність сполук визначали спостереженням їх впливу на електрокортикограми пацюків згідно з описаним H Depoortere (Rev E E G Neurophysiol, (1980) 10, 3, 207-214) та H Depoortere, M Decombert (J Pharmacol (Paris), (1980) 14, 2, 195-265) способом

Тестуємі продукти вживали перорально чи інтраперитонально у зростаючих дозах Вони indukють засинання в дозах, що знаходяться в межах 1-30мг/кг

Вивчення антиконвульсивної активності активність відносно індукованих ін'єкціями пентетразолу м'язових конвульсій у пацюків

Протокол цього тесту є модифікацією описаного E A Swinyard, J H Wood head (Antiepileptic Drugs, Raven Press, New York (1982) 111-126) способом Тестуємі продукти вживали інтраперитонально за 30 хвилин до внутрішньовенних ін'єкцій 20мг/кг пентетразолу Негайно за ін'єкцією протягом 5 хвилин визначали число тварин з м'язовими конвульсіями

Результати виражали як 3D_{50} , дозу, що захищає 50% тварин, яка розрахована способом J T Lightfield F Wilcoxon (J Pharm Exp Ther, (1949) 96, 99-113) на основі 3 чи 4 доз з застосуванням кожної до групи з 8-10 пацюків

Величини 3D_{50} найактивніших сполук згідно з винаходом за цим тестом знаходяться в межах 0,3-30мг/кг при пероральному чи інтраперитональному вживанні

Вивчення антиконвульсивної активності активність відносно індукованих ізоніазидом конвульсій у мишей

Внутрішню активність сполук визначали часом затримки появи індукованих підшкірним введенням одночасно з тестуємою сполукою ізоніазиду (800мг/кг) конвульсій згідно з описаним G Perrault, E Morel, D Sanger, B Zivkovich (Eur J Pharmacol (Paris), (1988) 156, 189-196) протоколом

Результати виражали як 3D_{50} , дозу, що викликає 50% максимальної дії відносно контрольної групи, яка розрахована на основі 3 чи 4 доз з застосуванням кожної до групи з 8-10 мишей

Величини 3D_{50} сполук згідно з винаходом за цим тестом знаходяться в межах 1-50мг/кг при інтраперитональному вживанні, а в залежності від

сполуки максимальна дія може досягати 300%

Результати тестування сполук згідно з винаходом вказують, що *in vitro* вони заміщають [³H]флумазеніл на ділянках специфічного зв'язування у головному чи спинному мозку, вони виявляють змішану спорідненість до розташованих на макромолекулярному комплексі ГАМА_A- ω -ділянки-хлорний канал ділянках ω_1 та ω_2 (бензодіазепінові типу 1 та 2)

in vivo вони є повними чи частковими агоністами цих рецепторів

Вони мають анкісептичні, снотворні та антиконвульсивні властивості і тому їх можна використовувати при лікуванні скарг, асоційованих з такими розладами ГАМА-ерпчної трансмісії, як тривожність, розлади сну, спазми, м'язові скорочення, когнітивні розлади, синдром відміни у алкоголиків, курців та при залежності від ліків, тощо

їх можна також використовувати при лікуванні хвороби Паркінсона та інших типів екстрапірамідальних синдромів Крім того, їх можна використовувати для премедикації та як основні анестетики для індукції та/або підтримки анестезії, або як локальний анестетик, як варіант, у комбінації з іншими анестетиками та/або релаксантами м'язів та/або анальгетиками

Наприкінці, вони можуть бути представленими у будь-яких фармакологічних дозованих формах, у комбінації з прийнятними допоміжниками для ентерального чи парентерального застосування, наприклад у формі таблеток, драже, капсул, включаючи тверді желатинові, розчинів чи суспензій для ковтання чи ін'єкцій, супозиторіїв, тощо, які забезпечують добові дози активної речовини 1-1000мг