



УКРАЇНА

(19) UA (11) 93047 (13) C2

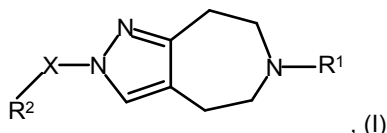
(51) МПК (2011.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/55
A61P 25/28 (2006.01)МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ ПІРАЗОЛО[3,4-d]АЗЕПІНУ ЯК АНТАГОНІСТИ H3-РЕЦЕПТОРІВ ГІСТАМІНУ

1

2

- (21) а200800190
(22) 04.07.2006
(24) 10.01.2011
(86) РСТ/ЕР2006/006613, 04.07.2006
(31) 0513886.2
(32) 06.07.2005
(33) GB
(46) 10.01.2011, Бюл.№ 1, 2011 р.
(72) БЕМФОРД МАРК ДЖЕЙМС, GB/GB, УІЛСОН
ДЕВІД МЕТТЬЮ, GB/GB
(73) ГЛАКСО ГРУП ЛІМІТЕД, GB
(56) WO 00/13508 A
WO 03/104235 A
WO 2004/018432 A
(57) 1. Сполука формули (I) або її фармацевтично
прийнятна сіль:



де
R¹ означає -C₁₋₆алкіл, -C₃₋₇циклоалкіл або -CH₂-C₃₋₇циклоалкіл, де зазначені циклоалкільні групи можуть необов'язково бути заміщені C₁₋₃алкілом;
X означає зв'язок або -CH₂-,
R² означає -арил, -ариларил, -арилгетероарил, -арилгетероцикліл, -гетероарил, -гетероариларил, -гетероарилгетероарил, -гетероарилгетероцикліл, -гетероцикліл, -гетероцикліларил, -гетероциклілгетероарил або -гетероциклілгетероцикліл;
де зазначені арильні, гетероарильні та гетероциклільні групи R² можуть необов'язково бути заміщені 1, 2 або 3 замісниками, які можуть бути однаковими чи різними і які вибирають із групи, що складається з галогену, гідрокси, ціано, нітро, =O, C₁₋₆алкілу, галоген-C₁₋₆алкілу, -O-галоген-C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -C₁₋₆алкіл-O-C₁₋₆алкілу, -CO₂R⁴, -COR⁴, -C₁₋₆алкіл-COR⁴, -SR⁴, -SO₂R⁴, -SOR⁴, -OSO₂R⁴, -C₁₋₆алкіл-SO₂R⁴, -C₁₋₆алкіл-NR⁴SO₂R⁵, -C₁₋₆алкіл-SO₂NR⁴R⁵, -NR⁴R⁵, -C₁₋₆алкіл-NR⁴R⁵, -C₃₋₈циклоалкіл-NR⁴R⁵, -CONR⁴R⁵, -NR⁴COR⁵, -C₁₋₆алкіл-NR⁴COR⁵, -C₁₋₆алкіл-CONR⁴R⁵, -NR⁴SO₂R⁵, -OCONR⁴R⁵, -NR⁴CO₂R⁵, -NR⁶CONR⁴R⁵ та -SO₂NR⁴R⁵ (де R⁴, R⁵ та R⁶ неза-

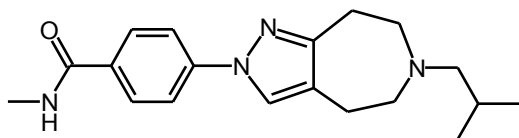
лежно означають водень та C₁₋₆алкіл, або де -NR⁴R⁵ може означати азотовмісну гетероциклільну групу); і
де R⁴, R⁵ та R⁶ можуть бути необов'язково заміщені 1, 2 або 3 замісниками, які можуть бути однаковими чи різними і які вибрані з групи, що складається з галогену, гідрокси, ціано, аміно, нітро та =O;
або її сольвати.
2. Сполука за п. 1, де X означає зв'язок.
3. Сполука за п. 1 або 2, де R² означає -арил, -арилгетероцикліл, -арилгетероарил, -гетероарилгетероцикліл або -гетероциклілгетероарил.
4. Сполука за п. 3, де R² означає -арилгетероцикліл або -гетероарилгетероцикліл.
5. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де замісники в арильних, гетероарильних або гетероциклільних групах R² вибирають із галогену, гідрокси, ціано, нітро, =O, C₁₋₆алкілу, галоген-C₁₋₆алкілу, -O-галоген-C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -SO₂R⁴, -CONR⁴R⁵, -NR⁴COR⁵, -NR⁴SO₂R⁵ та -SO₂NR⁴R⁵.
6. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де R⁴, R⁵ та R⁶ незалежно вибирають з водню та C₁₋₃алкілу.
7. Сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват за будь-яким з пп. 1-6, де: R¹ означає -C₁₋₆алкіл, -C₃₋₇циклоалкіл чи -CH₂-C₃₋₇циклоалкіл;
X означає зв'язок;
R² означає -арил, -арилгетероцикліл, -арилгетероарил, -гетероарилгетероцикліл чи -гетероциклілгетероарил;
де зазначені арильні, гетероарильні та гетероциклільні групи R² можуть необов'язково бути заміщені 1, 2 чи 3 замісниками, які можуть бути однаковими або різними та які вибирають з групи, що складається з галогену, гідрокси, ціано, нітро, =O, C₁₋₆алкілу, галоген-C₁₋₆алкілу, -O-галоген-C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -SO₂R⁴, -CONR⁴R⁵, -NR⁴COR⁵, -NR⁴SO₂R⁵ та -SO₂NR⁴R⁵; та
де R⁴ та R⁵ незалежно вибрані з водню та C₁₋₆алкілу.
8. Сполука або сіль за п. 1, яка являє собою сполуку формули (Ia) або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват:

(13) C2

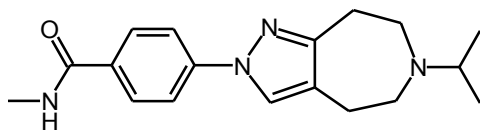
(11) 93047

(19) UA

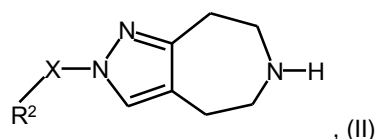
3-{4-[6-(2-метилпропіл)-5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4H)-іл]феніл}-1,3-оксазолідин-2-он,
1-{5-[6-(1-метилетил)-5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4H)-іл]-2-піридиніл}-2-піролідинон,
6-циклобутил-2-[1-(6-метил-3-піридиніл)-4-піперидиніл]-2,4,5,6,7,8-гексагідропіразоло[3,4-d]азепін,
6-циклобутил-2-феніл-2,4,5,6,7,8-гексагідропіразоло[3,4-d]азепін або
4-[(6-циклобутил-5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4H)-іл)метил]бензонітрил;
або її фармацевтично прийнятна сіль.
14. Сполука за п. 1, яка являє собою:
N-метил-4-[6-(2-метилпропіл)-5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4H)-іл]бензамід



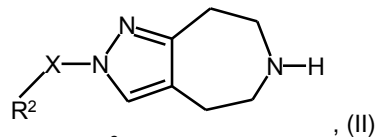
або її фармацевтично прийнятна сіль.
15. Сполука за п. 1, яка являє собою:
N-метил-4-[6-(1-метилетил)-5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4H)-іл]бензамід



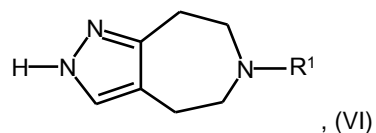
або її фармацевтично прийнятна сіль.
16. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку формули (I) за будь-яким з пп. 1-15 або її фармацевтично прийнятну сіль і фармацевтично прийнятний носій або допоміжну речовину.
17. Сполука за будь-яким з пп. 1-15 для застосування при лікуванні неврологічних захворювань.
18. Сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким з пп. 1-15 для застосування як терапевтичної речовини при лікуванні або профілактиці когнітивних розладів при захворюванні.
19. Сполука або сіль за п. 18, для застосування як терапевтичної речовини при лікуванні або профілактиці когнітивних розладів при хворобі Альцгеймера або спорідненому нейродегенеративному розладі.
20. Застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі відповідно до будь-якого з пп. 1-15 при виробництві лікарського засобу для лікування неврологічних захворювань або психіатричних розладів.
21. Фармацевтична композиція для застосування при лікуванні неврологічних захворювань або психіатричних розладів, яка містить сполуку формули (I) або її фармацевтичну сіль відповідно до будь-якого з пп. 1-15 та її фармацевтично прийнятний носій.
22. Спосіб одержання сполуки формули (I) за п. 1 або її фармацевтично прийнятної солі, при якому здійснюють
(а) взаємодію сполуки формули (II)



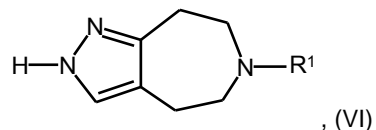
де X та R² визначені в п. 1, зі сполукою формули R¹=O, де R¹ означає C₁₋₆алкіл, C₃₋₇-циклоалкіл або СН-C₃₋₇циклоалкіл, де циклоалкільні групи можуть необов'язково бути заміщені C₁₋₃-алкілом; або
(б) взаємодію сполуки формули (II)



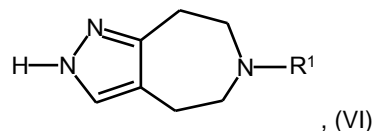
де X та R² визначені в п. 1, зі сполукою формули R¹-L², де R¹ визначений у п. 1, і де L² є придатною відхідною групою, такою як галоген.
23. Спосіб одержання сполуки формули (I) за п. 1 або її фармацевтично прийнятної солі, при якому здійснюють
(с) взаємодію сполуки формули (VI)



де R¹ визначений у п. 1, зі сполукою формули R²-X-B(OH)₂, де R² означає арил, ариларил, арилгетероарил, арилгетероцикліл, гетероарил, гетероариларил, гетероарилгетероарил або гетероарилгетероцикліл, і X означає зв'язок; або
(д) взаємодію сполуки формули (VI)



де R¹ визначений у п. 1, зі сполукою формули R²-X-L¹, де R² визначений у п. 1, X означає зв'язок, і L¹ є придатною відхідною групою, такою як галоген; або
(е) взаємодію сполуки формули (VI)



де R¹ визначений у п. 1, зі сполукою формули R²-X-L¹, де R² визначений у п. 1, X означає -CH₂-, і L¹ є придатною відхідною групою, такою як галоген.
24. Спосіб одержання сполуки формули (I) за п. 1 або її фармацевтично прийнятної солі, при якому здійснюють
(ф) зняття захисних груп сполуки формули (I), яка є захищеною.

25. Спосіб одержання сполуки формули (I) за п. 1 або її фармацевтично прийнятної солі, при якому здійснюють

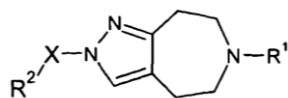
(g) інтерконверсію однієї сполуки формули (I) на іншу.

Даний винахід стосується нових похідних піразолу, які мають фармакологічну активність, способів їх одержання, композицій, що їх містять, та їх застосування при лікуванні неврологічних і психічних розладів.

У WO 2004/05639 (Glaxo Group Ltd.) описаний ряд похідних бензазепінів та їх застосування при лікуванні неврологічних розладів. У WO 2004/013144 (Pharmacia Italia S.P.A.) розкритий ряд біциклопіразолів, що, як заявляють, є корисними при лікуванні захворювань, зв'язаних з порушенням регулювання протеїнази. У WO 2004008837 та WO 200013508 (Ishihara Sangyo Kaisha Ltd.) розкриті похідні бензолу, що, як заявляють, є корисними як гербіциди. У JP 2001220390 описані похідні піразолу, які корисні як інгібітори кальцієвих каналів і продукції IL-2.

H3-рецептор гістаміну краще експресується в центральній нервовій системі (ЦНС) ссавців, з мінімальною експресією в периферичних тканинах, за винятком деяких симпатичних нервів (Leurs et al., 1998, Trends Pharmacol. Sci. 19, 177-183). Активізація H3-рецепторів селективними агоністами або гістаміном приводить до інгібування секреції нейромедіатору рядом різних популяцій нервових клітин, включаючи гістамінергічні та холінергічні нейрони (Schlicker et al., 1994, Fundam. Clin. Pharmacol., 8, 128-137). Крім того, дослідження *in vitro* та *in vivo* показали, що H3-антагоністи можуть сприяти секреції нейромедіатору в областях головного мозку, таких як кора головного мозку та гіпокамп, необхідного для пізнання (Onodera et al., 1998, в «The Histamine H3 receptor», ed. Leurs and Timmerman, pp.255-267, Elsevier Science B.V.). Більше того, ряд повідомлень у літературі демонструє підвищення когнітивних властивостей, обумовлених антагоністами H3, (наприклад, тіоперамід, клобенпропіт, ципроксифан та GT-2331) на моделях гризунів, включаючи п'ять завдань вибору, розпізнавання об'єкта, підвищений хрестоподібний лабіринт, сприйнятливості нового завдання та пасивне уникнення (Giovanni et al., 1999, Behav. Brain Res. 104, 147-155). Зазначені дані припускають, що нові антагоністи та/або зворотні агоністи H3, як, наприклад, даних серій, можуть бути корисні при лікуванні когнітивних уражень при неврологічних захворюваннях, таких як хвороба Альцгеймера та родинні нейродегенеративні розлади.

В першому аспекті даний винахід забезпечує сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль



(I)

де R^1 позначає -C₁₋₆алкіл, -C₃₋₇циклоалкіл або -CH₂-C₃₋₇циклоалкіл, де зазначені циклоалкільні групи можуть необов'язково бути заміщені C₁₋₃алкілом;

X позначає зв'язки або -CH₂-;

R^2 позначає -арил, -арил-арил, -арил-гетероарил, -арил-гетероцикліл, -гетероарил, -гетероарил-арил, -гетероарил-гетероарил, -гетероарил-гетероцикліл, -гетероцикліл, -гетероцикліл-арил, -гетероцикліл-гетероарил або -гетероцикліл-гетероцикліл;

де зазначені арильні, гетероарильні або гетероциклільні групи R^2 можуть необов'язково бути заміщені одним чи більше замісниками (наприклад 1, 2 або 3), які можуть бути однаковими або різними і які можуть бути вибрані з групи, що складається з галогену, гідрокси, ціано, нітро, =O, C₁₋₆алкілу, галоген-C₁₋₆алкілу, -O-галоген-C₁₋₆алкілу, -C₁₋₆алкілу, -C₁₋₆-O-C₁₋₆алкілу, -CO₂R⁴, -COR⁴, -C₁₋₆алкіл-COR⁴, -SR⁴, -SO₂R⁴, -SO⁴, -OSO₂R⁴, -C₁₋₆алкіл-SO₂R⁴, -C₁₋₆алкіл-NR⁴SO₂R⁵, -C₁₋₆алкіл-SO₂NR⁴R⁵, -NR⁴R⁵, -C₁₋₆алкіл-NR⁴R⁵, -C₃₋₈циклоалкіл-NR⁴R⁵, -CONR⁴R⁵, -NR⁴CO⁵, -C₁₋₆алкіл-NR⁴CO⁵, -C₁₋₆алкіл-CONR⁴R⁵, -NR⁴SO₂R⁵, -OCONR⁴R⁵, -NR⁴CO₂R⁵, -NR⁶CONR⁴R⁵ або -SO₂NR⁴R⁵ (де R⁴, R⁵ та R⁶ незалежно позначають водень, C₁₋₆алкіл або де -NR⁴R⁵ можуть позначати групу гетероциклу, що містить азот); і

де R⁴, R⁵ та R⁶ можуть бути необов'язково заміщені одним чи більше замісниками (наприклад, 1, 2 або 3), які можуть бути однаковими чи різними і які можуть бути вибрані з групи, що складається з галогену, гідрокси, ціано, аміно, нітро та =O; або її сольвати.

В одному аспекті R^1 позначає -C₃₋₇циклоалкіл, де циклоалкільна група може необов'язково бути заміщена C₁₋₃-алкілом.

Використовуваний тут термін «C_{x-y}алкіл» як група або частина групи стосується лінійної або розгалуженої насиченої вуглеводневої групи, що містить від x до y атомів вуглецю. Приклади C₁₋₆алкільних груп включають метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, ізопентил, неопентил або гексил тощо.

Використовуваний тут термін «C_{x-y}циклоалкіл» стосується насиченого моноциклічного вуглеводневого кільця з x-y атомами вуглецю. Приклади C₃₋₇циклоалкільних груп включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил і циклогептил.

Використовуваний тут термін «галоген» стосується атома фтору, хлору, броду або йоду.

Використовуваний тут термін «галоген- C_x -алкіль» стосується C_x -алкільної групи, такої як визначена тут, де щонайменше один атом водню замінений на галоген. Приклади галоген- C_{1-6} алкільних груп включають фторетил, трифторметил або трифторетил тощо.

Використовуваний тут термін «арил» стосується C_{6-12} моноциклічного або біциклічного вуглеводневого кільця, де щонайменше одне кільце є ароматичним. Приклади таких груп включають феніл, нафтил або тетрагідронафталеніл тощо. В одному здійсненні винаходу термін «арил» стосується C_{6-12} моноциклічного ароматичного кільця, зокрема, фенілу.

Використовуваний тут термін «гетероарил» стосується 5-6-членного моноциклічного ароматичного або злитого 8-10-членного біциклічного ароматичного кільця, де моноциклічне або біциклічне кільце містить 1-4 гетероатоми, вибрані з кисню, азоту та сірки. Приклади таких моноциклічних ароматичних кілець включають тієніл, фурил, фуразаніл, піроліл, триазоліл, тетразоліл, імідазоліл, оксазоліл, тіазоліл, оксадіазоліл, ізотіазоліл, ізоксазоліл, тіадіазоліл, піраніл, піразоліл, піримідил, піридазиніл, піразиніл, піридил, триазиніл, тетразиніл тощо. Приклади таких злитих ароматичних кілець включають хінолініл, ізохінолініл, хіназолініл, хіноксалініл, птеридиніл, цинолініл, фталазиніл, нафтиридиніл, індолил, ізоіндолил, азаіндолил, індолізиніл, індазоліл, пуриніл, піролопіридиніл, фуропіридиніл, бензофураніл, ізобензофураніл, бензотієніл, бензоімідазоліл, бензоксазоліл, бензоізоксазоліл, бензотіазоліл, бензоізотіазоліл, бензоксадіазоліл, бензотіадіазоліл тощо. В одному здійсненні винаходу термін «гетероарил» стосується 5-6-членного моноциклічного ароматичного кільця, що містить 1-4 гетероатоми, вибрані з кисню, азоту та сірки. Більш конкретно, термін «гетероарил» стосується 5-6-членного моноциклічного ароматичного кільця, що містить щонайменше один атом азоту, та інші 1-3 гетероатоми вибирають із кисню, азоту та сірки.

Термін «гетероцикліл» стосується 4-7-членного моноциклічного кільця або кондензованого 8-12-членного біциклічного кільця, що може бути насиченим або частково ненасиченим, де моноциклічне або біциклічне кільце містить 1-4 гетероатоми, вибрані з кисню, азоту та сірки. Приклади таких моноциклічних кілець включають піролідиніл, азетидиніл, піразолідиніл, оксазолідиніл, імідазолідиніл, піперидиніл, піперазиніл, морфолініл, тіоморфолініл, тіазолідиніл, гідантоїніл, валеролактаміл, оксираніл, оксетаніл, діоксоланіл, діоксаніл, оксатіоланіл, оксатіаніл, дитіаніл, дигідрофураніл, тетрагідрофураніл, дигідропіраніл, тетрагідропіраніл, тетрагідропіридиніл, тетрагідропіримідиніл, тетрагідротіофеніл, тетрагідротіопіраніл, діазепаніл, азепааніл тощо. Приклади таких біциклічних кілець включають індолініл, ізоіндолініл, бензопіраніл, хінуклідиніл, 2,3,4,5-тетрагідротіо-1Н-С-бензазепін, тетрагідроізохінолініл тощо. У випадку одного здійснення винаходу термін «гетероцикліл» стосується 4-7-членного кільця, що може бути насиченим або частково ненасиченим, де моноциклічне кільце містить 1-4 гетероатоми, виб-

рані з кисню, азоту та сірки. Більш конкретно, термін «гетероцикліл» стосується групи гетероциклілу, що містить азот.

Термін «гетероцикліл, що містить азот» стосується 4-7-членного моноциклічного кільця, що може бути насиченим або частково ненасиченим, де моноциклічне кільце містить щонайменше один атом азоту, а інші 1-3 гетероатоми вибирають із кисню, азоту та сірки. Приклади груп гетероциклілу, що містить азот, включають піролідиніл, азетидиніл, піразолідиніл, оксазолідиніл, імідазолідиніл, піперидиніл, піперазиніл, морфолініл, тіоморфолініл, тіазолідиніл, гідантоїніл, валеролактаміл, тетрагідропіридиніл, тетрагідропіримідиніл, діазепаніл, азепааніл тощо.

У випадку одного здійснення винаходу R^1 позначає $-C_{3-7}$ циклоалкіль (наприклад, циклобутил, циклопентил або циклогексил), де циклоалкільна група необов'язково замінена C_{1-3} алкілом. У більш конкретному варіанті здійснення винаходу R^1 позначає незаміщений $-C_{3-7}$ циклоалкіль (наприклад, циклобутил, циклопентил або циклогексил), зокрема, незаміщений циклобутил.

У випадку альтернативного варіанта здійснення винаходу R^1 позначає $-C_{1-6}$ алкіль (наприклад, етил, 1-метилетил, 2-метилпропіл), зокрема, 1-метилетил або 2-метилпропіл.

У випадку іншого варіанта здійснення винаходу R^1 позначає $-CH_2-C_{3-7}$ циклоалкіль (наприклад, циклопропілметил), де циклоалкільна група необов'язково замінена C_{1-3} алкілом. Більш конкретно, R^1 позначає незаміщений $-CH_2-C_{3-7}$ циклоалкіль, зокрема, циклопропілметил.

У випадку іншого варіанта здійснення винаходу X позначає зв'язок або $-CH_2-$. Більш конкретно, X позначає зв'язок.

В одному варіанті здійснення винаходу R^2 позначає -арил, -арил-гетероцикліл, -арил-гетероарил, -гетероарил-гетероцикліл та -гетероцикліл-гетероарил.

У випадку більш конкретного варіанта здійснення винаходу арильні, гетероарильні та гетероциклільні групи R^2 можуть необов'язково бути заміщені одним чи більше замісниками (наприклад, 1, 2 або 3), які можуть бути однаковими чи різними і які можуть бути вибрані з групи, що складається з галогену, гідрокси, ціано, нітро, $=O$, C_{1-6} алкілу, галоген- C_{1-6} алкілу, $-O$ -галоген- C_{1-6} алкілу, $-C_{1-6}$ алкілу, $-SO_2R^4$, $-CONR^4R^5$, $-NR^4CO^5$, $-NR^4SO_2R^5$ або $-SO_2NR^4R^5$. Ще більш конкретно, замісники в груп арилу, гетероарилу або гетероциклілу R^2 вибирають із галогену, гідрокси, ціано, нітро, $=O$, C_{1-6} алкілу, $-C_{1-6}$ алкілу, галоген- C_{1-6} алкілу, $-O$ -галоген- C_{1-6} алкілу та $-CONR^4R^5$.

В одному варіанті здійснення винаходу R^4 , R^5 та R^6 незалежно вибирають із водню та C_{1-6} алкілу. У випадку більш конкретного варіанта здійснення винаходу R^4 , R^5 та R^6 незалежно вибирають із водню та C_{1-3} алкілу.

В інших здійсненнях винаходу R^2 позначає -арил (наприклад, феніл), необов'язково замінений одним чи більше замісниками (наприклад, 1, 2 або 3), такими як $-CONR^4R^5$ (наприклад, $-CONH_2$, $-CONHMe$, $-CONMe_2$), $-SO_2R^4$ (наприклад,

-SO₂Me), -NR⁴SO₂R⁵ (наприклад, -NHSO₂Me), ціано або галоген (наприклад, бром);

-арил-гетероцикліл (наприклад, феніл-піролідініл, феніл-оксазолідініл, феніл-імідазолідініл, феніл-морфолініл, феніл-піперидиніл), необов'язково заміщений по групі гетероциклілу одним чи більше замісниками (наприклад, 1, 2 або 3), такими як групи =O та C₁₋₆алкіл (наприклад, метил);

-арил-гетероарил (наприклад, феніл-оксадіазоліл), необов'язково заміщений одним чи більше замісниками (наприклад, 1, 2 або 3), такими як -C₁₋₆алкіл (наприклад, метил);

-гетероарил-гетероцикліл (наприклад, піридиніл-піролідініл), необов'язково заміщений по групі гетероциклілу одним чи більше замісниками (наприклад, 1, 2 або 3), такими як групи =O; або

-гетероцикліл-гетероарил (наприклад, піперидиніл-піридиніл), необов'язково заміщений одним чи більше замісниками (наприклад, 1, 2 або 3), такими як -C₁₋₆алкіл (наприклад, метил).

У варіантах здійснення винаходу, де R² позначає -арил-гетероцикліл або -гетероарил-гетероцикліл і група гетероциклілу позначає групу гетероциклілу, що містить азот, група гетероциклілу може бути зв'язана з арилом або гетероарилом через атом азоту.

У більш конкретному варіанті здійснення винаходу, R² позначає

-арил (наприклад, феніл), необов'язково заміщений одним чи більше замісниками (наприклад, 1, 2 або 3), такими як -CONR⁴R⁵ (наприклад, -CONH₂, -CONHMe, -CONMe₂), -SO₂R⁴ (наприклад, -SO₂Me), -NR⁴SO₂R⁵ (наприклад, -NHSO₂Me), ціано або галоген (наприклад, бром);

-арил-гетероцикліл (наприклад, феніл-піролідін-1-іл, феніл-1,3-оксазолідін-3-іл, феніл-імідазолідін-3-іл, феніл-морфолін-4-іл, феніл-піперидин-1-іл), необов'язково заміщений по групі гетероциклілу одним чи більше (наприклад, 1, 2 або 3) замісниками, такими як групи =O (наприклад, -феніл-1-піролідін-2-он, -феніл-С-(1,3-оксазолідін-2-он), -феніл-С-імідазолідін-2-он, -феніл-С-імідазолідін-2,4-діон) і -C₁₋₆алкіл (наприклад, метил);

-арил-гетероарил (наприклад, феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл), необов'язково заміщений одним чи більше замісниками (наприклад, 1, 2 або 3), такими як -C₁₋₆алкіл (наприклад, метил);

-гетероарил-гетероцикліл (наприклад, 2-(піролідін-1-іл)піридин-5-іл), необов'язково заміщений по групі гетероциклілу одним чи більше замісниками (наприклад, 1, 2 або 3), такими як групи =O (наприклад, 2-(N-піролідін-2-он)піридин-5-іл); або

-гетероцикліл-гетероарил (наприклад, 1-(піридин-3-іл)піперидин-4-іл), необов'язково заміщений одним чи більше замісниками (наприклад, 1, 2 або 3), такими як -C₁₋₆алкіл (наприклад, метил).

Більш конкретно, R² позначає

-арил (наприклад, феніл), необов'язково заміщений одним чи більше замісниками (наприклад, 1, 2 або 3), такими як -CONR⁴R⁵ (наприклад, -CONH₂, -CONHMe, -CONMe₂), -SO₂R⁴ (наприклад,

-SO₂Me), NR⁴SO₂R⁵ (наприклад, -NHSO₂Me), ціано або галоген (наприклад, бром);

-арил-гетероцикліл (наприклад, феніл-піролідін-1-іл, феніл-1,3-оксазолідін-3-іл, феніл-імідазолідін-3-іл, феніл-морфолін-4-іл, феніл-піперидин-1-іл), необов'язково заміщений по групі гетероциклілу одним чи більше (наприклад, 1, 2 або 3) замісниками, такими як групи =O (наприклад, -феніл-1-піролідін-2-он, -феніл-С-(1,3-оксазолідін-2-он), -феніл-С-імідазолідін-2-он, -феніл-С-імідазолідін-2,4-діон) і C₁₋₆алкіл (наприклад, метил); або

-гетероарил-гетероцикліл (наприклад, 2-(піролідін-1-іл)піридин-5-іл), необов'язково заміщений по групі гетероциклілу одним чи більше замісниками (наприклад, 1, 2 або 3), такими як групи =O (наприклад, 2-(N-піролідін-2-он)піридин-5-іл).

Найбільш конкретно, R² позначає

-арил-гетероцикліл (наприклад, феніл-піролідін-1-іл, феніл-1,3-оксазолідін-3-іл, феніл-імідазолідін-3-іл, феніл-морфолін-4-іл, феніл-піперидин-1-іл), необов'язково заміщений по групі гетероциклілу одним чи більше (наприклад, 1, 2 або 3) замісниками, такими як групи =O (наприклад, -феніл-1-піролідін-2-он, -феніл-С-(1,3-оксазолідін-2-он), -феніл-С-імідазолідін-2-он, -феніл-С-імідазолідін-2,4-діон) і C₁₋₆алкіл (наприклад, метил); або

-гетероарил-гетероцикліл (наприклад, 2-(піролідін-1-іл)піридин-5-іл), необов'язково заміщений по групі гетероциклілу одним чи більше замісниками (наприклад, 1, 2 або 3), такими як групи =O (наприклад, 2-(N-піролідін-2-он)піридин-5-іл).

В одному аспекті даний винахід забезпечує сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль чи сольват, де

R¹ позначає -C₁₋₆алкіл, -C₃₋₇циклоалкіл або -CH₂-C₃₋₇циклоалкіл, де зазначені циклоалкільні групи можуть необов'язково бути заміщені C₁₋₃-алкілом;

X позначає зв'язок або -CH₂-;

R² позначає -арил, -арил-гетероарил, арил-гетероарил, гетероарил-гетероцикліл та -гетероцикліл-гетероарил;

де зазначені групи арилу, гетероарили та гетероциклілу R² можуть необов'язково бути заміщені одним чи більше замісниками (наприклад, 1, 2 або 3), які можуть бути однаковими чи різними і які можуть бути вибрані з групи, що складається з галогену, гідрокси, ціано, нітро, =O, C₁₋₆алкілу, галоген-C₁₋₆алкілу, -O-галоген-C₁₋₆алкілу, -C₁₋₆алкілу, -SO₂R⁴, -CONR⁴R⁵, -NR⁴CO⁵, -NR⁴SO₂R⁵ або -SO₂NR⁴R⁵; і

де R⁴ та R⁵ незалежно вибирають із водню та C₁₋₆алкілу.

В одному варіанті здійснення зазначеного аспекту винаходу R¹ позначає -C₃₋₇циклоалкіл (наприклад, циклобутил, циклопентил або циклогексил), зокрема, ненасичений циклобутил.

У випадку альтернативного варіанта здійснення винаходу R¹ позначає -C₁₋₆алкіл (наприклад, етил, 1-метилетил, 2-метилпропіл), зокрема, 1-метилетил або 2-метилпропіл.

У випадку іншого варіанта здійснення зазначеного аспекту винаходу R^1 позначає $-\text{CH}_2-\text{C}_{3-7}\text{циклоалкіл}$, зокрема, циклопропілметил.

У випадку одного варіанта здійснення зазначеного аспекту групи арилу, гетероарилу та гетероциклілу R^2 можуть бути необов'язково заміщені одним чи більше замісниками (наприклад, 1, 2 або 3), які можуть бути однаковими чи різними і які можуть бути вибрані з групи, що складається з галогену, гідрокси, ціано, нітро, $=\text{O}$, $\text{C}_{1-6}\text{алкілу}$, $-\text{C}_{1-6}\text{алкілу}$, галоген- $\text{C}_{1-6}\text{алкілу}$, $-\text{O}$ -галоген- $\text{C}_{1-6}\text{алкілу}$ та $-\text{CONR}^4\text{R}^5$.

У випадку одного варіанта здійснення зазначеного аспекту R^4 , R^5 та R^6 незалежно вибирають із водню та $\text{C}_{1-6}\text{алкілу}$.

В іншому варіанті здійснення зазначеного аспекту R^2 позначає

-арил (наприклад, феніл), необов'язково заміщений одним чи більше замісниками (наприклад, 1, 2 або 3), такими як $-\text{CONR}^4\text{R}^5$ (наприклад, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHMe}$, $-\text{CONMe}_2$), $-\text{SO}_2\text{R}^4$ (наприклад, $-\text{SO}_2\text{Me}$), $-\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^5$ (наприклад, $-\text{NHSO}_2\text{Me}$), ціано або галоген (наприклад, бром);

-арил-гетероцикліл (наприклад, феніл-піролідініл, феніл-оксазолідініл, феніл-імідазолідініл, феніл-морфолініл, феніл-піперидиніл), необов'язково заміщений по групі гетероциклілу одним чи більше (наприклад, 1, 2 або 3) замісниками, такими як групи $=\text{O}$ та $-\text{C}_{1-6}\text{алкіл}$ (наприклад, метил);

-арил-гетероарил (наприклад, феніл-оксадіазоліл), необов'язково заміщений одним чи більше замісниками (наприклад, 1, 2 або 3), такими як $-\text{C}_{1-6}\text{алкіл}$ (наприклад, метил);

-гетероарил-гетероцикліл (наприклад, піридиніл-піролідініл), необов'язково заміщений по групі гетероциклілу одним чи більше замісниками (наприклад, 1, 2 або 3), такими як групи $=\text{O}$; або

-гетероцикліл-гетероарил (наприклад, піперидиніл-піролідініл), необов'язково заміщений одним чи більше замісниками (наприклад, 1, 2 або 3), такими як $-\text{C}_{1-6}\text{алкіл}$ (наприклад, метил).

У випадку варіантів здійснення, де R^2 позначає -арил-гетероцикліл або -гетероарил-гетероцикліл і група гетероциклілу позначає групу гетероциклілу, що містить азот, група гетероциклілу може бути зв'язана з арилом або гетероарилом через атом азоту.

У більш конкретному варіанті здійснення зазначеного аспекту R^2 позначає

-арил (наприклад, феніл), необов'язково заміщений одним чи більше замісниками (наприклад, 1, 2 або 3), такими як $-\text{CONR}^4\text{R}^5$ (наприклад, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHMe}$, $-\text{CONMe}_2$), $-\text{SO}_2\text{R}^4$ (наприклад, $-\text{SO}_2\text{Me}$), $\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^5$ (наприклад, $-\text{NHSO}_2\text{Me}$), ціано або галоген (наприклад, бром);

-арил-гетероцикліл (наприклад, феніл-піролідін-1-іл, феніл-1,3-оксазолідін-3-іл, феніл-імідазолідін-3-іл, феніл-морфолін-4-іл, феніл-піперидин-1-іл), необов'язково заміщений по групі гетероциклілу одним чи більше (наприклад, 1, 2 або 3) замісниками, такими як групи $=\text{O}$ (наприклад, -феніл-1-піролідін-2-он, -феніл-С-(1,3-оксазолідін-2-он), -феніл-С-імідазолідін-2-он, -

феніл-С-імідазолідін-2,4-діон) і $-\text{C}_{1-6}\text{алкіл}$ (наприклад, метил);

-арил-гетероарил (наприклад, феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл), необов'язково заміщений одним чи більше замісниками (наприклад, 1, 2 або 3), такими як $-\text{C}_{1-6}\text{алкіл}$ (наприклад, метил);

-гетероарил-гетероцикліл (наприклад, 2-(піролідін-1-іл)піридин-5-іл), необов'язково заміщений по групі гетероциклілу одним чи більше замісниками (наприклад, 1, 2 або 3), такими як групи $=\text{O}$ (наприклад, 2-(N-піролідін-2-он)піридин-5-іл); або

-гетероцикліл-гетероарил (наприклад, 1-(піридин-3-іл)піперидин-4-іл), необов'язково заміщений одним чи більше замісниками (наприклад, 1, 2 або 3), такими як $-\text{C}_{1-6}\text{алкіл}$ (наприклад, метил).

Більш конкретно, R^2 позначає

-арил (наприклад, феніл), необов'язково заміщений одним чи більше замісниками (наприклад, 1, 2 або 3), такими як $-\text{CONR}^4\text{R}^5$ (наприклад, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHMe}$, $-\text{CONMe}_2$), $-\text{SO}_2\text{R}^4$ (наприклад, $-\text{SO}_2\text{Me}$), $\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^5$ (наприклад, $-\text{NHSO}_2\text{Me}$), ціано або галоген (наприклад, бром);

-арил-гетероцикліл (наприклад, феніл-піролідін-1-іл, феніл-1,3-оксазолідін-3-іл, феніл-імідазолідін-3-іл, феніл-морфолін-4-іл, феніл-піперидин-1-іл), необов'язково заміщений по групі гетероциклілу одним чи більше (наприклад, 1, 2 або 3) замісниками, такими як групи $=\text{O}$ (наприклад, -феніл-1-піролідін-2-он, -феніл-С-(1,3-оксазолідін-2-он), -феніл-С-імідазолідін-2-он, -феніл-С-імідазолідін-2,4-діон) і $-\text{C}_{1-6}\text{алкіл}$ (наприклад, метил); або

-гетероарил-гетероцикліл (наприклад, 2-(піролідін-1-іл)піридин-5-іл), необов'язково заміщений по групі гетероциклілу одним чи більше замісниками (наприклад, 1, 2 або 3), такими як групи $=\text{O}$ (наприклад, 2-(N-піролідін-2-он)піридин-5-іл).

Найбільш конкретно, R^2 позначає

-арил-гетероцикліл (наприклад, феніл-піролідін-1-іл, феніл-1,3-оксазолідін-3-іл, феніл-імідазолідін-3-іл, феніл-морфолін-4-іл, феніл-піперидин-1-іл), необов'язково заміщений по групі гетероциклілу одним чи більше (наприклад, 1, 2 або 3) замісниками, такими як групи $=\text{O}$ (наприклад, -феніл-1-піролідін-2-он, -феніл-С-(1,3-оксазолідін-2-он), -феніл-С-імідазолідін-2-он, -феніл-С-імідазолідін-2,4-діон) і $-\text{C}_{1-6}\text{алкіл}$ (наприклад, метил); або

-гетероарил-гетероцикліл (наприклад, 2-(піролідін-1-іл)піридин-5-іл), необов'язково заміщений по групі гетероциклілу одним чи більше замісниками (наприклад, 1, 2 або 3), такими як групи $=\text{O}$ (наприклад, 2-(N-піролідін-2-он)піридин-5-іл).

У випадку більш конкретного аспекту даний винахід забезпечує сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль чи сольват, де

R^1 позначає $-\text{C}_{1-6}\text{алкіл}$, $-\text{C}_{3-7}\text{циклоалкіл}$ або $-\text{CH}_2-\text{C}_{3-7}\text{циклоалкіл}$;

X позначає зв'язок;

R^2 позначає -арил, -арил-гетероцикліл, -арил-гетероарил, -гетероарил-гетероцикліл та -гетероцикліл-гетероарил;

де зазначені групи арилу, гетероарила та гетероциклілу R^2 можуть необов'язково бути заміщені одним чи більше замісниками (наприклад, 1, 2 або 3), які можуть бути однаковими чи різними і які можуть бути вибрані з групи, що складається з галогену, гідрокси, ціано, нітро, =O, C_{1-6} алкілу, галоген- C_{1-6} алкілу, -O-галоген- C_{1-6} алкілу, - C_{1-6} алкілу, - SO_2R^4 , - $CONR^4R^5$, - NR^4CO^5 , $NR^4SO_2R^5$ або - $SO_2NR^4R^5$; i

де R^4 та R^5 незалежно вибирають із водню та C_{1-6} алкілу.

У випадку іншого аспекту даний винахід забезпечує сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль чи сольват, де

R^1 позначає незаміщений - C_{3-7} циклоалкіл;

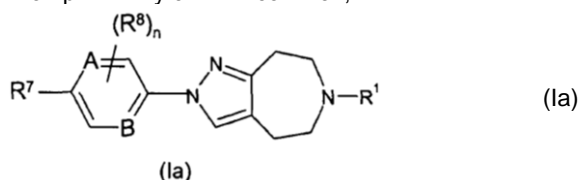
X позначає зв'язок;

R^2 позначає -арил, -арил-арил, -арил-гетероарил, -арил-гетероцикліл, -гетероарил, -гетероарил-арил, -гетероарил-гетероарил, -гетероарил-гетероцикліл, -гетероцикліл, -гетероцикліл-арил, -гетероцикліл-гетероарил або -гетероцикліл-гетероцикліл;

де зазначені групи арилу, гетероарила та гетероциклілу R^2 можуть необов'язково бути заміщені одним чи більше замісниками (наприклад, 1, 2 або 3), які можуть бути однаковими чи різними і які можуть бути вибрані з групи, що складається з галогену, гідрокси, ціано, нітро, =O, C_{1-6} алкілу, C_{1-6} алкокси, галоген- C_{1-6} алкілу, галоген- C_{1-6} алкокси та - $CONR^4R^5$; i

де R^4 та R^5 незалежно вибирають із водню та C_{1-3} алкілу.

У випадку іншого аспекту даний винахід забезпечує сполуку формули (Ia) або її фармацевтично прийнятну сіль чи сольват,



де

R^1 позначає - C_{1-6} алкіл, - C_{3-7} циклоалкіл або - CH_2 - C_{3-7} циклоалкіл;

A та B незалежно позначають CH або N;

R^7 позначає водень, гідрокси, галоген, ціано, нітро, C_{1-6} алкіл, галоген- C_{1-6} алкіл, -O-галоген- C_{1-6} алкіл, - C_{1-6} алкіл, - $NR^{4a}R^{5a}$, - $CONR^{4a}R^{5a}$, - $NR^{4a}COR^{5a}$, - SO_2R^{4a} , - $NR^{4a}SO_2R^{5a}$ або - $SO_2NR^{4a}R^{5a}$, де R^{4a} та R^{5a} незалежно позначають водень або C_{1-6} алкіл, або де $NR^{4a}R^{5a}$ може бути групою гетероциклілу, що містить азот, яка може необов'язково бути заміщена одним чи більше (наприклад, 1, 2 або 3) замісниками, незалежно вибраними з =O та C_{1-3} алкілу;

R^8 позначає гідрокси, галоген, ціано, нітро, C_{1-6} алкіл, галоген- C_{1-6} алкіл або -O-галоген- C_{1-6} алкіл, - C_{1-6} алкіл; i

n позначає 0 або 1.

В одному варіанті здійснення винаходу R^1 позначає - C_{3-7} циклоалкіл (наприклад, циклобутил,

циклопентил або циклогексил), зокрема, ненасичений циклобутил.

У випадку альтернативного варіанта здійснення винаходу R^1 позначає - C_{1-6} алкіл (наприклад, етил, 1-метилетил, 2-метилпропіл), зокрема, 1-метилетил або 2-метилпропіл. Більш конкретно, R^1 позначає 1-метилетил.

У випадку альтернативного варіанта здійснення винаходу R^1 позначає - CH_2 - C_{3-7} цикло алкіл, зокрема, циклопропілметил.

В одному варіанті здійснення винаходу A позначає N і B позначає CH. У випадку іншого варіанта здійснення винаходу A та B - обидва позначають CH.

В одному варіанті здійснення винаходу R^7 позначає водень, галоген, ціано, C_{1-6} алкіл, галоген- C_{1-6} алкіл, -O-галоген- C_{1-6} алкіл, - C_{1-6} алкіл, - $NR^{4a}R^{5a}$, - $CONR^{4a}R^{5a}$, - SO_2R^{4a} або - $NR^{4a}SO_2R^{5a}$, де R^{4a} та R^{5a} незалежно позначають водень або C_{1-6} алкіл, або де $NR^{4a}R^{5a}$ позначає групу гетероциклілу, що містить азот, яка може необов'язково бути заміщена одним чи більше (наприклад, 1, 2 або 3) замісниками, незалежно вибраними з =O та C_{1-3} алкілу.

У випадку більш конкретного варіанта здійснення винаходу R^7 позначає - $NR^{4a}R^{5a}$ або - $CONR^{4a}R^{5a}$, де R^{4a} та R^{5a} незалежно позначають водень або C_{1-6} алкіл, або де $NR^{4a}R^{5a}$ позначає групу гетероциклілу, що містить азот, яка може необов'язково бути заміщена одним чи більше (наприклад, 1, 2 або 3) замісниками, незалежно вибраними з =O та C_{1-3} алкілу.

У випадку більш конкретного варіанта здійснення винаходу R^{4a} та R^{5a} незалежно позначають водень або C_{1-3} алкіл.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу $NR^{4a}R^{5a}$ позначає групу гетероциклілу, що містить азот, яка може необов'язково бути заміщена одним чи більше (наприклад, 1, 2 або 3) замісниками, незалежно вибраними з =O та C_{1-3} алкілу.

У ще більш конкретному варіанті здійснення винаходу R^7 позначає групу гетероциклілу, що містить азот, (наприклад, $NR^{4a}R^{5a}$), наприклад, групу піролідінілу, імідазолідинілу, оксазолідинілу, піперидінілу, морфолінілу, необов'язково заміщену одним чи більше (наприклад, 1, 2 або 3) замісниками, незалежно вибраними з =O та C_{1-3} алкілу.

Найбільш конкретно, R^7 позначає піролідініл, імідазолідиніл або оксазолідиніл, необов'язково заміщений одним чи більше (наприклад, 1, 2 або 3) замісниками, незалежно вибраними з =O та C_{1-3} алкілу (наприклад, -N-піролідин-2-он, -N-оксазолідин-2-он або 3-метил-імідазолідин-2-он).

В одному варіанті здійснення винаходу n позначає 0.

Сполуки відповідно до винаходу включають приклади E1-E46, представлені нижче, або їх фармацевтично прийнятні солі або сольвати.

Більш конкретно, сполуки відповідно до винаходу включають:

1-[5-(6-циклобутил-5,6,7,8-тетрагидропіразоло[3,4-d]азепін-2(4H)-іл)-2-піридиніл]-2-піролідинон;

1-[4-(6-циклобутил-5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4H)-іл)феніл]-2-піролідинон;

1-[4-[6-метилетил-5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4H)-іл]феніл]-2-піролідинон;

1-[4-(6-циклобутил-5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4H)-іл]феніл]-3-метил-2-імідазолідинон; або

3-[4-(6-циклобутил-5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4H)-іл]феніл]-1,3-оксазолідин-2-он

або їх фармацевтично прийнятну сіль чи сольват.

В силу їх потенційного застосування в медицині, солі сполук формули (I) краще є фармацевтично прийнятними.

Фармацевтично прийнятні солі приєднання кислоти можуть бути отримані при реакції сполуки формули (I) з придатною неорганічною або органічною кислотою (такою як бромистоводнева, хлористоводнева, сірчана, азотна, фосфорна, бурштинова, малеїнова, мурашина, оцтова, пропіонова, фумарова, лимонна, винна, молочна, бензойна, саліцилова, глутамінова, аспарагінова, п-толуолсульфонова, бензолсульфонова, метансульфонова, етансульфонова, нафталенсульфонова, така як 2-нафталенсульфонова або гексанова кислота), необов'язково в придатному розчиннику, такому як органічний розчинник, з одержанням солі, що може бути виділена шляхом кристалізації та фільтрування. Фармацевтично прийнятні солі приєднання кислоти сполуки формули (I) можуть містити або бути, наприклад, сіль гідробромід, гідрохлорид, сульфат, нітрат, фосфат, сукцинат, малеат, форміат, ацетат, пропіонат, фумарат, цитрат, тартрат, лактат, бензоат, саліцилат, глутамат, аспартат, п-толуолсульфонат, бензолсульфонат, метансульфонат, етансульфонат, нафталенсульфонат (наприклад, 2-нафталенсульфонат) або гексаноат.

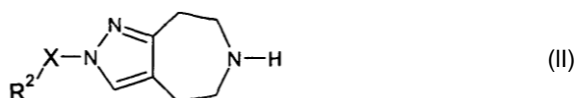
Сполуки вільні основи можуть бути перетворені на відповідні гідрохлоридні солі шляхом обробки в метанолі або дихлорметані розчином хлороводню в діетиловому ефірі з наступним упарюванням розчинників.

В об'єм винаходу також включені всі можливі стехіометричні та нестехіометричні форми солей сполук формули (I), включаючи гідрати та сольвати.

Деякі сполуки формули (I) здатні існувати у вигляді стереоізомерів. Зрозуміло, що винахід також охоплює всі геометричні та оптичні ізомери зазначених сполук та їх суміші, включаючи рацемати. Різні стереоізомерні форми можуть бути розділені одна від одної методами, відомими з області техніки (наприклад, розділення за допомогою хіральної ВЕРХ), або будь-який даний ізомер може бути отриманий за допомогою стереоспецифічного або асиметричного синтезу. Винахід також охоплює будь-які таутомерні форми та їх суміші.

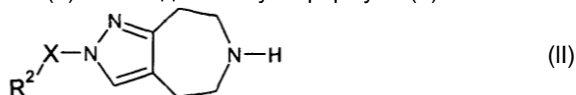
Даний винахід також забезпечує спосіб одержання сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, де спосіб включає

(a) взаємодію сполуки формули (II)



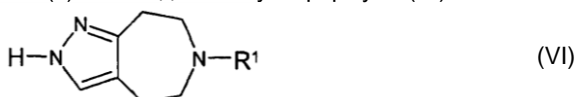
де X та R² визначені вище, зі сполукою формули R¹=O, де R¹ позначає C₁₋₆алкіл, C₃₋₇циклоалкіл або -CH-C₃₋₇циклоалкіл, де циклоалкільні групи можуть необов'язково бути заміщені C₁₋₃-алкілом; або

(b) взаємодію сполуки формули (II)



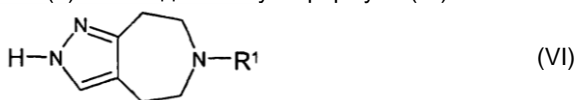
де X та R² визначені вище, зі сполукою формули R¹-L², де R¹ визначений вище, і де L² є придатною відхідною групою, такою як галоген (наприклад, йод); або

(c) взаємодію сполуки формули (VI)



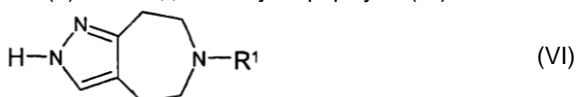
де R¹ визначений вище, зі сполукою формули R²-X-B(OH)₂, де R² позначає арил, арил-арил, арил-гетероарил, арил-гетероцикліл, гетероарил, гетероарил-арил, гетероарил-гетероарил або гетероарил-гетероцикліл, і X позначає зв'язок; або

(d) взаємодію сполуки формули (VI)



де R¹ визначений вище, зі сполукою формули R²-X-L¹, де R² визначений вище, де X позначає зв'язок, і де L¹ є придатною відхідною групою, такою як галоген (наприклад, бром); або

(e) взаємодію сполуки формули (VI)



де R¹ визначений вище, зі сполукою формули R²-X-L¹, де R² визначений вище, де X позначає -CH₂- і де L¹ є придатною відхідною групою, такою як галоген (наприклад, бром); або

(f) зняття захисних груп сполуки формули (I), що є захищеною; або

(g) інтерконверсію однієї сполуки формули (I) на іншу.

Процес (a) звичайно включає застосування відновних умов (таких як обробка боргідридом, наприклад, триацетоксиборгідридом натрію), необов'язково в присутності кислоти, такої як оцтова кислота, у придатному розчиннику, такому як дихлорметан, при придатній температурі, такий як кімнатна температура.

Процес (b) має місце в придатному розчиннику, такому як етанол, необов'язково в присутності основи, такої як карбонат калію, при придатній температурі, такий як температура кипіння.

Процес (c) звичайно включає застосування солі міді, такої як ацетат міді(II), у придатному розчиннику, такому як дихлорметан, при придатній температурі, наприклад, кімнатній температурі, необов'язково в присутності молекулярних сит і

необов'язково в присутності основи, наприклад, піридину.

Якщо R^2 позначає групу арилу, арил-арилу, арил-гетероарилу, арил-гетероциклілу, гетероарилу, гетероарил-арилу, гетероарил-гетероарилу або гетероарил-гетероциклілу, процес (d) звичайно включає використання придатної каталітичної системи, наприклад, йодиду міді (I) з діаміновим лігандом, таким як транс-1,2-діаміноциклогексан, в присутності придатної основи, наприклад, фосфату калію, у придатному розчиннику, наприклад, діоксані, при придатній температурі, такий як нагрівання при кипінні. Якщо R^2 позначає групу гетероциклілу, гетероцикліл-арилу, гетероцикліл-гетероарилу або гетероцикліл-гетероциклілу, процес (d) звичайно включає застосування основи, такої як гідрид натрію, у придатному розчиннику, такому як диметилформамід, при придатній температурі, такий як нагрівання при 60-70°C.

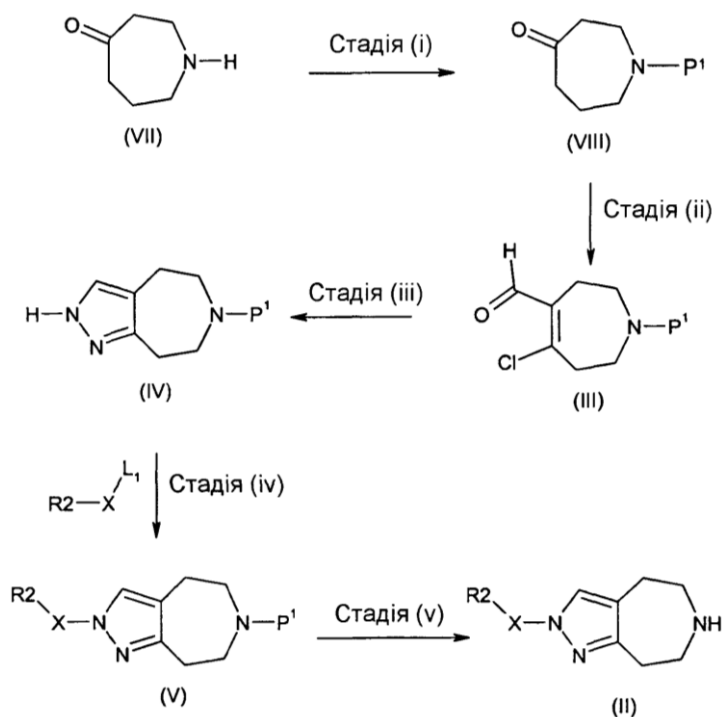
Процес (e) звичайно включає застосування основи, такої як гідрид натрію, у придатному розчиннику, такому як диметилформамід, при придатній температурі, такий як нагрівання при 60-70°C.

У випадку процесу (f), приклади захисних груп і способи їх видалення можуть бути знайдені в T.W. Greene «Protective Groups in Organic Synthesis» (J. Wiley and Sons, 1991). Придатні захисні групи аміну включають сульфоніл (наприклад, тозил), ацил (наприклад, ацетил, 2',2',2'-трихлоретоксикарбоніл, бензилоксикарбоніл або трет-бутоксикарбоніл) і арилалкіл (наприклад, бензил), які можуть бути видалені шляхом гідролізу (наприклад, використовуючи кислоту, таку як хлористоводнева кислота в діоксані або трифтороцтова кислота в дихлорметані) або відновним шляхом (наприклад, гідрогеноліз бензильної групи або відновне видалення 2',2',2'-трихлоретоксикарбонільної групи із застосуванням

цинку в оцтовій кислоті) залежно від ситуації. Інші придатні захисні групи аміну включають трифторацетил (-COCF₃), який може бути видалений каталізованим основою гідролізом, або зв'язану із твердофазовим полімером бензильну групу, як, наприклад, зв'язану з полімером Мерифільда 2,6-диметоксибензильну групу (лінкер Еллмана), які можуть бути видалені шляхом каталізованого кислотою гідролізу, наприклад, трифтороцтовою кислотою.

Процес (d) може здійснюватися із застосуванням звичайних методів інтерконверсії, таких як епімеризація, окиснення, відновлення, алкілювання, нуклеофільне або електрофільне ароматичне заміщення, гідроліз складного ефіру або нітрилу, формування амідного зв'язку або опосередковані металами реакції сполучення. Приклади опосередкованих перехідними металами реакцій сполучення, застосовуваних як методи інтерконверсії, включають такі: каталізовані паладієм реакції сполучення між органічними електрофілами, такими як арилгалогеніди, і металоорганічними реагентами, наприклад, бороновими кислотами (реакції крос-сполучення Сузукі); каталізовані паладієм реакції амінування та амідкування між органічними електрофілами, такими як арилгалогеніди, і нуклеофілами, такими як аміни та аміді; каталізовані міддю реакції амідкування між органічними електрофілами (такими як арилгалогеніди) та нуклеофілами, такими як аміді; опосередковані міддю реакції сполучення між фенолами та бороновими кислотами.

Сполуки формули (II), де R^2 є групою арилу, арил-арилу, арил-гетероарилу, арил-гетероциклілу, гетероарилу, гетероарил-арилу, гетероарил-гетероарилу або гетероарил-гетероциклілу і X є зв'язком, можуть бути одержані за такою схемою:



де P^1 позначає придатну захисну групу, таку як бензил, X позначає зв'язок, і L_1 позначає придатну відхідну групу, наприклад, бром.

Коли P^1 позначає бензил, стадія (i) включає взаємодію сполуки формули (VII) з бензальдегідом. Реакція звичайно включає застосування відновних умов (таких як обробка боргидридом, наприклад, триацетоксиборгидридом натрію), необов'язково в присутності основи (наприклад, триетиламіну) у придатному розчиннику, такому як дихлорметан, при придатній температурі, такий як між 70°C і кімнатною температурою.

Стадія (ii) звичайно має місце а присутності хлорокису фосфору та диметилформаміду при придатній температурі, такий як між 70°C і кімнатною температурою.

Стадія (iii) звичайно включає реакцію циклізації з гідрaziном (наприклад, гідразингідратом) у придатному розчиннику, наприклад, етанолі, при придатній температурі, наприклад, кипінні, з необов'язковим додаванням каталітичних кількостей кислоти, такої як водна хлористоводнева кислота.

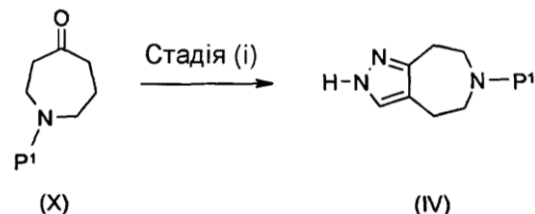
Слід брати до уваги, що до реакції циклізації сполука формули (II) може піддаватися реакції з гідроксиламіном хлоргідратом у придатному розчиннику, такому як етанол, при придатній температурі, такий як кімнатна температура, з утворенням відповідного оксиму.

Стадія (iv) звичайно включає застосування придатної каталітичної системи, наприклад, йодиду міді(I) з діаміновим лігандом, таким як транс-1,2-діаміноциклогексан, в присутності придатної основи, наприклад, фосфату калію, у придатному розчиннику, наприклад, діоксані, при придатній температурі, наприклад, нагріванні до кипіння, як описано в процесі (d).

Стадія (v) позначає реакцію видалення захисних груп. Коли P^1 позначає бензил, стадія (v) може здійснюватися із застосуванням придатного каталізатора, наприклад, паладію на вугіллі, у придат-

ному розчиннику, такому як етанол, під тиском водню, наприклад, одній атмосфері водню.

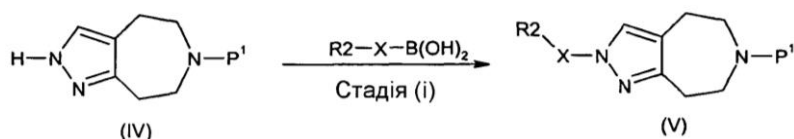
Коли P^1 позначає 1,1-диметилетилкарбоксилат, сполука формули (IV) може, альтернативно, бути одержана за такою схемою:



Стадія (i) звичайно включає реакцію діізопропіламіду літію та етилформіату в придатному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, при придатній температурі, такий як кімнатна температура, з наступною реакцією циклізації з гідрaziном (наприклад, гідразингідратом), необов'язково, в присутності кислоти, у придатному розчиннику, такому як етанол, при придатній температурі, наприклад, кипінні.

Сполуки формули (II) можуть бути одержані зі сполук формули (IV), одержаних із застосуванням зазначеної захисної групи. Однак, як буде очевидно кваліфікованому читачеві, коли P^1 позначає 1,1-диметилетилкарбоксилат, реакція зняття захисної групи може здійснюватися при обробці трифтороцтовою кислотою в дихлорметані або 4M HCl у діоксані при придатній температурі, такий як кімнатна температура.

Сполуки формули (V), де R^2 є групою арилу, арил-арилу, арил-гетероарилу, арил-гетероциклілу, гетероарилу, гетероарил-арилу, гетероарил-гетероарилу або гетероарил-гетероциклілу і X є зв'язком, можуть бути одержані за такою схемою:



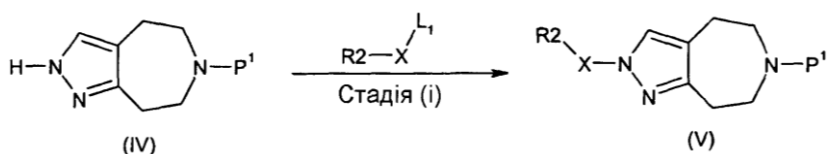
де P^1 позначає придатну захисну групу, таку як бензил, і група $R_2-X-B(OH)_2$ позначає арил або гетероарилборонову кислоту (наприклад, X позначає зв'язок).

Стадія (i) звичайно включає застосування солі міді, такої як ацетат міді(II), у придатному розчиннику, такому як дихлорметан, при придатній температурі, наприклад, кімнатній температурі, необов'язково в присутності молекулярних сит і необов'язково в присутності основи, наприклад, піридину, як описано раніше для процесу (c).

Сполуки формули (II), де R^2 позначає групу гетероциклілу, гетероцикліл-арилу, гетероцикліл-

гетероарилу або гетероцикліл-гетероциклілу, і X позначає зв'язок, можуть бути одержані як описано раніше, використовуючи сполуки формули (V), де R^2 позначає групу гетероциклілу, гетероцикліл-арилу, гетероцикліл-гетероарилу або гетероцикліл-гетероциклілу, і X позначає зв'язок.

Сполуки формули (V), де R^2 позначає групу гетероциклілу, гетероцикліл-арилу, гетероцикліл-гетероарилу або гетероцикліл-гетероциклілу і X позначає зв'язок, можуть бути одержані за такою схемою:



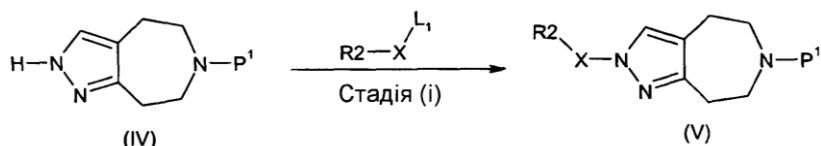
де P^1 позначає придатну захисну групу, таку як бензил, X позначає зв'язок, і L_1 позначає відхідну групу, таку як бром.

Стадія (i) звичайно включає застосування основи, такої як гідрид натрію, у придатному розчиннику, такому як диметилформамід, при придатній температурі, наприклад, при нагріванні при 60-70°C, як описано в процесі (d).

Сполуки формули (II), де R^2 є групою арилу, арил-арилу, арил-гетероарилу, арил-гетероциклілу, гетероарилу, гетероарил-арилу, гетероарил-гетероарилу або гетероарил-гетероциклілу і X є $-\text{CH}_2-$, можуть бути одержані, як описано раніше, використовуючи сполуки форму-

ли (V), де R^2 є групою -арилу, -арил-арилу, -арил-гетероарилу, -арил-гетероциклілу, -гетероарилу, -гетероарил-арилу, -гетероарил-гетероарилу, -гетероарил-гетероциклілу, -гетероциклілу, -гетероцикліл-арилу, -гетероцикліл-гетероарилу або -гетероцикліл-гетероциклілу, і X є групою CH_2- .

Сполуки формули (V), де R^2 є групою -арилу, -арил-арилу, -арил-гетероарилу, -арил-гетероциклілу, -гетероарилу, -гетероарил-арилу, -гетероарил-гетероарилу, -гетероарил-гетероциклілу, -гетероциклілу, -гетероцикліл-арилу, -гетероцикліл-гетероарилу або -гетероцикліл-гетероциклілу і X є групою $-\text{CH}_2-$, можуть бути одержані за такою схемою:

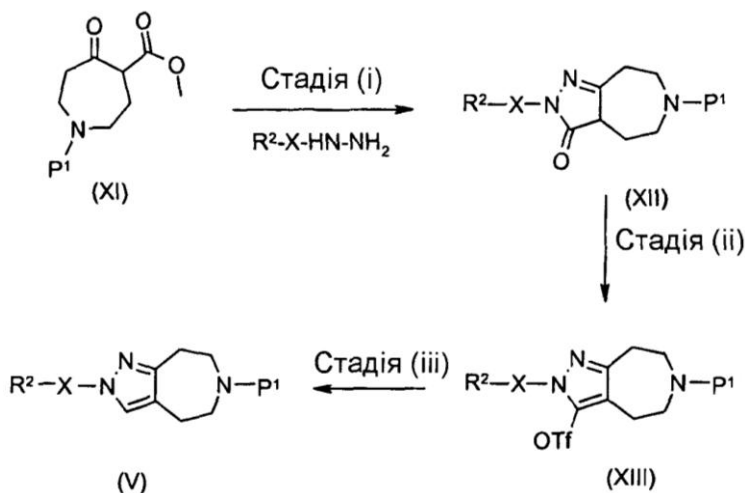


де P^1 позначає придатну захисну групу, таку як бензил, X позначає $-\text{CH}_2-$, і U позначає відхідну групу, наприклад, бром.

Стадія (i) звичайно включає застосування основи, такої як гідрид натрію, у придатному розчиннику, такому як диметилформамід, при придатній

температурі, наприклад, при нагріванні при 60-70°C, як описано в процесі (e).

Сполуки формули (V), де R^2 та X визначені раніше, можуть, альтернативно, бути одержані за такою схемою:



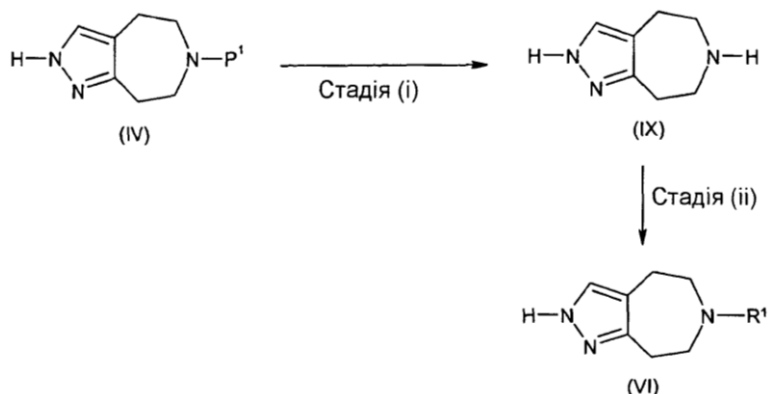
де P^1 позначає придатну захисну групу, таку як 1,1-диметилетилкарбоксилат, де R^2 і X визначені раніше, і де $-\text{OTf}$ позначає трифлатну групу.

Коли $\text{R}^2\text{-X-HN-NH}_2$ позначає гідрохлоридну сіль, стадія (i) звичайно включає застосування основи, такої як триетиламін, у придатному розчиннику, такому як трет-бутанол, і придатній температурі, наприклад, при кипінні.

Стадія (ii) включає реакцію з діізопропілетиламіном та 1,1,1-трифтор-N-феніл-N-[(триформетил)сульфоніл]метансульфонамідом у придатному розчиннику, такому як дихлорметан, при придатній температурі, наприклад, при кипінні.

Стадія (iii) включає обробку основою (наприклад, триетиламіном) в присутності придатного каталізатора, такого як паладій на вугіллі, у придатному розчиннику, такому як суміш етилацетату та

метанолу, при придатній температурі, такий як кімнатна температура, під тиском водню, наприклад, одній атмосфері водню.



Стадія (i) є реакцією видалення захисної групи. Коли P^1 є бензилом, стадія (i) може здійснюватися із застосуванням придатного каталізатора, наприклад, паладію на вугіллі, у придатному розчиннику, такому як етанол, під тиском водню, наприклад, одній атмосфері водню.

Стадія (ii) може проводитися, як описано раніше у випадку процесу (a).

Сполуки формули (VII) та (XI) можуть бути одержані, як описано в Synthetic Communications, 1992, 22(9), 1249-58. Сполуки формули (III) можуть бути одержані відповідно до DE3105858.

Сполуки формули (X), $R^1=O$, R^1-L^2 , $R^2-X-V(OH)_2$ (де X позначає зв'язок), R^2-X-L^1 (де X позначає зв'язок або $-CH_2-$) і $R^2-X-HN-NH_2$ (де X та R^2 визначені раніше) або є комерційно доступними, або можуть бути одержані з комерційно доступних сполук із застосуванням стандартної методології.

Сполуки формули (I) та їх фармацевтично прийнятні солі виявляють афінитет та є антагоністами та/або зворотними агоністами рецептора гістаміну H3 і, як вважають, мають потенційне застосування при лікуванні неврологічних захворювань, включаючи хворобу Альцгеймера, деменцію (включаючи деменцію з тільцями Леві та васкулярну деменцію), вікову дисфункцію пам'яті, легке когнітивне порушення, когнітивний розлад, епілепсію, біль неврологічного походження, включаючи невралгію, неврит і біль у спині та біль при запальному процесі, включаючи остеоартрит, ревматоїдний артрит, біль при гострому запальному процесі та біль у спині, мігрень, хвороба Паркінсона, розсіяний склероз, інсульт і порушення сну (включаючи нарколепсію та недолік сну, зв'язаний із хворобою Паркінсона); психічні розлади, включаючи шизофренію (зокрема, когнітивний розлад при шизофренії), синдром дефіциту уваги з гіперактивністю, депресію, неспокій і пристрасть; та інші захворювання, включаючи ожиріння та шлунково-кишкові розлади.

Слід також взяти до уваги, що сполуки формули (I), як очікують, є селективними стосовно гістамінових рецепторів H3 у порівнянні з іншими підтипами гістамінових рецепторів, таких як рецептор гістаміну H1. Загалом, сполуки за винаходом можуть бути щонайменше в 10 разів більш селектив-

Сполуки формули (VI) можуть бути одержані за такою схемою, де P^1 позначає придатну захисну групу, таку як бензил:

ними для H3 відносно H1, наприклад, щонайменше в 100 разів більш селективними.

Таким чином, винахід також забезпечує сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль для застосування як терапевтичної речовини при лікуванні або профілактиці згаданих вище розладів, зокрема, когнітивних розладів при захворюваннях, таких як хвороба Альцгеймера та розлад нейродегенеративні розлади.

Винахід додатково забезпечує спосіб лікування або профілактики згаданих вище розладів у ссавців, включаючи людину, який включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі.

В іншому аспекті винахід забезпечує застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі при виробництві лікарського засобу для застосування при лікуванні згаданих вище розладів.

У випадку використання в терапії сполуки формули (I) звичайно складають у стандартні фармацевтичні композиції. Такі композиції можуть бути одержані із застосуванням стандартних методів.

Таким чином, даний винахід додатково забезпечує фармацевтичну композицію для застосування при лікуванні згаданих раніше розладів, яка містить сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль і фармацевтично прийнятний носій.

Даний винахід додатково забезпечує фармацевтичну композицію, яка містить сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль та фармацевтично прийнятний носій.

Сполуки формули (I) можуть застосовуватися в комбінації з іншими терапевтичними агентами, наприклад, лікарськими засобами, як стверджують, корисними як або модифікуюча, або симптоматична терапія хвороби Альцгеймера. Придатними прикладами таких інших терапевтичних агентів можуть бути агенти, про які відомо, що вони модифікують холінергічну передачу, такі як антагоністи 5-HT₆, M1-агоністи мускарину, M2-антагоністи мускарину або інгібітори ацетилхолінестерази. Коли сполуки застосовуються в комбінації з іншими терапевтичними агентами, сполуки

можуть бути введені або послідовно, або одночасно будь-яким зручним способом.

Таким чином, винахід забезпечує, у додатковому аспекті, комбінацію, яка містить сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятне похідне разом з додатковим терапевтичним агентом або агентами.

Згадані вище комбінації можуть зручно бути надані для застосування у вигляді фармацевтичних рецептур, і в такий спосіб фармацевтичні рецептури, що містять комбінації, як визначено раніше, разом з фармацевтично прийнятним носієм або наповнювачем, складають додатковий аспект винаходу. Індивідуальні компоненти таких комбінацій можуть бути введені або послідовно, або одночасно в окремій або комбінованій фармацевтичній рецептурі.

Коли сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятне похідне використовують у комбінації з другим терапевтичним агентом, активним у відношенні того ж стану захворювання, доза кожної сполуки може відрізнятися від такої у випадку, коли сполука застосовується окремо. Придатні дози можуть бути легко оцінені фахівцем в області техніки.

Фармацевтична композиція за винаходом, яка може бути одержана шляхом змішування, відповідно, при температурі навколишнього середовища та атмосферному тиску, звичайно є придатною для перорального, парентерального або ректального введення і, по суті, може мати форму таблеток, капсул, рідких пероральних препаратів, порошків, гранул, пастилок, відновлюваних порошків, ін'єкційних або інфузійних розчинів чи суспензій, або супозиторіїв. У більшості випадків кращим є пероральне введення композицій.

Таблетки та капсули для перорального введення можуть мати вигляд одиничної дози та можуть містити традиційні допоміжні речовини, такі як зв'язуючі агенти, наповнювачі, зм'ягчувальні речовини при таблетуванні, дезінтегратори та прийнятні зволожуючі агенти. Таблетки можуть бути покриті відповідно до методів, добре відомих у звичайній фармацевтичній практиці.

Пероральні рідкі препарати можуть мати вигляд, наприклад, водної або масляної суспензії, розчинів, емульсій, сиропів або еліксирів, або можуть мати вигляд сухого продукту для розведення у воді чи іншому придатному носії перед застосуванням. Такі рідкі препарати можуть містити традиційні добавки, такі як суспендувальні агенти, емульгувальні агенти, неводні носії (які можуть включати харчові масла), консерванти і, якщо необхідно, традиційні ароматизатори або консерванти.

У випадку парентерального введення, рідкі стандартні лікарські форми одержують, використовуючи сполуку за винаходом або її фармацевтично прийнятну сіль і стерильний носій. Сполука, залежно від носія та концентрації, може бути або суспендована, або розчинена в носії. При одержанні розчинів сполука може бути розчинена для ін'єкції та стерилізована за допомогою фільтра перед заповненням придатного флакона або ампули та закупорюванням. Краще, допоміжну речо-

вину, таку як місцеві анестетики, консерванти та буферні агенти, розчиняють у носії. Для збільшення стабільності композиція може бути заморожена після заповнення флакона і вода може бути видалена у вакуумі. Парентеральні суспензії одержують по суті аналогічно, за винятком того, що сполуку суспендують у носії замість розчинення і стерилізація не може супроводжуватися фільтруванням. Сполука може бути стерилізована шляхом контактування з етиленоксидом перед суспендуванням у стерильному носії. Краще, поверхнево-активну речовину або зволожуючий агент включають у композицію для полегшення однорідного розподілу сполуки.

Композиція може містити від 0,1% мас. до 99% мас, краще, від 10 до 60% мас. активної речовини, залежно від способу введення. Доза сполуки, використовувана при лікуванні вищезгаданих розладів, буде варіювати у звичайний спосіб відповідно до тяжкості розладу, маси пацієнта та інших подібних факторів. Однак відповідно до загальних показників придатна одинична доза може становити 0,05-1000мг, більш прийнятно, 0,1-200мг, і ще більш прийнятно, 1,0-200мг. В одному аспекті придатна одинична доза може становити 0,1-50мг. Такі одиничні дози можуть вводитися більше одного дня, наприклад, два або три дні. Така терапія може тривати протягом декількох тижнів або місяців.

Наступні «Описи» та «Приклади» ілюструють одержання сполук за винаходом.

Опис 1

1-(Фенілметил)гексагідро-4Н-азепін-4-он гідрохлорид (D1)

Метод А

Гексагідро-4Н-азепін-4-он гідрохлорид (10г, 66,9ммоль, може бути одержаний, як описано в Synthetic Communications, 1992, 22(9), 1249-58) суспендували в дихлорметані (100мл) і додавали триетиламін (9,31мл, 66,9ммоль), за яким ішов бензальдегід (68мл, 0,699ммоль). Суміш перемішували під аргоном при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, потім охолоджували на льоді, під час додавання порціями триацетоксиборгидриду натрію (17г, 80ммоль). Суміш перемішували та дозволяли нагрітися до кімнатної температури, потім перемішували протягом 2 годин. Додавали 2М розчин гідроксиду натрію (80мл), шари розділяли та водний шар екстрагували дихлорметаном (×2). Об'єднані органічні екстракти упарювали до половини об'єму, потім екстрагували 2М хлористоводневою кислотою (2×100мл). Водний шар підлуговували за допомогою 50% розчину гідроксиду натрію та екстрагували дихлорметаном (×2). Об'єднані органічні екстракти сушили над сульфатом магнію та упарювали, даючи зазначену в заголовку сполуку (D1).

¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 1,99-2,02 (1H, м), 2,14-2,24 (1H, м), 2,51-2,53 (1H, м), 2,58-2,70 (2H, м), 3,05-3,13 (1H, с), 3,18-3,37 (2H, м), 3,48-3,51 (2H, м), 4,37 (2H, д), 7,46-7,47 (3H, м), 7,65-7,67 (2H, м), 11,35 (1H, ушир.с).

Метод В

Суспензію гексагідро-4Н-азепін-4-ону гідрохлориду (5г, 33,4ммоль, може бути одержаний, як

описано в Synthetic Communications, 1992, 22(9), 1249-58) у дихлорметані (50мл) обробляли бензальдегідом (34мл, 33,4ммоль) і триетиламіном (4,66мл, 33,4ммоль) і залишали перемішуватися при кімнатній температурі приблизно 10 хвилин. Додавали триацетоксиборгідрид натрію (10,6г, 50,1ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Після зазначеного часу реакцію гасили 2М розчином NaOH (~50мл) і екстрагували дихлорметаном (2×200мл), промивали насиченим розчином солі, сушили над сульфатом магнію, упарювали та очищали шляхом хроматографії на колонці на силікагелі, елюючи сумішшю 2М аміаку в метанолі та дихлорметані (0-4%). Сіль HCl одержували, використовуючи 1,1 еквівалента 1М HCl у діетиловому ефірі, даючи зазначену в заголовку сполуку (D1). МС (ES+) m/e 204 [M+H]⁺.

Опис 2

1-(Феніл метил)гексагідро-4Н-азепін-4-он (D2)

Гексагідро-4Н-азепін-4-он гідрохлорид (10г, 66,9ммоль, може бути одержаний, як описано в Synthetic Communications, 1992, 22(9), 1249-58) суспендували в дихлорметані (100мл) і додавали триетиламін (9,31мл, 66,9ммоль), за яким ішов бензальдегід (68мл, 0,699ммоль). Суміш перемішували під аргоном при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, потім охолоджували на льоді під час додавання порціями триацетоксиборгідриду натрію (17г, 80ммоль). Суміш перемішували та дозволяли нагрітися до кімнатної температури, потім перемішували протягом 2 годин. Додавали 2М розчин гідроксиду натрію (80мл), шари розділяли та водний шар екстрагували дихлорметаном (×2). Об'єднані органічні екстракти упарювали до половини об'єму, потім екстрагували 2М хлористоводневою кислотою (2×100мл). Водний шар підлугували за допомогою 50% розчину гідроксиду натрію та екстрагували дихлорметаном (×2). Об'єднані органічні екстракти сушили над сульфатом магнію та упарювали, даючи зазначену в заголовку сполуку (D2).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,82-1,88 (2H, м), 2,52-2,55 (2H, м), 2,59-2,62 (2H, м), 2,71-2,76 (4H, м), 3,65 (1H, с), 7,23-7,33 (5H, м).

Опис 3

5-Хлор-1-(феніл метил)-2,3,6,7-тетрагідро-1Н-азепін-4-карбал ьдегід (D3)

Метод А

Додавали до дихлорметану (90мл) під аргоном диметилформамід (6,4мл, 83,5ммоль) і охолоджували до 0°C. По краплях додавали хлорокис фосфору (6,24мл, 67,05ммоль) і перемішували суміш при 0°C протягом 2 годин. До зазначеної вище суміші додавали порціями 1-(фенілметил)гексагідро-4Н-азепін-4-он гідрохлорид (може бути одержаний, як описано в Описі 1, 10г, 41,72ммоль) при 0°C протягом 10 хвилин. Суміш перемішували при 0°C протягом 45 хвилин, потім дозволяли нагрітися до кімнатної температури та перемішували протягом ночі. Реакцію порціями виливали в ацетат натрію (100г) у воді (800мл). Одержану суміш доводили до pH10 за допомогою 2М розчину гідроксиду натрію, потім розділяли. Водний шар екстрагували дихлормета-

ном (×2), і об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином солі, сушили над сульфатом магнію та упарювали з одержанням зазначеної в заголовку сполуки, яка може використовуватися без додаткового очищення (D3). МС (ES+) m/e 250,252 [M+H]⁺.

Метод В

Додавали до дихлорметану (140мл) під аргоном диметилформамід (10,11мл, 132ммоль) і охолоджували до 0°C. По краплях додавали хлорокис фосфору (9,87мл, 106ммоль) і перемішували суміш при 0°C протягом 2 годин. 1-(Фенілметил)гексагідро-4Н-азепін-4-он (може бути одержаний, як описано в Описі 2, 13,4г, 65,95ммоль) розчиняли в дихлорметані (40мл) і додавали по краплях протягом 10 хвилин до зазначеної вище суміші при 0°C. Суміш перемішували при 0°C протягом 45 хвилин, потім нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом ночі. Реакцію порціями виливали в ацетат натрію (130г) у воді (1л). Одержану суміш доводили до pH10 за допомогою 2М розчину гідроксиду натрію, потім розділяли. Водний шар екстрагували дихлорметаном (×2), і об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином солі, сушили над сульфатом магнію та упарювали з одержанням зазначеної в заголовку сполуки, яка може використовуватися без додаткового очищення (D3). МС (ES+) m/e 250,252 [M+H]⁺.

Метод С

До розчину диметилформаміду (385мл, 5ммоль) у безводному дихлорметані (6мл) на крижаній лазні повільно додавали хлорокис фосфору (374мл, 4ммоль). Одержану суміш залишали перемішуватися на льодяній бані протягом 3 годин. Потім додавали по краплях 1-(фенілметил)гексагідро-4Н-азепін-4-он гідрохлорид (може бути одержаний, як описано в Описі 1, 600г, 2,5ммоль), і потім реакційну суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом ночі. Наступного дня суміш повільно додавали в інтенсивно перемішувану суміш ацетату натрію (6г, 73, 2 моль) у льодяній воді (60мл). Одержану суміш доводили до pH10 за допомогою 2М NaOH та екстрагували дихлорметаном (3×60мл). Органічні шари поєднували та промивали NaHCO₃ і насиченим розчином солі, сушили над MgSO₄ та упарювали. Результуюча неочищена суміш зазначеної в заголовку сполуки може використовуватися без додаткового очищення (D3). МС (ES+) m/e 250 [M+H]⁺.

Опис 4

Оксим 5-хлор-1-(феніл метил)-2,3,6,7-тетрагідро-1Н-азепін-4-карбальдегіду (D4)

Розчин 5-хлор-1-(фенілметил)-2,3,6,7-тетрагідро-1Н-азепін-4-карбальдегіду (може бути одержаний, як описано в Описі 3, 11,6г, 46,5ммоль) в етанолі перемішували з гідроксиламіну гідрохлоридом (3,23г, 46,5ммоль) при кімнатній температурі протягом 72 годин. Етанол видаляли упарюванням і залишок розподіляли між етилацетатом та насиченим розчином бікарбонату натрію. Етилацетат промивали водою та насиченим розчином солі, потім сушили та упарювали,

даючи зазначену в заголовку сполуку (D4); MC (ES+) m/e 265 та 267 [M+H]⁺.

Опис 5

6-(Фенілметил)-2,4,5,6,7,8-гексагідропіразоло [3,4-d]азепін (D5)

Метод А

До розчину 5-хлор-1-(фенілметил)-2,3,6,7-тетрагідро-1Н-азепін-4-карбальдегіду (може бути одержаний, як описано в Описі 3, 10,4г, 41,8ммоль) в етанолі (30мл) додавали каталітичну кількість 2М хлористоводневої кислоти (5 краплин), потім гідразингідрат (2,43мл, 50,2ммоль). Одержану суміш нагрівали до кипіння протягом 48 годин і концентрували у вакуумі. Одержану неочищену суміш розбавляли водою, підлугувували за допомогою насиченого розчину бікарбонату натрію та екстрагували в етилацетат. Екстракти поєднували, промивали насиченим розчином солі, сушили над сульфатом магнію та концентрували у вакуумі. Продукт очищали шляхом хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю 2М аміаку в метанолі/дихлорметані (2-4%), даючи зазначену в заголовку сполуку (D5). MC (ES+) m/e 288 [M+H]⁺.

Метод В

5-Хлор-1-(фенілметил)-2,3,6,7-тетрагідро-1Н-азепін-4-карбальдегід (може бути одержаний, як описано в Описі 3, приблизно 41,72ммоль), гідразингідрат (2,23мл, 45,89ммоль) і 2М хлористоводневу кислоту (5 краплин) перемішували в етанолі (100мл) і нагрівали до кипіння протягом 76 годин. Розчинник упарювали і залишок розподіляли між етилацетатом та водою і підлугувували шляхом додавання бікарбонату натрію. Водну фазу екстрагували етилацетатом і об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином солі, сушили над сульфатом магнію та упарювали. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії, елюючи 2-4% 2М аміаком в метанолі/дихлорметані з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (D5). MC (ES+) m/e 228 [M+H]⁺.

Метод С

До суспензії оксиму 5-хлор-1-(фенілметил)-2,3,6,7-тетрагідро-1Н-азепін-4-карбальдегіду (може бути одержаний, як описано в Описі 4, 400мг, 1,51ммоль) в етанолі (8мл) і 2М хлористоводневої кислоти (4 краплі) додавали гідразингідрат (8мл). Одержану суспензію нагрівали до кипіння протягом двох днів. Суміш охолоджували до кімнатної температури та обробляли надлишком ацетону. Екстрагували 2×100мл етилацетату. Водний шар підлугувували за допомогою бікарбонату натрію та повторно екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти сушили, упарювали та розчиняли в дихлорметані і наносили на два 10г SCX-картриджі, елюючи метанолом, потім 2М аміаком в метанолі. Основні фракції поєднували, упарювали та очищали шляхом хроматографії на колонці, елюючи сумішшю 2М аміаку в метанолі та дихлорметану (0-5%), що давало зазначену в заголовку сполуку (D5). MC (ES+) m/e 228 [M+H]⁺.

Метод D

До суспензії оксиму 5-хлор-1-(фенілметил)-2,3,6,7-тетрагідро-1Н-азепін-4-карбальдегіду (може бути одержаний, як описано в Описі 4, 200мг, 0,76ммоль) в етанолі (2мл) і хлористоводневої

кислоти (1 крапля) додавали гідразингідрат (2мл). Одержану суспензію нагрівали до кипіння протягом 15 хвилин і потім протягом ночі. Додавали додаткові 2мл гідразингідрату та кип'ятіння продовжували протягом 1 години. Дозволяли реакційній суміші охолонути, гасили ацетоном, промивали водою та повторно екстрагували етилацетатом (3×50мл). Об'єднані екстракти сушили над сульфатом магнію та очищали шляхом хроматографії на колонці, елюючи сумішшю 2М аміаку в метанолі та дихлорметану (0-3%), що давало продукт (D5).

¹H-ЯМР (MeOD) δ 2,68-2,70 (2H, м), 2,78 (4H, м), 2,84-2,87 (2H, м), 3,80 (2H, с), 7,23-7,27 (2H, м), 7,31-7,34 (2H, м), 7,38-7,40 (2H, м).

Метод Е

Розчин 5-хлор-1-(фенілметил)-2,3,6,7-тетрагідро-1Н-азепін-4-карбальдегіду (може бути одержаний, як описано в Описі 3, 10,41г, 41,8ммоль) в етанолі (30мл) і хлористоводневої кислоти (5 краплин) обробляли гідразингідратом (2,43мл, 50,2ммоль) і нагрівали до кипіння протягом ночі. Реакційну суміш упарювали з одержаним в'язкого масла, яке перерозчиняли в етанолі (30мл) і нагрівали до кипіння протягом 27 годин. Після охолодження до кімнатної температури суміш упарювали, розчиняли у воді та етилацетаті, підлугувували за допомогою бікарбонату натрію та екстрагували етилацетатом (3×150мл). Об'єднані екстракти промивали насиченим розчином солі, сушили над сульфатом магнію, упарювали та очищали шляхом хроматографії на колонці, елюючи сумішшю 2М аміаку в метанолі та дихлорметані (2-4%), що давало продукт (D5). MC (ES+) m/e 228 [M+H]⁺.

Метод F

Розчин 5-хлор-1-(фенілметил)-2,3,6,7-тетрагідро-1Н-азепін-4-карбальдегіду (може бути одержаний, як описано в Описі 3, 1,73г, 6,95ммоль) в етанолі (10мл) обробляли гідразингідратом (0,37мл, 7,64ммоль) і нагрівали до кипіння протягом 18 годин і потім додатково протягом 2 днів. Після охолодження до кімнатної температури суміш фільтрували і фільтрат упарювали та розчиняли у воді. Доводили рН до 8 за допомогою бікарбонату натрію з наступною екстракцією етилацетатом. Об'єднані екстракти сушили над сульфатом магнію, упарювали та очищали шляхом хроматографії на колонці, елюючи сумішшю 2М аміаку в метанолі та дихлорметану (2-4%), що давало продукт (D5). MC (ES+) m/e 228 [M+H]⁺.

Метод G

До розчину 5-хлор-1-(фенілметил)-2,3,6,7-тетрагідро-1Н-азепін-4-карбальдегіду (може бути одержаний, як описано в Описі 3, 500мг, 0,2ммоль) в етанолі (5мл) і 2М HCl (3 краплі) повільно додавали гідразингідрат (106мкл, 2,2ммоль). Одержану суміш кип'ятили під аргоном протягом ночі. Наступного дня суміш упарювали досуха, розчиняли в 40мл води, доводили до рН8, використовуючи бікарбонат натрію, і екстрагували 3×50мл етилацетату. Органічні шари поєднували, потім промивали насиченим розчином солі та сушили над MgSO₄ і упарювали. Одержаний сирий залишок очищали шляхом хроматографії на силікагелі, що давало

продукт (D5); МС (ES+) m/e 228 $[M+H]^+$; і 7- (фенілметил)-2,4,5,6,7,8-гексагідропіразоло[3,4-з]азепін у вигляді суміші (85:15).

Опис 6

2,4,5,6,7,8-Гексагідропіразоло[3,4-d]азепіну гідрохлорид (D6)

6-(Фенілметил)-2,4,5,6,7,8-гексагідропіразоло[3,4-d]азепін (може бути одержаний, як описано в Описі 5, 5,52г, 24,29ммоль) розчиняли в етанолі (70мл) під аргоном і додавали 2М хлористоводневу кислоту (12,2мл, 24,4ммоль), потім 50% вологий каталізатор 10% паладію на вугіллі (1г). Суміш перемішували в атмосфері водню протягом 18 годин. Каталізатор відфільтровували і фільтрат упарювали з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (D6); МС (ES+) m/e $[M+H]^+$.

Опис 7

2,4,5,6,7,8-Гексагідропіразоло[3,4-d]азепін (D7)

Метод А

6-(Фенілметил)-2,4,5,6,7,8-гексагідропіразоло[3,4-d]азепін (може бути одержаний, як описано в Описі 5, 390мг, 1,72ммоль) розчиняли в етанолі (8мл), обробляли паладієм (100мг, 10% на вугільній пасті) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі під воднем (атмосферний тиск) протягом 18 годин. Суміш фільтрували через целіт і фільтрат упарювали при зниженому тиску, що давало зазначену в заголовку сполуку (D7). МС (ES+) m/e 138 $[M+H]^+$.

Метод В

6-(Фенілметил)-2,4,5,6,7,8-гексагідропіразоло[3,4-d]азепін (може бути одержаний, як описано в Описі 5, 2,8г, 12,3ммоль) розчиняли в етанолі, обробляли паладієм на вугіллі (10% паста, 718мг, 1,23ммоль) і гідрогенували при атмосферному тиску та кімнатній температурі протягом 42 годин. Суміш фільтрували через целіт та упарювали при зниженому тиску, що давало продукт (D7); МС (ES+) m/e 138 $[M+H]^+$.

Метод С

1,1-Диметилетил-4,5,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-6(2Н)-карбоксилат (може бути одержаний, як описано в Описі 9, 1,4г, 5,9ммоль) у дихлорметані (2мл) обробляли трифтороцтовою кислотою (2мл). Після 1 години суміш упарювали, розчиняли в метанолі та наносили на SCX іонообмінний картридж і промивали метанолом, а потім 2М розчином аміаку в метанолі. Фракції, що містять аміак, потім поєднували та упарювали, і одержаний залишок хроматографували на силікагелі, елюючи сумішшю 1:99, збільшуючи до 20:80, 2М аміаку в метанолі та дихлорметану, щоб одержати зазначену в заголовку сполуку (D7); МС (ES+): $[M+H]^+$ при m/z 138,12.

Опис 8

1,1-Диметилетил-4-форміл-5-оксогексагідро-1Н-азепін-1-карбоксилат (D8)

1,1-Диметилетил-4-оксогексагідро-1Н-азепін-1-карбоксилат (комерційно доступний, наприклад, від Magic Chemicals, 2,0г, 9,4ммоль) у тетрагідрофурані при -78°C обробляли 2М розчином діізопропіламиду літію (4,7мл, 9,4ммоль) у тетрагідрофурані. Після 20 хвилин додавали чистий етилформиат (0,7г, 9,4ммоль) і дозволяли реакційній суміші нагрітися до кімнатної температури.

Після 2 годин реакцію гасили, виливали у воду та екстрагували кілька разів етилацетатом. Об'єднані органічні шари потім сушили та упарювали у вакуумі, щоб одержати зазначену в заголовку сполуку, яка може використовуватися без додаткового очищення (D8).

Опис 9

1,1-Диметилетил-4,5,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-6(2Н)-карбоксилат (D9)

Метод А

2,4,5,6,7,8-Гексагідропіразоло[3,4-d]азепіну гідрохлорид (може бути одержаний, як описано в Описі 6, 4,1г, 23,58ммоль) суспендували в 1:1 тетрагідрофурані та диметилформаміді (100мл) і охолоджували до 0°C. Додавали триетиламін (6,6мл, 47,16мл), потім ди-трет-бутилдикарбонат (5,14г, 23,58ммоль). Суміш перемішували та дозволяли нагрітися до кімнатної температури протягом 2 годин, потім упарювали. Залишок розчиняли в діетиловому ефірі та промивали водою (×3). Органічний шар сушили над сульфатом магнію та упарювали. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії, елюючи 2-4% 2М аміаку в метанолі/дихлорметані, що давало зазначену в заголовку сполуку (D9). МС (ES+) m/e 182 $[M+H]^+$.

Метод В

2,4,5,6,7,8-Гексагідропіразоло[3,4-d]азепін (може бути одержаний, як описано в Описі 7, 250мг, 1,82ммоль) суспендували в тетрагідрофурані (5мл), обробляли триетиламіном (0,25мл, 1,82ммоль) та біс(1,1-диметилетил)дикарбонатом (397мг, 1,82ммоль), і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі під аргоном протягом 2 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску і продукт очищали хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю 2М аміаку в метанолі/дихлорметані (2-5%), що давало зазначену в заголовку сполуку (D9). МС (ES+) m/e 182 $[M+H]^+$.

Метод С

Розчин 2,4,5,6,7,8-гексагідропіразоло[3,4-d]азепіну (може бути одержаний, як описано в Описі 7, 800мг, 5,84ммоль) у тетрагідрофурані (10мл) обробляли триетиламіном (815мкл, 5,84ммоль) і біс(1,1-диметилетил)дикарбонатом (1,27г, 5,84ммоль), потім перемішували при кімнатній температурі під аргоном протягом 2 годин. Після видалення розчинника у вакуумі залишок очищали хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю 2М аміаку в метанолі/дихлорметані (0-10%), що давало зазначену в заголовку сполуку (D9). МС (ES+) m/e 238 $[M+H]^+$.

Метод D

1,1-Диметилетил-4-форміл-5-оксогексагідро-1Н-азепін-і-карбоксилат (може бути одержаний, як описано в Описі 8, неочищена речовина, приблизно 9,4ммоль) в етанолі (20мл) обробляли гідразин-гідратом (1,4г, 30ммоль). Суміш нагрівали до кипіння протягом 2 годин перед охолодженням до кімнатної температури та упарюванням у вакуумі. Сирий продукт потім очищали на силікагелі, елюючи етилацетатом, що давало зазначену в заголовку сполуку (D9); МС (ES+): $[M+H]^+$ при m/z 238,18.

Опис 10

1,1-Диметилетил-2-(4-ціанофеніл)-4,5,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-6(2H)-карбоксилат (D10)

1,1-Диметилетил-4,5,7,8-

тетрагідропіразоло[3,4-фзепін-6(2H)-карбоксилат (може бути одержаний, як описано в Описі 9, 1,80г, 7,58ммоль), 4-ціанофенілборонову кислоту (2,23г, 15,16ммоль, комерційно доступна, наприклад, від Aldrich), ацетат міді(II) (4,15г, 22,76ммоль), піридин (1,21мл, 15,16ммоль) і порошкоподібні 4А молекулярні сита (5,33г) перемішували в дихлорметані (80мл) при кімнатній температурі на повітрі протягом 40 годин. Суміш фільтрували через шар кізельгуру (Kieselguhr) і фільтрат упарювали. Залишок розчиняли в етилацетаті та розчин промивали 5% розчином бікарбонату натрію (×3), сушили над сульфатом магнію та упарювали. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії, елюючи 10-40% етилацетату в н-пентані, одержуючи зазначену в заголовку сполуку (D10); МС (ES+) m/e 339 [M+H]⁺.

Опис 11

4-(5,6,7,8-Тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4H)-іл)бензонітрил (D11)

1,1-Диметилетил-2-(4-ціанофеніл)-4,5,7,8-

тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-6(2H)-карбоксилат (може бути одержаний, як описано в Описі 10, 150мг, 0,443ммоль) розчиняли в 1,4-діоксані (1мл) і додавали 4М хлороводень в 1,4-діоксані (3мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Додавали метанол і суміш очищали на 10г SCX-колонці, елюючи спочатку метанолом, потім 2М аміаком у метанолі. Упарювання основних фракцій давало зазначену в заголовку сполуку (D11). МС (ES+) m/e 239 [M+H]⁺.

Опис 12

1,1-Диметилетил-2-(4-бромфеніл)-4,5,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-6(2H)-карбоксилат (D12)

Метод А

1,1-Диметилетил-4,5,7,8-

тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-6(2H)-карбоксилат (може бути одержаний, як описано в Описі 9, 964мг, 4,06ммоль), 4-бромфенілборонову кислоту (1,64г, 8,12ммоль, комерційно доступна, наприклад, від Aldrich), ацетат міді(II) (2,22г, 12,18ммоль), піридин (0,646мл, 8,12ммоль) і порошкоподібні 4А молекулярні сита (2,85г) перемішували в дихлорметані (40мл) при кімнатній температурі на повітрі протягом 64 годин. Суміш фільтрували через шар кізельгуру (Kieselguhr) і фільтрат упарювали. Залишок розчиняли в етилацетаті і розчин промивали 5% розчином бікарбонату натрію (×2), сушили над сульфатом магнію та упарювали. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії, елюючи 10-30% етилацетату в н-пентані, одержуючи зазначену в заголовку сполуку (D12). МС (ES+) m/e 392, 394 [M+H]⁺.

Метод В

1,1-Диметилетил-4,5,7,8-

тетрагідропіразоло[3,4-фзепін-6(2H)-карбоксилат (може бути одержаний, як описано в Описі 9, 254мг, 1,07ммоль), (4-бромфеніл)боронову кислоту (431мг, 2,14ммоль, комерційно доступна, напри-

клад, від Aldrich), ацетат міді (583мг, 3,21ммоль), піридин (0,17мл, 2,14ммоль) і молекулярні сита 4 ангстрем (0,75г) додавали разом до дихлорметану (10мл) і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі на повітрі протягом 18 годин. Суміш нагрівали при 40°C протягом 7 годин. Дозволяли суміші охолонути до кімнатної температури та перемішували протягом 18 годин. Суміш фільтрували через целіт і розчинник упарювали. Залишок розчиняли в етилацетаті та промивали насиченим розчином бікарбонату натрію. Шар етилацетату відокремлювали, сушили над сульфатом магнію та упарювали. Продукт очищали шляхом хроматографії на колонці, елюючи сумішшю етилацетат/пентан (1:9-1:4), одержуючи зазначену в заголовку сполуку (D12). МС (ES+) m/e 392,394 [M+H]⁺.

Метод С

Розчин

1,1-диметилетил-4,5,7,8-

тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-6(2H)-карбоксилату (може бути одержаний, як описано в Описі 9, 900мг, 3,8ммоль), 4-бромфенілборонової кислоти (1,5г, 7,6ммоль, комерційно доступна, наприклад, від Aldrich), ацетату міді (2,06г, 11,4ммоль), молекулярні сита (4А, 3,5г) і піридин (614мкл, 7,6ммоль) у дихлорметані (50мл) перемішували при кімнатній температурі на повітрі протягом 60 годин. Суміш потім фільтрували через шар целіту, промиваючи метанолом. Розчинник упарювали у вакуумі. Залишок розчиняли в етилацетаті та промивали 5% водяним розчином гідрокарбонату натрію (×2) і насиченим розчином солі, потім сушили над сульфатом магнію та упарювали у вакуумі. Одержаний залишок очищали шляхом хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю 2М аміаку в метанолі/дихлорметані (0-5%), з наступною додатковою хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетату в гексані (10-20%), що давало зазначену в заголовку сполуку (D12). МС (ES+) m/e 336 та 338 [M+¹Bu]⁺.

Опис 13

1-(5-Бром-2-піридиніл)-2-піролідинон (D13)

Метод А

До розчину 2-піролідинону (797мкл, 10,4ммоль) у диметилформаміді (10мл) при 0°C додавали порціями гідрид натрію (60% мас. у маслі, 416мг, 10,4ммоль). Реакційній суміші дозволяли перемішуватися при кімнатній температурі протягом 30 хвилин перед додаванням розчину 5-бром-2-хлорпіридину (1,00г, 5,20ммоль) у диметилформаміді (2мл). Одержаний суміш дозволяли нагріватися до кімнатної температури протягом 18 годин, потім нагрівали до 50°C протягом 1 години, а потім при 80°C додатково протягом 1,5 години. Додавали метанол та воду і суміш екстрагували дихлорметаном, сушили над сульфатом магнію та концентрували у вакуумі. Продукт очищали шляхом хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетату та пентану (0-50%), що давало зазначену в заголовку сполуку (D13). МС (ES+) m/e 241 та 243 [M+H]⁺.

Метод В

До розчину піролідинону (0,797мкл, 10,4ммоль) у диметилформаміді (10мл) при 0°C додавали порціями гідрид натрію (60% мас. у мас-

лі, 416мг, 10,4ммоль). Одержаній суміші дозволяли перемішуватися при 0°C протягом 30 хвилин. Додавали розчин 5-бром-2-хлорпіридину (1,00г, 5,20ммоль) у диметилформаміді (2мл), і одержаній суміші дозволяли нагріватися до кімнатної температури протягом ночі. Потім суміш нагрівали при 50°C протягом 1 години та при 80°C протягом 1,5 години. Після охолодження до кімнатної температури суміш гасили метанолом і водою, екстрагували дихлорметаном (3×100мл) і сушили над сульфатом магнію. Неочищену суміш очищали шляхом хроматографії на колонці, елюючи сумішшю етилацетату та пентану (0-50%), що давало продукт (D13). МС (ES+) m/e 241 та 243 [M+H]⁺.

Опис 14

2-(4-Бромфеніл)-6-(фенілметил)-2,4,5,6,7,8-гексагідропіразоло[3,4-d]азепін (D14)

Метод А

Суміш 6-(фенілметил)-2,4,5,6,7,8-гексагідропіразоло[3,4-d]азепіну (може бути одержаний, як описано в Описі 5, 500мг, 2,20ммоль), 4-(бромфеніл)боронової кислоти (885мг, 4,40ммоль, комерційно доступна, наприклад, від Aldrich), ацетату міді (1,19г, 6,60ммоль), піридину (0,36мл, 4,40ммоль) і молекулярних сит (1,5г) у дихлорметані (20мл) залишали перемішуватися при кімнатній температурі у відкритій колбі протягом 48 годин, потім додатково протягом 4-х днів. Реакційну суміш фільтрували через шар целіту, промиваючи дихлорметаном і метанолом. Фільтрат упарювали, перерозчиняли в метанолі та пропускали через 10г SCX картридж, елюючи метанолом, потім 2М розчином аміаку в метанолі. Неочищену суміш очищали за допомогою обернено-фазової хроматографії, елюючи сумішшю ацетонітрилу та води (5-100%), щоб одержати продукт (D14); МС (ES+) m/e 382 та 384 [M+H]⁺.

Метод В

6-(Фенілметил)-2,4,5,6,7,8-гексагідропіразоло[3,4-d]азепін (може бути одержаний, як описано в Описі 5, 50мг, 0,22ммоль), 4-бромфенілборонову кислоту (88мг, 0,44ммоль, комерційно доступна, наприклад, від Aldrich), ацетат міді(II) (120мг, 0,66ммоль), піридин (36мкл, 0,44ммоль) і молекулярні сита 4Å (150г) перемішували при кімнатній температурі на повітрі протягом 72 годин. Одержану сирю суміш завантажували в 1г попередньо врівноважений іонообмінний картридж (SCX), елюючи метанолом та 2М аміаком у метанолі. Основні фракції упарювали і одержаний неочищений залишок очищали обернено-фазовою хроматографією, щоб одержати сіль форміат. Даний продукт завантажували в 1г попередньо врівноважений іонообмінний картридж (SCX) і елювали метанолом та 2М аміаком у метанолі. Основні фракції поєднували та упарювали, щоб одержати зазначений у заголовку продукт (D14); МС (ES+) m/e 382/384 [M+H]⁺.

Опис 15

2-(6-Бром-3-піридиніл)-6-(фенілметил)-2,4,5,6,7,8-гексагідропіразоло[3,4-d]азепін (D15)

Суміш 6-(фенілметил)-2,4,5,6,7,8-гексагідропіразоло[3,4-a]азепіну (може бути одержаний, як описано в Описі 5, 200мг, 0,88ммоль), (6-бром-3-піридиніл)боронової кислоти (355мг,

1,76ммоль), ацетату міді (478мг, 2,64ммоль), піридину (0,142мл, 1,76ммоль) і молекулярних сит (600мг) у дихлорметані (10мл) залишали перемішуватися при кімнатній температурі у відкритій колбі протягом 240 годин. Реакційну суміш фільтрували через шар целіту, промиваючи дихлорметаном і метанолом. Фільтрат упарювали, перерозчиняли в метанолі та пропускали через 10г SCX-картридж, елюючи метанолом, потім 2М розчином аміаку в метанолі. Основні фракції поєднували, упарювали та очищали шляхом хроматографії на колонці, елюючи сумішшю 2М аміаку в метанолі та дихлорметану (0-10%). Нечистий продукт повторно очищали за допомогою обернено-фазової хроматографії, елюючи сумішшю ацетонітрилу та води (5-100% та 3-60%), щоб одержати продукт (D15); МС (ES+) m/e 383 та 385 [M+H]⁺.

Опис 16

1-[5-[6-(Фенілметил)-5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4Н)-іл]-2-піридиніл]-2-піролідинон (D16)

Метод А

Суміш 6-(фенілметил)-2,4,5,6,7,8-гексагідропіразоло[3,4-d]азепіну (може бути одержаний, як описано в Описі 5, 40,0мг, 0,18ммоль), 1-(5-бром-2-піридиніл)-2-піролідинону (може бути одержаний, як описано в Описі 13, 48,0мг, 0,20ммоль), йодиду міді(І) (10,0мг, 0,05ммоль), транс-1,2-діаміноциклогексану (6мкл, 0,05ммоль) і К₃РO₄ (137мг, 0,65ммоль) суспендували в діоксані (3мл) і нагрівали, під аргоном, при 140°C протягом 18 годин. Неочищену суміш розбавляли метанолом, наносили на SCX-картридж (Varian bond-elute, 5г) і промивали метанолом, потім сумішшю 2М аміак/метанол. Основні фракції поєднували, упарювали та очищали додатково за допомогою хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю 2М аміаку в метанолі/дихлорметані (0-5%), щоб одержати зазначену в заголовку сполуку (D16); МС (ES+) m/e 388 [M+H]⁺.

Метод В

Суміш 6-(фенілметил)-2,4,5,6,7,8-гексагідропіразоло[3,4-d]азепіну (може бути одержаний, як описано в Описі 5, 40,0мг, 0,18ммоль), 1-(5-бром-2-піридиніл)-2-піролідинону (може бути одержаний, як описано в Описі 13, 48,0мг, 0,20ммоль), йодиду міді (10,0мг, 0,05ммоль), (1R,2R)-1,2-циклогександіаміну (6,00мкл, 0,05ммоль) і фосфату калію (137мг, 0,65ммоль) у діоксані (3мл) нагрівали до кипіння протягом ночі, і потім охолоджували протягом двох днів. Суміш розбавляли метанолом і пропускали через 5г SCX-картридж, елюючи метанолом, потім 13М розчином аміаку в метанолі. Основні фракції поєднували, упарювали та очищали шляхом хроматографії на колонці, елюючи сумішшю 2М аміаку в метанолі та дихлорметану (0-5%), що давало продукт (D16); МС (ES+) m/e 388 [M+H]⁺.

Метод С

Суміш 2-(6-бром-3-піридиніл)-6-(фенілметил)-2,4,5,6,7,8-гексагідропіразоло[3,4-d]азепіну (може бути одержаний, як описано в Описі 15, 40мг, 0,10ммоль), 2-піролідинону (15мкл, 0,20ммоль), карбонату калію (41мг, 0,30ммоль), йодиду міді(І) (6мг, 0,03ммоль), N,N'-диметил-1,2-етандіаміну

(4мкл, 0,03ммоль) у діоксані (4мл) нагрівали до кипіння протягом 24 годин. Знов додавали таку ж кількість 2-піролідінону, йодиду міді(І) і N,N'-диметил-1,2-етандіаміну та нагрівали суміш до кипіння протягом 2 годин. Після упарювання розчинника у вакуумі залишок очищали за допомогою SCX-картриджа, з наступною хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю 2М аміаку у метанолі/дихлорметані (0-10%). Колонку повторювали, елюючи сумішшю 2М аміаку в метанолі/дихлорметані (0-7,5%), щоб одержати зазначену в заголовку сполуку (D16); МС (ES+) m/e 388 [M+H]⁺.

Опис 17

1,1-Диметилетил-2-(6-бром-3-піридиніл)-4,5,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-6(2H)-карбоксилат (D17)

Суміш 1,1-диметилетил-4,5,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-6(2H)-карбоксилату (може бути одержаний, як описано в Описі 9, 207мг, 0,87ммоль), (6-бром-3-піридиніл)боронової кислоти (204мг, 1,74ммоль), ацетату міді (472мг, 2,61ммоль), піридину (140мкл, 1,74ммоль) і молекулярних сит (4А, 750мг) у дихлорметані (10мл) перемішували на повітрі протягом 8 днів. Сиру суміш потім фільтрували через шар целіту та промивали дихлорметаном або аміаком. Після упарювання у вакуумі залишок очищали за допомогою SCX-картриджа, елюючи спочатку метанолом, потім 2М аміаком в метанолі. Метанольні фракції, що містять продукт, поєднували та упарювали у вакуумі. Залишок потім очищали шляхом хроматографії на колонці на силікагелі, елюючи сумішшю гексан в етилацетаті (10:1-1:1), що давало зазначену в заголовку сполуку (D17). МС (EC+) m/e 393 та 395 [M+H]⁺.

Опис 18

1,1-Диметилетил-2-[6-(2-оксо-1-піролідиніл)-3-піридиніл]-4,5,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-6(2H)-карбоксилат (D18)

Суміш 1,1-диметилетил-2-(6-бром-3-піридиніл)-4,5,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-6(2H)-карбоксилату (може бути одержаний, як описано в Описі 17, 73мг, 0,19ммоль), CuI (11мг, 0,06ммоль), K₂CO₃ (92мг, 0,67ммоль), діоксану (3,7мл), N,N'-диметил-1,2-етандіаміну (0,006мл, 0,06ммоль) і 2-піролідінону (0,028мл, 0,37ммоль) змішували разом і нагрівали під аргоном до кипіння протягом 10 хвилин і залишали при цій температурі протягом 12,5 годин. Після додаткових 1,5 годин додавали ще CuI (0,3екв.), K₂CO₃ (3,6екв.), N,N'-диметил-1,2-етандіамін (0,3екв.) і 2-піролідінон (2екв.) і нагрівали суміш до кипіння протягом додаткових 2,75 годин. Потім суміш охолоджували та залишали на 77 годин при кімнатній температурі. Потім суміш зменшували в об'ємі у вакуумі та очищали шляхом хроматографії на силікагелі, елюючи гексаном:етилацетатом 10:1→7:1→5:1→3:1→1:1, щоб одержати зазначену в заголовку сполуку (D18). МС (ES+) m/e 398 [M+H]⁺.

Опис 19

1-[5-(5,6,7,8-Тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4H)-іл)-2-піридиніл]-2-піролідінон (D19)

Метод А

1-[5-[6-(Фенілметил)-5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4H)-іл]-2-піридиніл]-2-піролідінон (може бути одержаний, як описано в Описі 16, 38,0мг, 0,10ммоль) розчиняли в етанолі (3мл). Додавали паладій (5,0мг, 10% на вугільній пасті) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі під воднем (атмосферний тиск) протягом 12 годин. Суміш фільтрували через целіт і фільтрат концентрували у вакуумі. Продукт очищали шляхом хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю 2М аміаком у метанолі/дихлорметані (0-5%), що давало зазначену в заголовку сполуку (D19). МС (ES+) m/e 298 [M+H]⁺.

Метод В

До розчину 1-[5-[6-(фенілметил)-5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4H)-іл]-2-піридиніл]-2-піролідінону (може бути одержаний, як описано в Описі 16, 38,0мг, 0,10ммоль) в етанолі (3мл) додавали паладій на вугіллі (10% 1:1 паста, 5,00мг) і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері водню протягом ночі. Суміш потім фільтрували, упарювали та очищали шляхом хроматографії на колонці, елюючи сумішшю 2М аміаку в метанолі та дихлорметану (0-5%), що давало продукт (D19). МС (ES+) m/e 298 [M+H]⁺.

Метод С

Розчин 1-[5-[6-(фенілметил)-5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4H)-іл]-2-піридиніл]-2-піролідінону (може бути одержаний, як описано в Описі 16, 145мг, 0,37ммоль) і паладій на вугіллі (15мг) в етанолі (5мл) перемішували при кімнатній температурі в атмосфері водню протягом 18 годин. Потім суміш фільтрували через шар целіту, промиваючи етанолом. Розчинник упарювали у вакуумі, одержаний залишок очищали за допомогою SCX-картриджа, з наступною хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю 2М аміаку в метанолі/дихлорметані (0-5%), що давало зазначену в заголовку сполуку (D19). МС (ES+) m/e 298 [M+H]⁺.

Метод D

Розчин 1,1-диметилетил-2-[6-(2-оксо-1-піролідиніл)-3-піридиніл]-4,5,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-6(2H)-карбоксилату (може бути одержаний, як описано в Описі 18, 51мг, 0,13ммоль) у дихлорметані (4мл) обробляли трифтороцтовою кислотою (2мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години 50 хвилин. Потім суміш розбавляли метанолом (близько 5мл) і очищали за допомогою SCX, елюючи метанолом і потім метанолом/аміаком (2М). Відповідні фракції поєднували та упарювали, що давало зазначену в заголовку сполуку (D19). МС (ES+) m/e 298 [M+H]⁺.

Опис 20

1-[4-[6-(Фенілметил)-5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4H)-іл]феніл]-2-піролідінон (D20)

Метод А

Суміш 6-(фенілметил)-2,4,5,6,7,8-гексагідропіразоло[3,4-d]азепіну (може бути одержаний, як описано в Описі 5, 40,0мг, 0,18ммоль), 1-(4-бромфеніл)-2-піролідінону (48,0мг, 0,20ммоль),

йодиду міді(I) (10,0мг, 0,05ммоль), транс-1,2-діаміноциклогексану (6мкл, 0,05ммоль) і K_3PO_4 (137мг, 0,65ммоль) суспендували в діоксані (3мл) і нагрівали, під аргоном, при 140°C протягом 18 годин. Неочищену суміш розбавляли метанолом, наносили на SCX-картридж (Varian bond-elute, 10г) і промивали метанолом, потім сумішшю 2М аміак/метанол. Основні фракції поєднували, упарювали та очищали додатково за допомогою хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю 2М аміаку в метанолі/дихлорметані (0-3%), що давало зазначену в заголовку сполуку (D20). МС (ES+) m/e 387 [M+H]⁺.

Метод В

1-{4-[6-(Фенілметил)-5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4H)-іл]феніл}-2-піролідинон (D20) може бути одержаний з 6-(фенілметил)-2,4,5,6,7,8-гексагідропіразоло[3,4-d]азепіну (40,0мг, 0,18ммоль, може бути одержаний, як описано в Описі 5), використовуючи процес, аналогічний описаному в Описі 16, заміняючи 1-(5-бром-2-піридиніл)-2-піролідинон на 1-(4-бромфеніл)-2-піролідинон. МС (ES+) m/e 387 [M+H]⁺.

Метод С

Суміш 2-(4-бромфеніл)-6-(фенілметил)-2,4,5,6,7,8-гексагідропіразоло[3,4-d]азепіну (може бути одержаний, як описано в Описі 14, 140мг, 0,37ммоль), піролідинону (56,0мкл, 0,74ммоль), карбонату калію (184мг, 1,33ммоль), йодиду міді (21,0мг, 0,11ммоль) і N,N'-диметил-1,2-етандіаміну (12,0мкл, 0,11ммоль) у безводному діоксані (6мл) нагрівали до кипіння протягом ночі. Додавали додаткову порцію піролідинону (56,0мкл, 0,74ммоль), карбонату калію (184мг, 1,33ммоль), йодиду міді (21,0мг, 0,11ммоль) і N,N'-диметил-1,2-етандіаміну (12,0мкл, 0,11ммоль) і продовжували нагрівати до кипіння протягом 24 годин. Після охолодження до кімнатної температури суміш пропускали через 10г SCX-картридж, елюючи метанолом і потім 2М розчином аміаку в метанолі. Очищення здійснювали за допомогою хроматографії на колонці, елюючи сумішшю 2М аміаку в метанолі та дихлорметану (0-4%), що давало продукт (D20). МС (ES+) m/e 387 [M+H]⁺.

Опис 21

1,1-Диметилетил-2-[4-(2-оксо-1-піролідиніл)феніл]-4,5,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-6(2H)-карбоксилат (D21)

Метод А

Суміш 1,1-диметилетил-2-(4-бромфеніл)-4,5,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-6(2H)-карбоксилату (може бути одержаний, як описано в Описі 12, 222мг, 0,57ммоль), 2-піролідинону (96мг, 0,09мл, 1,13ммоль), трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) (26мг, 0,029ммоль), (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-дііл)біс(дифенілфосфану) (49мг, 0,086ммоль) і карбонату цезію (279мг, 0,86ммоль) суспендували в діоксані (7мл) і нагрівали під аргоном до кипіння протягом 18 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли водою та екстрагували етилацетатом (×3). Об'єднані органічні шари промивали водою (×2), сушили над сульфатом магнію та упарювали розчинник у вакуу-

мі. Неочищений продукт затирали в гексані та фільтрували, а потім очищали додатково за допомогою хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю метанолу в дихлорметані (0-3%), що давало зазначену в заголовку сполуку (D21). МС (ES+) m/e 341 [M-Bu]⁺.

Метод В

Суміш 1,1-диметилетил-2-(4-бромфеніл)-4,5,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-6(2H)-карбоксилату (може бути одержаний, як описано в Описі 12, 179мг, 0,46ммоль), K_2CO_3 (227мг, 1,64ммоль), CuI (26мг, 0,14ммоль), N,N'-диметил-1,2-етандіаміну (0,015мл, 0,14ммоль) і 2-піролідинону (0,070мл, 0,91ммоль) у діоксані (9мл) нагрівали до кипіння протягом ~15 хвилин і потім залишали при цій температурі на ніч. Після додаткових 1,5 годин додавали ще K_2CO_3 (3,6екв.), CuI (0,3екв.), N,N'-диметил-1,2-етандіамін (0,3екв.) і 2-піролідинон (2екв.) (реакцію охолоджували до додавання реагентів), і одержану суміш перемішували при кипінні під аргоном протягом додаткових 3,5 годин і потім протягом додаткових 2,5 годин. Додавали ще діоксан (5мл) замість витраченого та суміш залишали при кипінні під аргоном протягом додаткової 1 години. Додавали ще K_2CO_3 (3,6екв.), CuI (0,3екв.), 2-піролідинон (2екв.) і N,N'-диметил-1,2-етандіамін (0,3екв.) і суміш залишали перемішуватися при кипінні під аргоном на ніч. Після 16,5 годин додавали ще діоксан (4мл) і дозволяли суміші охолонути до кімнатної температури. Розчинник потім видаляли, залишок обробляли дихлорметаном (~25мл) і суміш фільтрували через целіт, промиваючи додатково дихлорметаном. Фільтрат потім упарювали і залишок очищали шляхом хроматографії на силікагелі, елюючи дихлорметаном→сумішшю дихлорметан:метанол 50:1→25:1. Частково очищений залишок потім затирали з гексаном:етилацетатом 10:1, що давало зазначену в заголовку сполуку (D21). МС (ES+) m/e 397 [M+H]⁺.

Опис 22

1-[4-(5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4H)-іл)феніл]-2-піролідинон (D22)

Метод А

1-{4-[6-(Фенілметил)-5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4H)-іл]феніл}-2-піролідинон (може бути одержаний, як описано в Описі 20, 23,0мг, 0,06ммоль) розчиняли в етанолі (3мл). Додавали паладій (5,0мг, 10% на вугільній пасті) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі під воднем (атмосферний тиск) протягом 12 годин. Суміш фільтрували через целіт і фільтрат концентрували у вакуумі. Продукт очищали шляхом хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю 2М аміаку у метанолі/дихлорметані (0-10%), що давало зазначену в заголовку сполуку (D22). МС (ES+) m/e 297 [M+H]⁺.

Метод В

1-[4-(5,6,7,8-Тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4H)-іл)феніл]-2-піролідинон (D22) може бути одержаний з 1-{4-[6-(фенілметил)-5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4H)-іл]феніл}-2-піролідинону (може бути одержаний, як описано в Описі 20, 23,0мг, 0,06ммоль), використовуючи процес, аналогічний описаному в Описі 19; МС (ES+) m/e 297 [M+H]⁺.

Метод С

Розчин/суспензію 1-{4-[6-(фенілметил)-5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4H)-іл]-феніл}-2-піролідинону (може бути одержаний, як описано в Описі 20, 180мг, 0,47ммоль) в етанолі (20мл) перемішували при кімнатній температурі в атмосфері водню протягом 72 годин. Потім суміш фільтрували через целіт та упарювали, що давало неочищений продукт, який очищали шляхом хроматографії на колонці, елюючи сумішшю 2М аміаку в метанолі та дихлорметану (0-10%), що давало продукт (D22). МС (ES+) m/e 297 [M+H]⁺.

Метод D

До розчину 1,1-диметилетил-2-[4-(2-оксо-1-піролідиніл)феніл]-4,5,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-фзепін-6(2H)-карбоксилату (може бути одержаний, як описано в Описі 21, 189мг, 0,48ммоль) у дихлорметані (12мл) додавали трифтороцтову кислоту (6мл). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години і потім розбавляли метанолом. Реакцію очищали за допомогою SCX, елюючи метанолом і потім 2М аміаком/метанолом. Основні фракції поєднували та розчинник упарювали у вакуумі, що давало зазначену в заголовку сполуку (D22). МС (ES+) m/e 297 [M+H]⁺.

Метод E

Розчин 1,1-диметилетил-2-[4-(2-оксо-1-піролідиніл)феніл]-4,5,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-6(2H)-карбоксилату (може бути одержаний, як описано в Описі 21, 132мг, 0,33ммоль) в DCM (5мл) обробляли TFA (2,5мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 годин. Потім суміш розбавляли метанолом (~5мл) і пропускали через SCX-картридж, елюючи метанолом і потім MeOH/IMHz (2M), що давало зазначену в заголовку сполуку (D22). МС (ES+) m/e 297 [M+H]⁺.

Опис 23

4-[6-[(1,1-Диметилетил)окси]карбоніл]-5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4H)-іл]-бензойна кислота (D23)

До 1,1-диметилетил-2-(4-ціанофеніл)-4,5,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-6(2H)-карбоксилату (може бути одержаний, як описано в Описі 10, 750мг, 2,22ммоль) в етанолі (7,5мл) додавали 10% розчин гідроксиду натрію (7,5мл) і реакцію нагрівали до кипіння під аргоном протягом 5 годин. Додавали 10% розчин гідроксиду натрію (10мл) і продовжували перемішування при кипінні під аргоном протягом ночі. Реакцію охолоджували до кімнатної температури і розчинник частково видаляли у вакуумі. Одержаний неочищений продукт розчиняли у воді та підкисляли 5N хлористоводневою кислотою. Додавали етилацетат і продукт екстрагували етилацетатом (×3). Об'єднані органічні фракції сушили над сульфатом магнію та розчинник упарювали у вакуумі, що давало зазначену в заголовку сполуку (D23). МС (ES+) m/e 356 [M-H]⁻.

Опис 24

1,1-Диметилетил-2-[4-[(метиламіно)карбоніл]феніл]-4,5,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-6(2H)-карбоксилат (D24)

До суспензії 4-[6-[(1,1-диметилетил)окси]карбоніл]-5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4H)-іл]бензойної кислоти (може бути одержана як описано в Описі 23, 185мг, 0,52ммоль) у дихлорметані (10мл) додавали 1,1'-(оксометандііл)біс-1H-імідазол (168мг, 1,04ммоль) і реакцію перемішували при кімнатній температурі під аргоном протягом ночі. Додавали метиламін (64мг, 2,07ммоль) і продовжували перемішування під аргоном при кімнатній температурі протягом 4 годин. Одержану неочищену суміш розбавляли водою та екстрагували дихлорметаном (×2). Об'єднані органічні фракції промивали водою (×1), сушили над сульфатом магнію та розчинник упарювали у вакуумі, що давало зазначену в заголовку сполуку (D24). МС (ES+) m/e 371 [M+H]⁺.

Опис 25

N-Метил-4-(5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4H)-іл)бензамід (D25)

Розчин 1,1-диметилетил-2-[4-[(метиламіно)карбоніл]феніл]-4,5,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-6(2H)-карбоксилату (184мг, 0,50ммоль, може бути одержаний, як описано в Описі 24) у дихлорметані (2мл) обробляли трифтороцтовою кислотою (2мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Суміш розбавляли метанолом і пропускали через SCX-картридж, елюючи метанолом і потім 2М розчином аміаку в метанолі. Основні фракції поєднували та упарювали, що давало зазначену в заголовку сполуку (D25). МС (ES+) m/e 271 [M+H]⁺.

Опис 26

1,1-Диметилетил-2-[4-(2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл)феніл]-4,5,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-6(2H)-карбоксилат (D26)

Суміш 1,1-диметилетил-2-(4-бромфеніл)-4,5,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-6(2H)-карбоксилату (150мг, 0,38ммоль, може бути одержаний, як описано в Описі 12), 1,3-оксазолідин-2-ону (100мг, 1,15ммоль), трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) (18,0мг, 0,02ммоль), (9,9-диметил-4,5-біс(дифенілфосфіно)ксантену (35,0мг, 0,06ммоль) і карбонату цезію (195мг, 0,60ммоль) у діоксані (4мл) нагрівали до кипіння під аргоном протягом 3 годин і потім - мікрохвильовим випромінюванням протягом 2 годин при 150°C. Суміш розбавляли етилацетатом, фільтрували через целіт і промивали 2×20мл водою. Об'єднані шари етилацетату сушили над сульфатом магнію, фільтрували та упарювали. Неочищений продукт очищали шляхом хроматографії, елюючи сумішшю етилацетат/пентан (50-100%), що давало продукт (D26). МС (ES+) m/e 399 [M+H]⁺.

Метод B

Суміш 1,1-диметилетил-2-(4-бромфеніл)-4,5,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-6(2H)-карбоксилату (може бути одержаний, як описано в Описі 12, 160мг, 0,41ммоль), 2-оксазолідинону (71мг, 0,82ммоль), карбонату калію (170мг, 1,23ммоль), йодиду міді(І) (24мг, 0,12ммоль) і N,N'-диметил-1,2-етандіаміну (13мкл, 0,12ммоль) у діоксані (10мл) нагрівали до кипіння протягом ночі.

Додавали знову таку ж кількість 2-оксазолідинону, йодиду міді(I) і N,N'-диметил-1,2-етандіаміну та суміш нагрівали протягом 6 годин. Реакційну суміш переносили в мікрохвильову пробірку, знову додавали таку ж кількість 2-оксазолідинону, йодиду міді(I) та N,N'-диметил-1,2-етандіаміну, і суміш нагрівали при 100°C за допомогою мікрохвильового випромінювання протягом 1 години. Знов додавали таку ж кількість 2-оксазолідинону, йодиду міді(I) і N,N'-диметил-1,2-етандіаміну, і суміш нагрівали при 100°C за допомогою мікрохвильового випромінювання протягом додаткових 2 годин. Неочищену суміш фільтрували через шар целіту, промиваючи метанолом. Розчинник упарювали у вакуумі, залишок переносили в етилацетат, промивали водою та насиченим розчином солі, потім сушили над сульфатом магнію. Після видалення розчинника у вакуумі залишок очищали шляхом хроматографії на колонці на силікагелі, елюючи сумішшю 50% етилацетату в гексані, що давало продукт (D26). МС (ES+) m/e 343 [M-t]⁺.

Опис 27

3-[4-(5,6,7,8-Тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4H)-іл)феніл]-1,3-оксазолідин-2-он (D27)

Метод А

Розчин 1,1-диметилетил-2-[4-(2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл)феніл]-4,5,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-6(2H)-карбоксилату (40,0мг, 0,10ммоль може бути одержаний, як описано в Описі 26) у дихлорметані (1мл) обробляли трифтороцтовою кислотою (1мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш розбавляли метанолом і пропускали через SCX-картридж, елюючи метанолом і потім 2M розчином аміаку в метанолі. Основні фракції поєднували та упарювали, що давало зазначену в заголовку сполуку (D27). МС (ES+) m/e 299 [M+H]⁺.

Метод В

До розчину 1,1-диметилетил-2-[4-(2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл)феніл]-4,5,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-6(2H)-карбоксилату (може бути одержаний, як описано в Описі 26, 104мг, 0,26ммоль) у діоксані (1мл) додавали 4M хлористоводневу кислоту в діоксані (2мл). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі під аргоном протягом 20 годин. Реакційну суміш розбавляли метанолом та очищали за допомогою SCX, елюючи метанолом і потім 2M аміаком/метанолом. Основні фракції поєднували та упарювали у вакуумі, що давало зазначену в заголовку сполуку (D27). МС (ES+) m/e 299 [M+H]⁺.

Опис 28

1,1-Диметилетил-2-[4-(3-метил-2-оксо-1-імідазолідиніл)феніл]-4,5,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-6(2H)-карбоксилат (D28)

Метод А

Суміш 1,1-диметилетил-2-(4-бромфеніл)-4,5,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-6(2H)-карбоксилату (150мг, 0,38ммоль, може бути одержаний, як описано в Описі 12), 1-метил-2-імідазолідинону (115мг, 1,15ммоль), трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) (18,0мг, 0,02ммоль), (9,9-диметил-4,5-біс(дифенілфосфіно)ксантену (35,0мг, 0,06ммоль) і карбонату цезію (195мг, 0,60ммоль) у діоксані

(4мл) нагрівали до кипіння під аргоном протягом 3 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли етилацетатом, фільтрували через целіт і промивали 2×20мл водою. Об'єднані шари етилацетату сушили над сульфатом магнію, фільтрували та упарювали. Неочищений продукт очищали шляхом хроматографії, елюючи сумішшю етилацетат/пентан (50-100%), що давало продукт (D28). МС (ES+) m/e 412 [M+H]⁺.

Метод В

Суміш 1,1-диметилетил-2-(4-бромфеніл)-4,5,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-6(2H)-карбоксилату (може бути одержаний, як описано в Описі 12, 80мг, 0,20ммоль), 1-метил-2-імідазолідинону (20мг, 0,40ммоль), трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) (9мг, 0,01ммоль), (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-дііл)біс(дифенілфосфану) (17мг, 0,03ммоль) і карбонату цезію (98мг, 0,3ммоль) суспендували в діоксані (4мл) та нагрівали до кипіння під аргоном протягом 18 годин. Додавали додаткові 2екв. 1-метил-2-імідазолідинону, 0,05екв. трис(добензиліденацетон)дипаладію(0), 0,15екв. (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-дііл)біс(дифенілфосфану) і 1,5екв. карбонату цезію в діоксані (2мл) і залишали реакцію кипіти протягом 4 годин під аргоном. Реакцію охолоджували до кімнатної температури, розбавляли водою та екстрагували етилацетатом (×3). Об'єднані органічні шари промивали водою (×2), насиченим розчином солі (×1), сушили над сульфатом магнію та розчинник упарювали у вакуумі. Неочищений продукт очищали шляхом хроматографії на колонці на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетату в гексані (0-30%), що давало зазначену в заголовку сполуку (D28). МС (ES+)m/e 412[M-¹Bu]⁺.

Опис 29

1-Метил-3-[4-(5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4H)-іл)феніл]-2-імідазолідинон (D29)

Метод А

Розчин 1,1-диметилетил-2-[4-(3-метил-2-оксо-1-імідазолідиніл)феніл]-4,5,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-6(2H)-карбоксилату (122мг, 0,30ммоль, може бути одержаний, як описано в Описі 28) у дихлорметані (1мл) обробляли трифтороцтовою кислотою (1мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш розбавляли метанолом і пропускали через SCX картридж, елюючи метанолом і потім 2M розчином аміаку в метанолі. Основні фракції поєднували та упарювали, що давало зазначену в заголовку сполуку (D29). МС (ES+) m/e 312 [M+H]⁺.

Метод В

До розчину 1,1-диметилетил-2-[4-(3-метил-2-оксо-1-імідазолідиніл)феніл]-4,5,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-6(2H)-карбоксилату (може бути одержаний, як описано в Описі 28, 47мг, 0,11ммоль) у діоксані (1мл) додавали 4M хлористоводневу кислоту в діоксані (2мл). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі під аргоном протягом 5 годин. Реакційну суміш розбавляли метанолом і потім очищали за допомогою SCX, елюючи метанолом і потім 2M аміаком/метанолом. Основні фракції поєднували

та упарювали у вакуумі, що давало зазначену в заголовку сполуку (D29). МС (ES+) m/e 312 [M+H]⁺.

Опис 30

(1Z)-N-Гідроксіетанімідамід (D30)

Суміш ацетонітрилу (1,7мл, 32,9ммоль) і 50% водного розчину гідроксиламіну (2,5мл, 37,9ммоль) в етанолі (5мл) нагрівали до кипіння протягом 4,5 годин. Розчинник упарювали, що давало білу кристалічну тверду речовину, яку затирили з діетиловим ефіром, фільтрували та сушили у вакуумній печі, що давало продукт (D30).

¹H ЯМР (d⁶-ДМСО) δ 1,62 (3H, c), 5,34 (2H, ушир, c), 8,65 (1H, c).

Опис 31

6-Циклобутил-2,4,5,6,7,8-гексагідропіразоло[3,4-d]азепін (D31)

Метод А

До суспензії 2,4,5,6,7,8-гексагідропіразоло[3,4-d]азепіну (може бути одержаний, як описано в Описі 7, 100мг, 0,73ммоль) у дихлорметані (5мл) додавали циклобутанон (55мкл, 0,73ммоль), потім оцтову кислоту (1 крапля) і триацетоксиборгидрид натрію (186мг, 0,88ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, потім розбавляли її метанолом та очищали за допомогою SCX-картриджа, що давало зазначену в заголовку сполуку (D31). МС (ES+) m/e 192 [M+H]⁺.

Метод В

2,4,5,6,7,8-Гексагідропіразоло[3,4-d]азепін (може бути одержаний, як описано в Описі 7, 0,13, 0,95ммоль) у дихлорметані (3мл) обробляли циклобутаном (0,08г, 1,13ммоль) і каталітичною кількістю оцтової кислоти. Після 10 хвилин реакцію обробляли триацетоксиборгидридом натрію (0,42г, 1,9ммоль) і перемішували протягом 2 годин. Реакційну суміш потім розбавляли метанолом та очищали за допомогою іонообмінного SCX-картриджа та промивали метанолом і потім 2М розчином аміаку в метанолі. Фракції, що містять аміак, потім поєднували та упарювали, і одержаний неочищений продукт (D31) міг бути використаний без подальшого очищення. МС (ES+): [M+H]⁺ при m/z 192,16.

Опис 32

1,1-Диметилетил-2-[4-(метилсульфоніл)феніл]-4,5,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-6(2H)-карбоксилат (D32)

Розчин 1,1-диметилетил-4,5,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-6(2H)-карбоксилату (може бути одержаний, як описано в Описі 9, 75мг, 0,32ммоль), [4-(метилсульфоніл)феніл]боронової кислоти (128мг, 0,64ммоль), ацетату міді (116мг, 0,64ммоль), молекулярних сит (4Å, 0,2г) і піридину (52мкл, 0,64ммоль) у дихлорметані (2,5мл) перемішували на повітрі при кімнатній температурі протягом 60 годин. Суміш потім розбавляли метанолом, фільтрували через шар целіту, промиваючи метанолом. Розчинник упарювали у вакуумі. Залишок перенесли в етилацетат і промивали водою та 5% водним розчином гідрокарбонату натрію, потім сушили над сульфатом магнію та упарювали у вакуумі. Одержаний залишок очищали за допомогою MDAP, що давало зазначену в заголовку сполуку (D32). МС (ES+) m/e 392 [M+H]⁺.

Опис 33

1,1-Диметилетил-2-[4-(1-піперидиніл)феніл]-4,5,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-6(2H)-карбоксилат (D33)

Розчин 1,1-диметилетил-2-(4-бромфеніл)-4,5,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-6(2H)-карбоксилату (може бути одержаний, як описано в Описі 12, 150мг, 0,38ммоль), піперидину (76мкл, 0,76ммоль), [2'-(дициклогексилфосфаніл)-2-бифеніліл]диметиламіну (24мг, 0,06ммоль), трис(дибензиліденацетон)дипаладію(0) (174мг, 0,20ммоль) і трет-бутоксиду натрію (73мг, 0,76ммоль) у діоксані (4,5мл) нагрівали до 120°C у мікрохвильовій печі (нормальне поглинання) протягом 30 хвилин. Реакційну суміш розбавляли метанолом і потім очищали за допомогою SCX, елюючи метанолом і потім 2М аміаком/метанолом. Поєднували основні фракції та упарювали розчинник у вакуумі. Неочищений продукт очищали шляхом хроматографії на колонці на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетату у гексані (0-50%), що давало зазначену в заголовку сполуку. МС (ES+) m/e 397 [M+H]⁺.

Опис 34

1,1-Диметилетил-2-[4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)феніл]-4,5,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-6(2H)-карбоксилат (D34)

До суспензії 4-[6-((1,1-диметилетил)окси)карбоніл]-5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4H)-іл]бензойної кислоти (може бути одержана, як описано в Описі 23,185мг, 0,52ммоль) у дихлорметані (10мл) додавали 1,1'-(оксометандііл)біс-і Н-імідазол (168мг, 1,04ммоль) і реакцію перемішували при кімнатній температурі під аргоном протягом ночі. Розчинник видаляли у вакуумі. Додавали толуол (5мл) і потім (1Z)-N-гідроксіетанімідамід (може бути одержаний, як описано в Описі 30, 116мг, 1,56ммоль) і реакційну суміш нагрівали до кипіння під аргоном протягом ночі. Додавали додаткові 2екв. 1,1'-(оксометандііл)біс-1H-імідазолу та продовжували перемішування додатково 40 хвилин. Додавали 3екв. (1Z)-N-гідроксіетанімідаміду та продовжували перемішування додатково 3 години. Реакцію охолоджували до кімнатної температури і розчинник упарювали у вакуумі. Одержану неочищену суміш розводили дихлорметаном і водою та екстрагували дихлорметаном (×2). Об'єднані органічні фракції промивали водою (×1), сушили над сульфатом магнію та розчинник упарювали у вакуумі, що давало зазначену в заголовку сполуку (D34). МС (ES+) m/e 340 [M⁺Bu]⁺.

Опис 35

2-[4-(3-Метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)феніл]-2,4,5,6,7,8-гексагідропіразоло[3,4-d]азепін (D35)

До розчину 1,1-диметилетил-2-[4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)феніл]-4,5,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-6(2H)-карбоксилату (може бути одержаний, як описано в Описі 34, 159мг, 0,40ммоль) у дихлорметані (12мл) додавали трифтороцтову кислоту (6мл). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин і потім розбавляли метанолом. Реакцію очищали за допомогою SCX, елюючи метанолом і потім 2М аміаком/метанолом.

Основні фракції поєднували та розчинник упарювали у вакуумі, що давало зазначену в заголовку сполуку (D35). МС (ES+) m/e 296 [M+H]⁺.

Опис 36

1,1-Диметилетил-2-[4-(амінокарбоніл)феніл]-4,5,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-6(2H)-карбоксилат (D36)

До суспензії 4-[6-[(1,1-диметилетил)окси]карбоніл]-5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4H)-іл]бензойної кислоти (може бути одержана як описано в Описі 23, 185мг, 0,52ммоль) у дихлорметані (10мл) додавали 1,1'-(оксометандііл)біс-1H-імідазол (168мг, 1,04ммоль) і реакцію перемішували при кімнатній температурі під аргоном протягом ночі. Додавали аміак (0,88М, 35мг, 2,07ммоль) і продовжували перемішування під аргоном при кімнатній температурі протягом 4 годин. Одержану неочищену суміш розбавляли водою та екстрагували дихлорметаном (×2). Об'єднані органічні фракції промивали водою (×1), сушили над сульфатом магнію та розчинник упарювали у вакуумі, що давало зазначену в заголовку сполуку (D36). МС (ES+) m/e 301 [M+Bu]⁺.

Опис 37

4-(5,6,7,8-Тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4H)-іл)бензамід (D37)

До розчину 1,1-диметилетил-2-[4-(амінокарбоніл)феніл]-4,5,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-6(2H)-карбоксилату (може бути одержаний, як описано в Описі 36, 167мг, 0,47ммоль) у дихлорметані (14мл) додавали трифтороцтову кислоту (7мл). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі під аргоном протягом 2 годин і потім розбавляли метанолом. Реакцію очищали за допомогою SCX, елюючи метанолом і потім 2М аміаком/метанолом. Основні фракції поєднували і розчинник упарювали у вакуумі, що давало зазначену в заголовку сполуку (D37). МС (ES+) m/e 257 [M+H]⁺.

Опис 38

2-[4-(3-Метилсульфоніл)феніл]-2,4,5,6,7,8-гексагідропіразоло[3,4-d]азепін (D38)

До розчину 1,1-диметилетил-2-[4-(метилсульфоніл)феніл]-4,5,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-6(2H)-карбоксилату (може бути одержаний, як описано в Описі 32, 10мг, 0,03ммоль) у діоксані (1мл) додавали 4М хлористоводневу кислоту в діоксані (2мл). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі під аргоном протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли метанолом та очищали за допомогою SCX, елюючи метанолом і потім 2М аміаком/метанолом. Основні фракції поєднували та упарювали у вакуумі, що давало зазначену в заголовку сполуку (D38). МС (ES+) m/e 292 [M+H]⁺.

Опис 39

1,1-Диметилетил-2-[4-[(метилсульфоніл)аміно]феніл]-4,5,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-6(2H)-карбоксилат (D39)

До 4-[(метилсульфоніл)аміно]феніл]боронової кислоти (комерційно доступна, наприклад, від Combi-Blocks, 127мг, 0,29ммоль) у дихлорметані (3мл) додавали ацетат міді(II) (107мг, 0,59ммоль)

та молекулярні сита 4Å (190мг) і реакцію перемішували при кімнатній температурі з доступом повітря протягом 10 хвилин. Додавали 1,1-диметилетил-4,5,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-6(2H)-карбоксилат (може бути одержаний, як описано в Описі 9, 70мг, 0,29ммоль) і реакцію перемішували при кімнатній температурі з доступом повітря протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли метанолом і фільтрували через шар целіту, промиваючи метанолом. Розчинник упарювали у вакуумі. Додавали етилацетат і воду, і продукт екстрагували етилацетатом (×3), промивали водою (×1), потім насиченим розчином бікарбонату натрію (×1) і потім сушили над сульфатом магнію. Розчинник упарювали у вакуумі. Одержаний неочищений продукт очищали шляхом хроматографії на колонці на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетату в гексані (0-50%). Необхідні фракції поєднували та розчинник упарювали у вакуумі. Одержаний неочищений продукт очищали додатково шляхом автоматичного поділу по масі (Mass Directed Autopreparation), що давало зазначену в заголовку сполуку (D39). МС (ES+) m/e 407 [M+H]⁺.

Опис 40

N-[4-(5,6,7,8-Тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4H)-іл)феніл]метансульфонамід (D40)

До розчину 1,1-диметилетил-2-[4-[(метилсульфоніл)аміно]феніл]-4,5,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-6(2H)-карбоксилату (може бути одержаний, як описано в Описі 39, 16мг, 0,039ммоль) у діоксані (1мл) додавали 4М хлористоводневу кислоту в діоксані (2мл). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі під аргоном протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли метанолом та очищали за допомогою SCX, елюючи метанолом і потім 2М аміаком/метанолом. Основні фракції поєднували та упарювали у вакуумі, що давало зазначену в заголовку сполуку (D40). МС (ES+) m/e 307 [M+H]⁺.

Опис 41

1,1-Диметилетил-2-[4-[(диметиламіно)карбоніл]феніл]-4,5,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-6(2H)-карбоксилат (D41)

До суспензії 4-[6-[(1,1-диметилетил)окси]карбоніл]-5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4H)-іл]бензойної кислоти (може бути одержана, як описано в Описі 23, 185мг, 0,52ммоль) у дихлорметані (10мл) додавали 1,1'-(оксометандііл)біс-1H-імідазол (168мг, 1,04ммоль), і реакцію перемішували при кімнатній температурі під аргоном протягом ночі. Додавали диметиламін (93мг, 2,07ммоль) і продовжували перемішування під аргоном при кімнатній температурі протягом 4 годин. Одержану неочищену суміш розбавляли водою та екстрагували дихлорметаном (×2). Об'єднані органічні фракції промивали водою (×1), сушили над сульфатом магнію та розчинник упарювали у вакуумі, що давало зазначену в заголовку сполуку (D41). МС (ES+) m/e 385 [M+H]⁺.

Опис 42

N,N-Диметил-4-(5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4H)-іл)бензамід (D42)

До розчину 1,1-диметилетил-2-[4-[(диметиламіно)карбоніл]феніл]-4,5,7,8-

тетрагідропіразоло-[3,4-d]азепін-6(2H)-карбоксилату (може бути одержаний, як описано в Описі 41, 194мг, 0,50ммоль) у дихлорметані (14мл) додавали трифтороцтову кислоту (7мл). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі під аргоном протягом 2 годин і потім розбавляли метанолом. Реакцію очищали за допомогою SCX, елюючи метанолом і потім 2М аміаком/метанолом. Основні фракції поєднували і розчинник упарювали у вакуумі. Одержаний неочищений продукт очищали додатково за допомогою хроматографії на колонці на силікагелі, елюючи сумішшю 2М аміаку в метанол/дихлорметан, що давало зазначену в заголовку сполуку (D42). MC (ES+) m/e 285 [M+H]⁺.

Опис 43

2-[4-(1-піперидиніл)феніл]-2,4,5,6,7,8-гексагідропіразоло[3,4-d]азепін (D43)

До розчину 1,1-диметилетил 2-[4-(1-піперидиніл)феніл]-4,5,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]-азепін-6(2H)-карбоксилату (може бути одержаний, як описано в Описі 33, 70мг, 0,18ммоль) у діоксані (1мл) додавали 4М хлористоводневу кислоту в діоксані (2мл). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі під аргоном протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли метанолом та очищали за допомогою SCX, елюючи метанолом і потім 2М аміаком/метанолом. Основні фракції поєднували та розчинник упарювали у вакуумі, що давало зазначену в заголовку сполуку (D43). MC (ES+) m/e 297 [M+H]⁺.

Опис 44

1,1-Диметилетил-2-[4-(1-піролідиніл)феніл]-4,5,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-6(2H)-карбоксилат (D44)

Суміш 1,1-диметилетил-2-(4-бромфеніл)-4,5,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-6(2H)-карбоксилату (може бути одержаний, як описано в Описі 12, 200мг, 0,51ммоль), піролідину (73мкл, 1,02ммоль), трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) (234мг, 0,26ммоль), [2'-(дициклогексилфосфаніл)-2-біфеніліл]диметиламіну (30мг, 0,08ммоль) і трет-бутоксиду натрію (98мг, 1,02ммоль) у діоксані (4мл) нагрівали до 120°C у мікрохвильовій печі (нормальне поглинання) протягом 30 хвилин. Реакційну суміш розбавляли метанолом і потім очищали за допомогою SCX, елюючи метанолом і потім 2М аміаком/метанолом. Поєднували основні фракції та упарювали розчинник у вакуумі. Неочищений продукт очищали шляхом хроматографії на колонці на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетату в гексані (0-40%), що давало зазначену в заголовку сполуку (D44). MC (ES+) m/e 383 [M+H]⁺.

Опис 45

2-[4-(1-піролідиніл)феніл]-2,4,5,6,7,8-гексагідропіразоло[3,4-d]азепін (D45)

До розчину 1,1-диметилетил 2-[4-(1-піролідиніл)феніл]-4,5,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]-азепін-6(2H)-карбоксилату (може бути одержаний, як описано в Описі 44, 79мг, 0,21ммоль) у діоксані (3мл) додавали 4М хлористоводневу кислоту в діоксані (2мл). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі під аргоном протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли метанолом і

потім очищали за допомогою SCX, елюючи метанолом і потім 2М аміаком/метанолом. Основні фракції поєднували та розчинник упарювали у вакуумі, що давало зазначену в заголовку сполуку (D45). MC (ES+) m/e 283 [M+H]⁺

Опис 46

2-Феніл-2,4,5,6,7,8-гексагідропіразоло[3,4-d]азепін (D46)

Розчин 2-(4-бромфеніл)-6-(фенілметил)-2,4,5,6,7,8-гексагідропіразоло[3,4-d]азепіну (може бути одержаний, як описано в Описі 14, 49мг, 0,13ммоль) в етанолі (5мл) з паладієм (10% Pd/C паста) як каталізатором (10мг) перемішували в атмосфері водню протягом ночі. Наступного дня одержану суміш фільтрували через целіт, що давало зазначену в заголовку сполуку, яка може бути використана без додаткового очищення (D46). MC (ES+) m/e 214 [M+H]⁺.

Опис 47

1,1-Диметилетил-3-оксо-2-[1-(фенілметил)-4-піперидиніл]-3,3а,4,5,7,8-гексагідропіразоло[3,4-d]азепін-6(2H)-карбоксилат (D47)

Суміш 4-гідразино-1-(фенілметил)піперидину дигідрохлориду (комерційно доступний, наприклад, від Aurora Screening Library, 2,68г, 9,63ммоль) і трет-бутанолу (60мл) додавали до 1-(1,1-диметилетил)-4-етил5-оксогексагідро-1H-азепін-1,4-дикарбоксилату (може бути одержаний, як описано в Synthetic Communication, 1992, 22(9), 1249-58, 2,50г, 8,76ммоль) з наступним додаванням триетиламіну (7,33мл, 52,59ммоль), і одержану суспензію нагрівали до кипіння приблизно 10 хвилин під аргоном. Одержаний прозорий жовтий розчин залишали при даній температурі на 65 годин. Потім суміш охолоджували до кімнатної температури протягом ~2 годин та упарювали у вакуумі з одержанням твердого залишку кремових кольорів. Очищення за допомогою хроматографії на колонці на силікагелі, елюючи дихлорметаном:метанолом 50:1→25:1→10:1, давало продукт, що, після розподілу між водою та дихлорметаном (100мл кожного) шари відокремлювали та органічний шар промивали додатково водою (100мл), потім насиченим розчином солі (100мл) і потім сушили (Na₂SO₄), фільтрували та упарювали, приводило до зазначеної в заголовку сполуки (D47). MC (ES+) m/e 427 [M+H]⁺.

Опис 48

1,1-Диметилетил-2-[1-(фенілметил)-4-піперидиніл]-3-[[трифторметил]сульфоніл]окси]-3,3а,4,5,7,8-гексагідропіразоло[3,4-d]азепін-6(2H)-карбоксилат (D48)

Розчин 1,1-диметилетил-3-оксо-2-[1-(фенілметил)-4-піперидиніл]-3,3а,4,5,7,8-гексагідропіразоло[3,4-d]азепін-6(2H)-карбоксилату (може бути одержаний, як описано в Описі 47, 278мг, 0,65ммоль) у дихлорметані (8мл) обробляли діізопропілетиламіном (0,36мл, 2,07ммоль), потім 1,1,1-трифтор-N-феніл-N-[[трифторметил]сульфоніл]метансульфонамідом (373мг, 1,04ммоль) і одержаний розчин нагрівали до кипіння протягом 5 хвилин і потім залишали при цій температурі під аргоном на 22,5 години. Потім суміш охолоджували протягом 3,5 годин та упарювали у вакуумі. Очищення за допомогою хромато-

графії на колонці на силікагелі, елюючи сумішшю гексан:етилацетат 10:1→7:1→5:1→3:1→1:1, давало зазначену в заголовку сполуку (D48). МС (ES+) m/e 559 $[M+H]^+$.

Опис 49

1,1-Диметилетил-2-(4-піперидиніл)-4,5,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-6(2H)-карбоксилат (D49)

Суміш 1,1-диметилетил-2-[1-(фенілметил)-4-піперидиніл]-3-[[трифторметил]сульфоніл]-окси-3,3a,4,5,7,8-гексагідропіразоло[3,4-d]азепін-6(2H)-карбоксилату (може бути одержаний, як описано в Описі 48, 355мг, 0,64ммоль) в етилацетаті (9мл) і метанолі (3мл) обробляли триетиламіном (0,443мл, 3,18ммоль) і потім $Pd(OH)_2/C$ (20% мас/мас, 70мг), і одержану суміш перемішували в атмосфері H_2 протягом 18,5 годин. Потім суміш фільтрували через кізельгур та упарювали у вакуумі. Очищення шляхом автоматичного поділу по масі давало зазначену в заголовку сполуку (D49). МС (ES+) m/e 321 $[M+H]^+$.

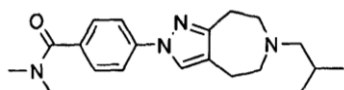
Опис 50

1,1-Диметилетил-2-[1-(6-метил-3-піридиніл)-4-піперидиніл]-4,5,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-6(2H)-карбоксилат (D50)

1,1-Диметилетил-2-(4-піперидиніл)-4,5,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-6(2H)-карбоксилат (може бути одержаний, як описано в Описі 49, 65мг, 0,21ммоль), 5-бром-2-метилпіридин (52мг, 0,30ммоль), ацетат паладію (5мг, 0,02ммоль), (+/-) BINAP (25мг, 0,04ммоль), трет-бутоксид натрію (39мг, 0,041ммоль) і діоксан (2мл) змішували та нагрівали до кипіння під аргоном і залишали при даній температурі на 14 годин. Після додаткових 1,5 годин додавали ще 5-бром-2-метилпіридин (1,5екв.), ацетат паладію (0,1екв.), (+/-) BINAP (0,2екв.) і трет-бутоксид натрію (2екв.) і суміш перемішували при кипінні під аргоном протягом додаткових 7 годин, потім суміш залишали остигати на 45 хвилин і потім розбавляли метанолом та очищали за допомогою SCX, елюючи метанолом, потім 2М метанол/ NH_3 . Додатково очищали за допомогою (SPE(Si)), елюючи сумішшю дихлорметан:метанол 50:1→25:1→10:1. Подальше очищення шляхом автоматичного поділу по масі давало зазначену в заголовку сполуку (D50). МС (ES+) m/e 412 $[M+H]^+$.

Приклад 1

N,N-Диметил-4-[6-(2-метилпропіл)-5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4H)-іл]-бензамід (E1)



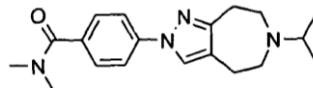
Розчин

N,N-диметил-4-(5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4H)-іл)бензаміду (24,0мг, 0,085ммоль) (може бути одержаний, як описано в Описі 42) у дихлорметані (2мл) обробляли 2-метилпропаналем (16,0мкл, 0,17ммоль) та оцтовою кислотою (1 крапля) і перемішували при кімнатній температурі. Додавали триацетоксиборгідрид натрію (36,0мг, 0,17ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі приблизно 50 годин. Суміш розбавляли метанолом і пропускали

через SCX-картридж, елюючи метанолом і потім 2М розчином аміаку в метанолі. Основні фракції поєднували та упарювали, що давало зазначену в заголовку сполуку (E1). МС (ES+) m/e 357 $[M+NH_3]^+$.

Приклад 2

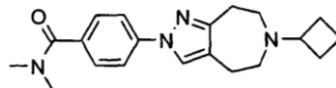
N,N-Диметил-4-[6-(1-метилетил)-5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4H)-іл]-бензамід (E2)



N,N-Диметил-4-[6-(1-метилетил)-5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4H)-іл]бензамід (E2) може бути одержаний з N,N-диметил-4-(5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4H)-іл)-бензаміду (може бути одержаний, як описано в Описі 42, 24,0мг, 0,085ммоль), використовуючи процес, аналогічний описаному у прикладі 1, замінюючи 2-метилпропанал ацетоном. МС (ES+) m/e 327 $[M+H]^+$.

Приклад 3

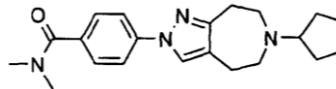
4-(6-Циклобутил-5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4H)-іл)-N,N-диметилбензамід (E3)



4-(6-Циклобутил-5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4H)-іл)-N,N-диметилбензамід (E3) може бути одержаний з N,N-диметил-4-(5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4H)-іл)бензаміду (може бути одержаний, як описано в Описі 42, 24,0мг, 0,085ммоль), використовуючи процес, аналогічний описаному у прикладі 1, замінюючи 2-метилпропанал циклобутаном. МС (ES+) m/e 339 $[M+H]^+$.

Приклад 4

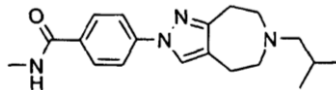
4-(6-Циклопентил-5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4H)-іл)-N,N-диметилбензамід (E4)



4-(6-Циклопентил-5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4H)-іл)-N,N-диметилбензамід (E4) може бути одержаний з N,N-диметил-4-(5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4H)-іл)бензаміду (може бути одержаний, як описано в Описі 42, 24,0мг, 0,085ммоль), використовуючи процес, аналогічний описаному у прикладі 1, замінюючи 2-метилпропанал циклопентаном. МС (ES+) m/e 353 $[M+H]^+$.

Приклад 5

N-Метил-4-[6-(2-метилпропіл)-5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4H)-іл]бензамід (E5)



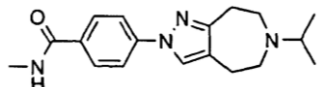
Розчин

N-метил-4-(5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4H)-іл)бензаміду (може бути одержаний, як описано в Описі 25,

30,0мг, 0,11ммоль) у дихлорметані (3мл) обробляли 2-метилпропаналом (20,0мкл, 0,22ммоль) та оцтовою кислотою (1 крапля) і перемішували при кімнатній температурі. Додавали триацетоксиборгідрид натрію (47,0мг, 0,22ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш розбавляли метанолом і пропускали через SCX-картридж, елюючи метанолом і потім 2М розчином аміаку в метанолі. Основні фракції поєднували та упарювали, що давало зазначену в заголовку сполуку (E5). МС (ES+) m/e 327 [M+IMH₃]⁺.

Приклад 6

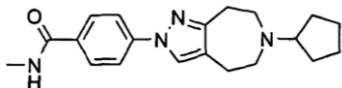
N-Метил-4-[6-(1-метилетил)-5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4H)-іл]бензамід (E6)



N-Метил-4-[6-(1-метилетил)-5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4H)-іл]бензамід (E6) може бути одержаний з N-метил-4-(5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4H)-іл)бензаміду (може бути одержаний, як описано в Описі 25,30,0мг, 0,11ммоль), використовуючи процес, аналогічний описаному у прикладі 5, замінюючи 2-метилпропанал ацетоном. МС (ES+) m/e 313 [M+H]⁺.

Приклад 7

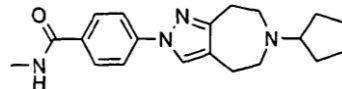
4-(6-Циклобутил-5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4H)-іл)-N-метилбензамід (E7)



4-(6-Циклобутил-5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4H)-іл)-N-метилбензамід (E7) може бути одержаний з N-метил-4-(5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4H)-іл)бензаміду (може бути одержаний, як описано в Описі 25,30,0мг, 0,11ммоль), використовуючи процес, аналогічний описаному у прикладі 5, замінюючи 2-метилпропанал циклобутаном. МС (ES+) m/e 325 [M+H]⁺.

Приклад 8

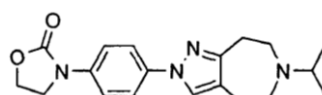
4-(6-Циклопентил-5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4H)-іл)-N-метилбензамід (E8)



4-(6-Циклопентил-5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4H)-іл)-N-метилбензамід (E8) може бути одержаний з N-метил-4-(5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4H)-іл)бензаміду (може бути одержаний, як описано в Описі 25,30,0мг, 0,11ммоль), використовуючи процес, аналогічний описаному у прикладі 5, замінюючи 2-метилпропанал циклопентаном. МС (ES+) m/e 339 [M+H]⁺.

Приклад 9

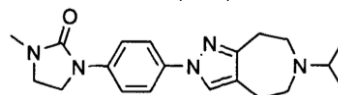
3-[4-[6-(1-Метилетил)-5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4H)-іл]феніл]-1,3-оксазолідин-2-он (E9)



Розчин 3-[4-(5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4H)-іл)феніл]-1,3-оксазолідин-2-ону (25,0мг, 0,08ммоль, може бути одержаний, як описано в Описі 27) у дихлорметані (3мл) обробляли ацетоном (25,0мкл, 0,34ммоль) та оцтовою кислотою (1 крапля) і перемішували при кімнатній температурі. Додавали триацетоксиборгідрид натрію (72,0мг, 0,34ммоль) і суміш перемішували протягом 3 годин і ночі. Суміш розбавляли метанолом і пропускали через SCX-картридж, елюючи метанолом і потім 2М розчином аміаку в метанолі. Основні фракції поєднували та упарювали, що давало зазначену в заголовку сполуку (E9). МС (ES+) m/e 341 [M+H]⁺.

Приклад 10

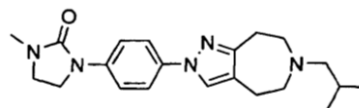
1-Метил-3-[4-[6-(1-метилетил)-5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4H)-іл]феніл]-2-імідазолідинон (E10)



Розчин 1-метил-3-[4-(5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4H)-іл)феніл]-2-імідазолідинону (може бути одержаний, як описано в Описі 29, 44,0мг, 0,14ммоль) у дихлорметані (3мл) обробляли ацетоном (41мкл, 0,56ммоль) та оцтовою кислотою (1 крапля) і перемішували при кімнатній температурі. Додавали триацетоксиборгідрид натрію (60,0мг, 0,28ммоль) і суміш перемішували протягом 3 годин і ночі та додавали додакову порцію ацетону і триацетоксиборгідрид натрію. Суміш розбавляли метанолом і пропускали через SCX-картридж, елюючи метанолом і потім 2М розчином аміаку в метанолі. Основні фракції поєднували та упарювали, що давало зазначену в заголовку сполуку (E10). МС (ES+) m/e 354 [M+H]⁺.

Приклад 11

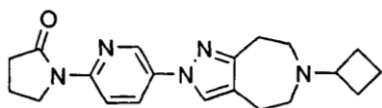
1-Метил-3-[4-[6-(2-метилпропіл)-5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4H)-іл]феніл]-2-імідазолідинон (E11)



1-Метил-3-[4-[6-(2-метилпропіл)-5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4H)-іл]феніл]-2-імідазолідинон (E11) може бути одержаний з 1-метил-3-[4-(5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4H)-іл)феніл]-2-імідазолідинону (може бути одержаний, як описано в Описі 29, 44,0мг, 0,14ммоль), використовуючи процес, аналогічний описаному у прикладі 10, замінюючи ацетон 2-метилпропаналом. МС (ES+) m/e 368 [M+H]⁺.

Приклад 12

1-[5-(6-Циклобутил-5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4H)-іл)-2-піридиніл]-2-піролідинон (E12)



Метод А

До розчину 1-[5-(5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-*d*]азепін-2(4Н)-іл)-2-піридиніл]-2-піролідінону (може бути одержаний, як описано в Описі 19, 12,0мг, 0,04ммоль) у дихлорметані (2мл) та оцтовій кислоті (2 краплі) додавали циклобутанон (5,0мкл, 0,06ммоль). Одержану суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Потім додавали триацетоксиборгідрид натрію (13,0мг, 0,06ммоль) і суміш перемішували протягом 1 години. Реакційну суміш розбавляли метанолом і застосовували SCX-картридж (Varian bond-elute, 5г), промивали метанолом і потім 2М аміаком/метанолом. Основні фракції поєднували, упарювали та додатково очищали шляхом хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю 2М аміаку в метанолі/дихлорметані (0-3%), що давало зазначену в заголовку сполуку (E12). МС (ES+) *m/e* 352 [M+H]⁺.

Метод В

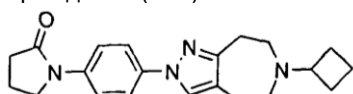
До розчину 1-[5-(5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-*d*]азепін-2(4Н)-іл)-2-піридиніл]-2-піролідінону (може бути одержаний, як описано в Описі 19, 12,0мг, 0,04ммоль) у дихлорметані (2мл) та оцтовій кислоті (2 краплі) додавали циклобутанон (5,00мкл, 0,06ммоль), потім триацетоксиборгідрид натрію (13,0мг, 0,06ммоль), і суміш перемішували протягом 1 години. Одержану суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 1 години, розбавляли метанолом і пропускали через 5 м SCX-картридж, елюючи метанолом, потім 2М розчином аміаку в метанолі. Основні фракції поєднували, упарювали та очищали шляхом хроматографії, елюючи сумішшю 2М аміаку в метанолі та дихлорметану (0-3%), що давало продукт (E12). МС (ES+) *m/e* 352 [M+H]⁺.

Метод С

До розчину 1-[5-(5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-*d*]азепін-2(4Н)-іл)-2-піридиніл]-2-піролідінону (може бути одержаний, як описано в Описі 19, 11мг, 0,04ммоль) у дихлорметані (3мл) додавали циклобутанон (6мкл, 0,08ммоль), потім оцтову кислоту (2 краплі) і триацетоксиборгідрид натрію (17мг, 0,08ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, потім розбавляли метанолом та очищали за допомогою SCX-картриджа, що давало зазначену в заголовку сполуку (E12). МС (ES+) *m/e* 352 [M+H]⁺.

Приклад 13

1-[4-(6-Циклобутил-5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-*d*]азепін-2(4Н)-іл)феніл]-2-піролідінон (E13)



Метод А

До розчину 1-[4-(5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-*d*]азепін-2(4Н)-іл)феніл]-2-

піролідінону (може бути одержаний, як описано в Описі 22, 10,0мг, 0,03ммоль) у дихлорметані (2мл) та оцтовій кислоті (2 краплі) додавали циклобутанон (4,0мкл, 0,05ммоль). Одержану суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Потім додавали триацетоксиборгідрид натрію (11,0мг, 0,05ммоль) і перемішування продовжували протягом 1 години. Реакційну суміш розбавляли метанолом і застосовували SCX-картридж (Varian bond-elute, 5г), промивали метанолом і потім сумішшю 2М аміаку/метанол. Основні фракції поєднували, упарювали та додатково очищали шляхом хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю 2М аміаку в метанолі/дихлорметані (0-3%), що давало зазначену в заголовку сполуку (E13). МС (ES+) *m/e* 351 [M+H]⁺.

Метод В

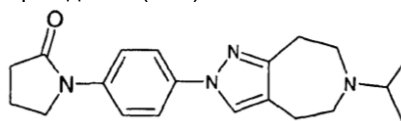
До розчину 1-[4-(5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-*d*]азепін-2(4Н)-іл)феніл]-2-піролідінону (може бути одержаний, як описано в Описі 22, 32,0мг, 0,11ммоль) у дихлорметані (2мл) та оцтовій кислоті (2 краплі), додавали циклобутанон (12,0мкл, 0,16ммоль), потім приблизно через 10 хвилин додавали триацетоксиборгідрид натрію (34,0мг, 0,16ммоль). Суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 30 хвилин перед додаванням додаткової порції циклобутанону (12,0мкл, 0,16ммоль) і триацетоксиборгідриду натрію (34,0мг, 0,16ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 30 хвилин реакцію гасили метанолом і пропускали через 2г SCX-картриджі, елюючи метанолом, потім 2М розчином аміаку в метанолі. Основні фракції поєднували та упарювали, що давало продукт (E13). МС (ES+) *m/e* 351 [M+H]⁺.

Метод С

Суміш 1-[4-(5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-*d*]азепін-2(4Н)-іл)феніл]-2-піролідінону (може бути одержаний, як описано в Описі 22, 65мг, 0,22ммоль) у дихлорметані (4мл) обробляли циклобутаном (0,033мл, 0,44ммоль), потім триацетоксиборгідридом натрію (93мг, 0,44ммоль). Одержану суміш потім перемішували під аргонном протягом 14,25 годин. Потім суміш розбавляли метанолом (5мл) і очищали за допомогою SCX, елюючи метанолом і потім - сумішшю аміаку/метанол (2М). Відповідні фракції поєднували, упарювали та затирали з діетиловим ефіром, що давало продукт (E13).

Приклад 14

1-[4-[6-(1-Метилетил)-5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-*d*]азепін-2(4Н)-іл)феніл]-2-піролідінон (E14)



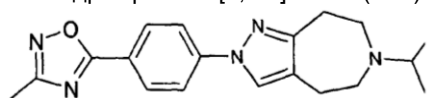
До

розчину 1-[4-(5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-*d*]азепін-2(4Н)-іл)феніл]-2-піролідінону (може бути одержаний, як описано в Описі 22, 45мг, 0,15ммоль) у дихлорметані (3мл) додавали ацетон (17мг, 0,30ммоль) та оцтову кис-

лоту (2 краплі). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі під аргоном протягом 20 хвилин. Додавали триацетоксиборгідрид натрію (64мг, 0,30ммоль) і продовжували перемішування протягом 22 годин. Додавали додаткові 2екв. ацетону (17мг, 0,30ммоль), і після 20 хвилин додавали додаткові 2екв. триацетоксиборгідриду натрію (64мг, 0,30ммоль) та продовжували перемішування протягом 3 годин. Одержану неочищену суміш розбавляли метанолом та очищали за допомогою SCX, елюючи метанолом і потім - сумішшю 2М аміак/метанол. Основні фракції поєднували та розчинник упарювали у вакуумі. Неочищений продукт зтирали в ефірі, фільтрували, потім зтирали з етилацетатом, що давало зазначену в заголовку сполуку (E14). МС (ES+) m/e 339 [M+H]⁺.

Приклад 15

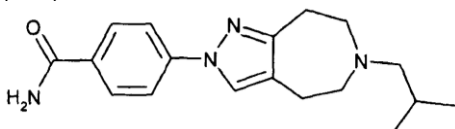
6-(1-Метилетил)-2-[4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)феніл]-2,4,5,6,7,8-гексагідропіразоло[3,4-d]азепін (E15)



До розчину 2-[4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)феніл]-2,4,5,6,7,8-гексагідропіразоло[3,4-d]азепіну (може бути одержаний, як описано в Описі 35, 31мг, 0,10ммоль) у дихлорметані (4мл) додавали ацетон (24мг, 0,42ммоль) та оцтову кислоту (3 краплі). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі під аргоном протягом 20 хвилин. Додавали триацетоксиборгідрид натрію (89мг, 0,42ммоль) і продовжували перемішування протягом ночі. Одержану неочищену суміш розбавляли метанолом та очищали за допомогою SCX, елюючи метанолом і потім - сумішшю 2М аміак/метанол. Основні фракції поєднували та розчинник упарювали у вакуумі. Неочищений продукт очищали додатково за допомогою хроматографії на колонці на силікагелі, елюючи сумішшю 2М аміаку в метанолі/дихлорметані (0-1%). Одержаний неочищений продукт очищали додатково за допомогою хроматографії на колонці на силікагелі, елюючи сумішшю 2М аміаку в метанолі/дихлорметані (0-1%), що давало зазначену в заголовку сполуку (E15). МС (ES+) m/e 338 [M+H]⁺.

Прикладів

4-[6-(2-Метилпропіл)-5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4H)-іл]бензамід (E16)

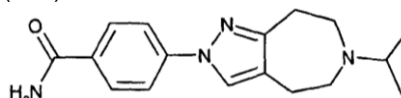


До розчину 4-(5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4H)-іл)бензаміду (може бути одержаний, як описано в Описі 37, 31мг, 0,12ммоль) у дихлорметані (3мл) додавали 2-метилпропаналь (17мг, 0,24ммоль) та оцтову кислоту (2 краплі). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі під аргоном протягом 20 хвилин. Додавали триацетоксиборгідрид натрію (51мг, 0,24ммоль) і перемішування продовжували протягом 2 годин. Одержану

неочищену суміш розбавляли метанолом і потім очищали за допомогою SCX, елюючи метанолом і потім - сумішшю 2М аміак/метанол. Основні фракції поєднували та розчинник упарювали у вакуумі, що давало зазначену в заголовку сполуку (E16). МС (ES+) m/e 313 [M+H]⁺.

Приклад 17

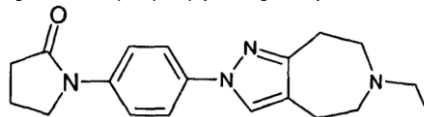
4-[6-(1-Метилетил)-5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4H)-іл]бензамід (E17)



До розчину 4-(5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4H)-іл)бензаміду (може бути одержаний, як описано в Описі 37, 31мг, 0,12ммоль) у дихлорметані (3мл) додавали ацетон (14мг, 0,24ммоль) та оцтову кислоту (2 краплі). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі під аргоном протягом 20 хвилин. Додавали триацетоксиборгідрид натрію (51мг, 0,24ммоль) і перемішування продовжували протягом 2 годин. Додавали додаткові бекв. ацетону та перемішування продовжували протягом двох днів. Додавали метанол і неочищену суміш очищали за допомогою SCX, елюючи метанолом і потім 2М аміак/метанолом. Основні фракції поєднували та розчинник упарювали у вакуумі. Неочищений продукт зтирали з ефіром і фільтрували, що давало зазначену в заголовку сполуку (E17). МС (ES+) m/e 299 [M+H]⁺.

Приклад 18

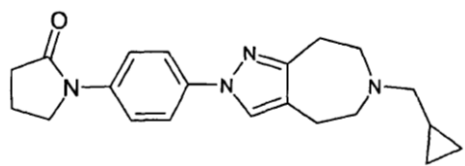
1-[4-(6-Етил-5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4H)-іл)феніл]-2-піролідинон (E18)



До розчину 1-[4-(5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4H)-іл)феніл]-2-піролідинону (може бути одержаний, як описано в Описі 22, 50мг, 0,17ммоль) в етанолі (5мл) додавали карбонат калію (70мг, 0,51ммоль) та йодетан (53мг, 0,34ммоль). Одержану суміш нагрівали до кипіння під аргоном протягом 18 годин. Додавали додаткові 3екв. карбонату калію в етанолі (2мл) і перемішування продовжували протягом двох днів. Завершували нагрівання реакції та додавали етанол (~20мл). Реакцію очищали за допомогою SCX, елюючи метанолом і потім - сумішшю 2М аміак/метанол. Основні фракції поєднували та розчинник упарювали у вакуумі. Одержаний неочищений продукт очищали додатково за допомогою хроматографії на колонці на силікагелі, елюючи сумішшю метанол у дихлорметані (100:1-10:1), що давало зазначену в заголовку сполуку (E18). МС (ES+) m/e 325 [M+H]⁺.

Приклад 19

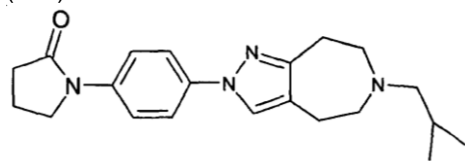
1-[4-[6-(Циклопропілметил)-5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4H)-іл]феніл]-2-піролідинон (E19)



До розчину 1-[4-(5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4H)-іл)феніл]-2-піролідінону (може бути одержаний, як описано в Описі 22, 55мг, 0,10ммоль) у дихлорметані (5мл) додавали циклопропілацетальдегід (26мг, 0,30ммоль) та оцтову кислоту (3 краплі). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі під аргоном протягом 20 хвилин. Додавали триацетоксиборгідрид натрію (64мг, 0,30ммоль) і продовжували перемішування протягом 18 годин. Одержану неочищену суміш розбавляли метанолом і потім очищали за допомогою SCX, елюючи метанолом і потім - сумішшю 2М аміак/метанол. Основні фракції поєднували та розчинник упарювали у вакуумі. Неочищений продукт зтирали в етилацетаті, що давало зазначену в заголовку сполуку (E19). MC (ES+) m/e 351 [M+H]⁺.

Приклад 20

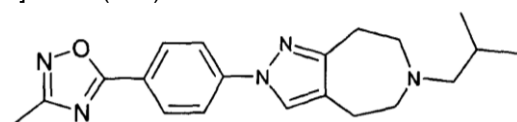
1-[4-[6-(2-Метилпропіл)-5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4H)-іл]феніл]-2-піролідінон (E20)



До розчину 1-[4-(5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4H)-іл)феніл]-2-піролідінону (може бути одержаний, як описано в Описі 22, 55мг, 0,10ммоль) у дихлорметані (5мл) додавали 2-метилпропаналь (27мг, 0,30ммоль) та оцтову кислоту (3 краплі). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі під аргоном протягом 20 хвилин. Додавали триацетоксиборгідрид натрію (64мг, 0,30ммоль) і продовжували перемішування протягом 18 годин. Одержану неочищену суміш розбавляли метанолом і потім очищали за допомогою SCX, елюючи метанолом і потім - сумішшю 2М аміак/метанол. Основні фракції поєднували та розчинник упарювали у вакуумі. Неочищений продукт зтирали в етилацетаті, що давало зазначену в заголовку сполуку (E20). MC (ES+) m/e 353 [M+H]⁺.

Приклад 21

2-[4-(3-Метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)феніл]-6-(2-метилпропіл)-2,4,5,6,7,8-гексагідропіразоло[3,4-d]азепін (E21)

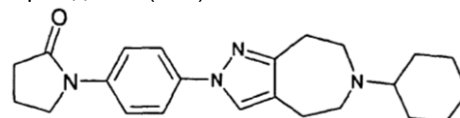


До розчину 2-[4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)феніл]-2,4,5,6,7,8-гексагідропіразоло[3,4-d]азепіну (може бути одержаний, як описано в Описі 35, 31мг, 0,10ммоль) у дихлорметані (4мл) додавали 2-метилпропаналь (30мг, 0,42ммоль) та оцтову кислоту (3 краплі). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі під аргоном

протягом 20 хвилин. Додавали триацетоксиборгідрид натрію (89мг, 0,42ммоль) і продовжували перемішування протягом ночі. Одержану неочищену суміш розбавляли метанолом та очищали за допомогою SCX, елюючи метанолом і потім - сумішшю 2М аміак/метанол. Основні фракції поєднували та розчинник упарювали у вакуумі. Неочищений продукт очищали додатково за допомогою хроматографії на колонці на силікагелі, елюючи сумішшю 2М аміаку в метанолі/дихлорметані (0-1%), що давало зазначену в заголовку сполуку (E21). MC (ES+) m/e 352 [M+H]⁺.

Приклад 22

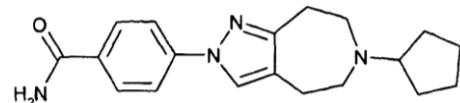
1-[4-6-Циклогексил-5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4H)-іл)феніл]-2-піролідінон (E22)



До розчину 1-[4-(5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4H)-іл)феніл]-2-піролідінону (може бути одержаний, як описано в Описі 22, 45мг, 0,15ммоль) у дихлорметані (3мл) додавали циклогексанон (29мг, 0,30ммоль) та оцтову кислоту (2 краплі). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі під аргоном протягом 20 хвилин. Додавали триацетоксиборгідрид натрію (64мг, 0,30ммоль) і продовжували перемішування протягом 22 годин. Додавали додаткові 2екв. циклогексанона (29мг, 0,30ммоль) і після 20 хвилин додавали додаткові 2екв. триацетоксиборгідриду натрію (64мг, 0,30ммоль) і продовжували перемішування протягом 3 годин. Одержану неочищену суміш розбавляли метанолом та очищали за допомогою SCX, елюючи метанолом і потім - сумішшю 2М аміак/метанол. Основні фракції поєднували та розчинник упарювали у вакуумі, що давало зазначену в заголовку сполуку (E22). MC (ES+) m/e 379 [M+H]⁺.

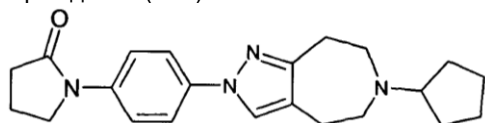
Приклад 23

4-(6-Циклопентил-5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4H)-іл)бензамід (E23)



До розчину 4-(5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4H)-іл)бензаміду (може бути одержаний, як описано в Описі 37, 31мг, 0,12ммоль) у дихлорметані (3мл) додавали циклопентанон (20мг, 0,24ммоль) та оцтову кислоту (2 краплі). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі під аргоном протягом 20 хвилин. Додавали триацетоксиборгідрид натрію (51мг, 0,24ммоль) і перемішування продовжували протягом 2 годин. Додавали додаткові бекв. циклопентанону та перемішування продовжували протягом двох днів. Додавали метанол і неочищену суміш очищали за допомогою SCX, елюючи метанолом і потім - сумішшю 2М аміак/метанол. Основні фракції поєднували та розчинник упарювали у вакуумі, що давало зазначену в заголовку сполуку (E23). MC (ES+) m/e 325 [M+H]⁺.

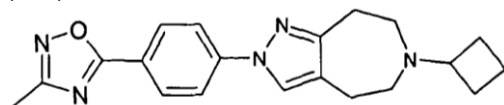
Приклад 24
1-[4-(6-Циклопентил-5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4H)-іл)феніл]-2-піролідинон (E24)



До розчину 1-[4-(5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4H)-іл)феніл]-2-піролідинону (може бути одержаний, як описано в Описі 22, 45мг, 0,15ммоль) у дихлорметані (3мл) додавали циклопентанон (26мг, 0,30ммоль) та оцтову кислоту (2 краплі). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі під аргонем протягом 20 хвилин. Додавали триацетоксиборгідрид натрію (64мг, 0,30ммоль) і продовжували перемішування протягом 1,5 годин. Одержану неочищену суміш розбавляли метанолом і потім очищали за допомогою SCX, елюючи метанолом і потім - сумішшю 2М аміак/метанол. Основні фракції поєднували та розчинник упарювали у вакуумі, що давало зазначену в заголовку сполуку (E24). МС (ES+) m/e 365 [M+H]⁺.

Приклад 25

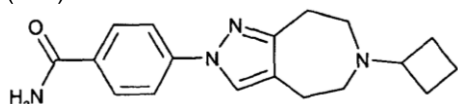
6-Циклобутил-2-[4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)феніл]-2,4,5,6,7,8-гексагідропіразоло-[3,4-фзепін (E25)



До розчину 2-[4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)феніл]-2,4,5,6,7,8-гексагідропіразоло[3,4-d]-азепіну (одержаний, як описано в Описі 35, 31мг, 0,10ммоль) у дихлорметані (4мл) додавали циклобутанон (30мг, 0,42ммоль) та оцтову кислоту (3 краплі). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі під аргонем протягом 20 хвилин. Додавали триацетоксиборгідрид натрію (89мг, 0,42ммоль) і продовжували перемішування протягом ночі. Одержану неочищену суміш розбавляли метанолом і потім очищали за допомогою SCX, елюючи метанолом і потім - сумішшю 2М аміак/метанол. Основні фракції поєднували та розчинник упарювали у вакуумі, що давало зазначену в заголовку сполуку (E25). МС (ES+) m/e 350 [M+H]⁺.

Приклад 26

4-(6-Циклобутил-5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4H)-іл)бензамід (E26)

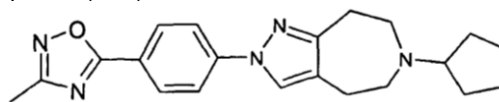


До розчину 4-(5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4H)-іл)бензаміду (може бути одержаний, як описано в Описі 37, 31мг, 0,12ммоль) у дихлорметані (3мл) додавали циклобутанон (17мг, 0,24ммоль) та оцтову кислоту (2 краплі). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі під аргонем протягом 20 хвилин. Додавали триацето-

ксиборгідрид натрію (51мг, 0,24ммоль) і перемішування продовжували протягом 2 годин. Додавали метанол і неочищену суміш очищали за допомогою SCX, елюючи метанолом і потім - сумішшю 2М аміак/метанол. Основні фракції поєднували та розчинник упарювали у вакуумі, що давало зазначену в заголовку сполуку (E26). МС (ES+) m/e 311 [M+H]⁺.

Приклад 27

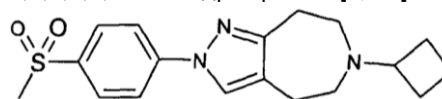
6-Циклопентил-2-[4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)феніл]-2,4,5,6,7,8-гексагідропіразоло-[3,4-фзепін (E27)



До розчину 2-[4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)феніл]-2,4,5,6,7,8-гексагідропіразоло[3,4-d]-азепіну (може бути одержаний, як описано в Описі 35, 31мг, 0,10ммоль) у дихлорметані (4мл) додавали циклопентанон (35мг, 0,42ммоль) та оцтову кислоту (3 краплі). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі під аргонем протягом 20 хвилин. Додавали триацетоксиборгідрид натрію (89мг, 0,42ммоль) і продовжували перемішування протягом ночі. Одержану неочищену суміш розбавляли метанолом і потім очищали за допомогою SCX, елюючи метанолом і потім - сумішшю 2М аміак/метанол. Основні фракції поєднували та розчинник упарювали у вакуумі, що давало зазначену в заголовку сполуку (E27). МС (ES+) m/e 364 [M+H]⁺.

Приклад 28

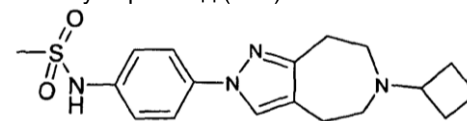
6-Циклобутил-2-[4-(метилсульфоніл)феніл]-2,4,5,6,7,8-гексагідропіразоло[3,4-d]азепін (E28)



До розчину 2-[4-(метилсульфон)феніл]-2,4,5,6,7,8-гексагідропіразоло[3,4-d]азепіну (може бути одержаний, як описано в Описі 35, 4мг, 0,014ммоль) у дихлорметані (2мл) додавали циклобутанон (7мг, 0,096ммоль) та оцтову кислоту (1 крапля). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі під аргонем протягом 20 хвилин. Додавали триацетоксиборгідрид натрію (20мг, 0,096ммоль) і продовжували перемішування протягом ночі. Одержану неочищену суміш розбавляли метанолом та очищали за допомогою SCX, елюючи метанолом і потім - сумішшю 2М аміак/метанол. Основні фракції поєднували та розчинник упарювали у вакуумі, що давало зазначену в заголовку сполуку (E28). МС (ES+) m/e 346 [M+H]⁺.

Приклад 29

N-[4-(6-циклобутил-5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4H)-іл)феніл]-метансульфонамід (E29)

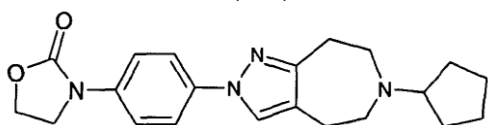


До розчину N-[4-(5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4H)-

іл)феніл]метансульфонамід (може бути одержаний, як описано в Описі 40, 12мг, 0,04ммоль) у дихлорметані (2мл) додавали циклобутанон (14мг, 0,20ммоль) та оцтову кислоту (1 крапля). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі під аргоном протягом 30 хвилин. Додавали триацетоксиборгідрид натрію (42мг, 0,20ммоль) і продовжували перемішування протягом 1 години. Одержану реакційну суміш розбавляли метанолом та очищали за допомогою SCX, елюючи метанолом і потім - сумішшю 2М аміак/метанол. Основні фракції поєднували та розчинник упарювали у вакуумі, що давало зазначену в заголовку сполуку (E29). МС (ES+) m/e 361 [M+H]⁺.

Приклад 30

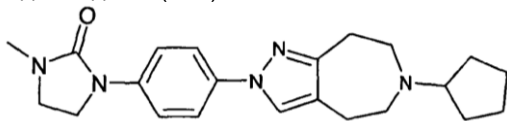
3-[4-(6-Циклопентил-5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4H)-іл)феніл]-1,3-оксазолідин-2-он (E30)



До розчину 3-[4-(5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4H)-іл)феніл]-1,3-оксазолідин-2-ону (може бути одержаний, як описано в Описі 27, 35мг, 0,12ммоль) у дихлорметані (4мл) додавали циклопентанон (40мг, 0,47ммоль) та оцтову кислоту (3 краплі). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі під аргоном протягом 20 хвилин. Додавали триацетоксиборгідрид натрію (42мг, 0,20ммоль) і продовжували перемішування протягом ночі. Реакцію розбавляли метанолом і потім очищали за допомогою SCX, елюючи метанолом і потім - сумішшю 2М аміак/метанол. Основні фракції поєднували та розчинник упарювали у вакуумі, що давало зазначену в заголовку сполуку (E30). МС (ES+) m/e 367 [M+H]⁺.

Приклад 31

1-[4-(6-Циклопентил-5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4H)-іл)феніл]-3-метил-2-імідазолідинон (E31)

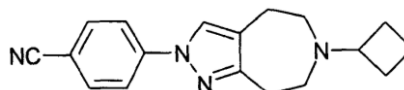


До розчину 1-метил-3-[4-(5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4H)-іл)феніл]-2-імідазолідинону (може бути одержаний, як описано в Описі 29, 21мг, 0,07ммоль) у дихлорметані (3мл) додавали циклопентанон (23мг, 0,27ммоль) та оцтову кислоту (2 краплі). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі під аргоном протягом 40 хвилин. Додавали триацетоксиборгідрид натрію (42мг, 0,20ммоль) і продовжували перемішування протягом 4 годин. Додавали додаткові 4екв. циклопентанону та після додаткових 20 хвилин додавали додаткові 4екв. триацетоксиборгідриду натрію і продовжували перемішування протягом ночі. Реакцію розбавляли метанолом і потім очищали за допомогою SCX, елюючи метанолом і потім 2М аміак/метанолом. Основні фракції поєднували та розчинник упарювали у

вакуумі. Одержаний неочищений продукт очищали додатково за допомогою хроматографії на колонці на силікагелі, елюючи сумішшю 2М аміак у метанолі/дихлорметані (0-4%), що давало зазначену в заголовку сполуку (E31). МС (ES+) m/e 380 [M+H]⁺.

Приклад 32

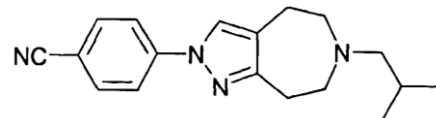
4-(6-Циклобутил-5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4H)-іл)бензонітрил (E32)



4-(5,6,7,8-Тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4H)-іл)бензонітрил (може бути одержаний, як описано в Описі 11, приблизно 0,148ммоль) розчиняли в дихлорметані (2мл) та оцтовій кислоті (2 краплі). Додавали циклобутанон (17мкл, 0,22ммоль) і триацетоксиборгідрид натрію (47мг, 0,22ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Додавали метанол і розчин виливали на 2г SCX-колонку, яку елювали метанолом і потім 2М аміаку в метанолі. Основні фракції упарювали та залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії, елюючи 0-5% 2М аміаком у метанолі/дихлорметані, з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (E32).

Приклад 33

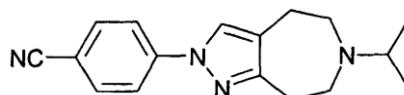
4-[6-(2-Метилпропіл)-5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4H)-іл]бензонітрил (E33)



Зазначена в заголовку сполука може бути одержана, використовуючи процес, аналогічний описаному у Прикладі 32. МС (ES+) m/e 295 [M+H]⁺.

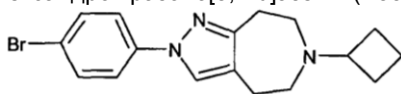
Приклад 34

4-[6-(1-Метилетил)-5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4H)-іл]бензонітрил (E34)



4-(5,6,7,8-Тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4H)-іл)бензонітрил (може бути одержаний, як описано в Описі 11, приблизно 0,148ммоль) розчиняли в дихлорметані (2мл) та оцтовій кислоті (2 краплі). Додавали ацетон (16мкл, 0,22ммоль) і триацетоксиборгідрид натрію (47мг, 0,22ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Додавали додаткові аліквоти ацетону (32мкл, 0,44ммоль) і триацетоксиборгідриду натрію (47мг, 0,22ммоль) і продовжували перемішування протягом ще 70 годин. Додавали метанол і розчин виливали на 2г SCX-колонку, яку елювали метанолом і потім 2М аміаком у метанолі. Основні фракції упарювали та залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії, елюючи 0-5% 2М аміаком у метанолі/дихлорметані, з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (E34).

Приклад 35
2-(4-Бромфеніл)-6-циклобутил-2,4,5,6,7,8-гексагідропіразоло[3,4-d]азепін (E35)



Метод А

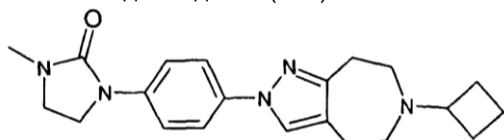
Суміш 6-циклобутил-2,4,5,6,7,8-гексагідропіразоло[3,4-d]азепіну (може бути одержаний, як описано в Описі 31, 110мг, 0,58ммоль), 4-бромфенілборонової кислоти (233мг, 1,16ммоль, комерційно доступна, наприклад, від Aldrich), ацетату міді (315мг, 1,74ммоль), піридину (94мкл, 1,16ммоль) і молекулярних сит 4А (400г) у дихлорметані (5мл) перемішували на повітрі протягом 60 годин. Сиру суміш потім фільтрували через шар целіту та промивали метанолом. Після упарювання у вакуумі залишок очищали на SCX-картриджі, потім хроматографією на колонці на силікагелі, елюючи сумішшю 2М аміаку в метанолі/дихлорметані (0-5%), що давало зазначену в заголовку сполуку (E35). МС (ES+) m/e 346 та 348 [M+H]⁺. Після колонки також одержували суміш зазначеної в заголовку сполуки та її регіоізомеру 1-(4-бромфеніл)-6-циклобутил-1,4,5,6,7,8-гексагідропіразоло[3,4-d]азепіну у вигляді суміші 3:1.

Метод В

Суміш 6-циклобутил-2,4,5,6,7,8-гексагідропіразоло[3,4-d]азепіну (може бути одержаний, як описано в Описі 31, 640мг, 3,35ммоль), 4-бромфенілборонової кислоти (1,35г, 6,7ммоль), ацетату міді (1,82г, 10ммоль), піридину (540мкл, 6,7ммоль) і молекулярних сит (4А, 2,4г) у дихлорметані (30мл) перемішували на повітрі протягом 60 годин. Сиру суміш потім фільтрували через шар целіту та промивали метанолом. Після упарювання у вакуумі залишок очищали на SCX-картриджі, потім хроматографією на колонці на силікагелі, елюючи сумішшю 2М аміаку в метанолі/дихлорметані (0-5%). Продукт додатково очищали шляхом хроматографії на обернено-фазовому силікагелі, елюючи сумішшю ацетонітрилу у воді (5-100%). МС (ES+) m/e 346 та 348 [M+H]⁺.

Приклад 36

1-[4-(6-Циклобутил-5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4H)-іл)феніл]-3-метил-2-імідазолідинон (E36)

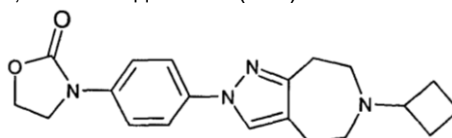


Суміш 3:1 2-(4-бромфеніл)-6-циклобутил-2,4,5,6,7,8-гексагідропіразоло[3,4-d]азепіну та 1-(4-бромфеніл)-6-циклобутил-1,4,5,6,7,8-гексагідропіразоло[3,4-d]азепіну (може бути одержана як описано в прикладі 35, метод А, 53мг, 0,15ммоль) у діоксані (5мл) обробляли 1-метил-2-імідазолідином (30мг, 0,30ммоль), карбонатом калію (62мг, 0,45ммоль), йодидом міді(I) (9,5мг, 0,05ммоль) і N,N'-диметил-1,2-етандіаміном (6мкл, 0,05ммоль). Суміш нагрівали до кипіння протягом

15 годин. Додавали знову таку ж кількість 1-метил-2-імідазолідинону, карбонату калію, йодиду міді(I) та N,N'-диметил-1,2-етандіаміну і суміш нагрівали до кипіння протягом 20 годин. Додавали знову таку ж кількість 1-метил-2-імідазолідинону, карбонату калію, йодиду міді(I) та N,N'-диметил-1,2-етандіаміну і суміш нагрівали до кипіння протягом 60 годин. Сиру суміш переносили в мікрохвильову пробірку, додавали таку ж кількість 1-метил-2-імідазолідинону, карбонату калію, йодиду міді(I) та N,N'-диметил-1,2-етандіаміну і суміш нагрівали при 150°C у мікрохвильовій печі протягом 4 годин. Суміш очищали на SCX-картриджі, потім шляхом автоматичного поділу по масі та хроматографією на колонці на силікагелі, елюючи сумішшю 2М аміаку в метанолі/дихлорметані (0-5%), що давало зазначену в заголовку сполуку (E36). МС (ES+) m/e 366 [M+H]⁺.

Приклад 37

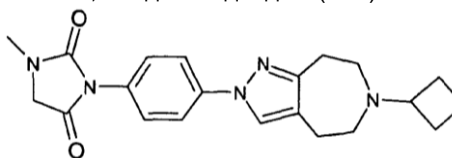
3-[4-(6-Циклобутил-5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4H)-іл)феніл]-1,3-оксазолідин-2-он (E37)



Суміш 2-(4-бромфеніл)-6-циклобутил-2,4,5,6,7,8-гексагідропіразоло[3,4-d]азепіну (може бути одержаний, як описано в прикладі 35, 42мг, 0,12ммоль), 2-оксазолідинону (21мг, 0,24ммоль), карбонату калію (50мг, 0,36ммоль), йодиду міді(I) (8,0мг, 0,04ммоль) та N,N'-диметил-1,2-етандіаміну (5мкл, 0,04ммоль) у діоксані (1,5мл) нагрівали в мікрохвильовій печі (високе поглинання) при 100°C протягом 30 хвилин. Додавали знову таку ж кількість 2-оксазолідинону, карбонату калію, йодиду міді(I) та N,N'-диметил-1,2-етандіаміну і суміш нагрівали при 150°C у мікрохвильовій печі протягом 4 годин. Реакційну суміш упарювали у вакуумі і потім очищали на SCX-картриджі з наступним автоматичним поділом по масі, що давало зазначену в заголовку сполуку (E37). МС (ES+) m/e 353 [M+H]⁺.

Приклад 38

3-[4-(6-Циклобутил-5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4H)-іл)феніл]-1-метил-2,4-імідазолидиндіон (E38)

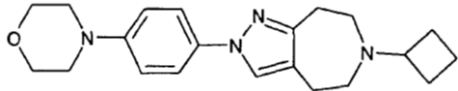


Суміш 2-(4-бромфеніл)-6-циклобутил-2,4,5,6,7,8-гексагідропіразоло[3,4-d]азепіну (може бути одержаний, як описано в прикладі 35, 80мг, 0,23ммоль), 1-метилгідантоїну (52мг, 0,46ммоль), карбонату калію (95мг, 0,7ммоль), йодиду міді(I) (13мг, 0,07ммоль) та N,N'-диметил-1,2-етандіаміну (8мкл, 0,07ммоль) у діоксані (2мл) нагрівали в мікрохвильовій печі (нормальне поглинання) при 150°C протягом 2 годин. Реакційну суміш очищали на SCX-картриджі з наступним автоматичним поділом по масі та хроматографією на колонці на

силікагелі, елюючи сумішшю 2М аміаку в метанолі/дихлорметані (0-5%), що давало зазначену в заголовку сполуку (E38). МС (ES+) m/e 380 [M+H]⁺.

Приклад 39

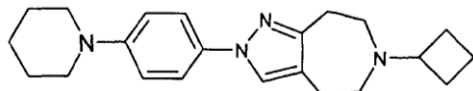
6-Циклобутил-2-[4-(4-морфолініл)феніл]-2,4,5,6,7,8-гексагідропіразоло[3,4-d]азепін (E39)



Суміш 2-(4-бромфеніл)-6-циклобутил-2,4,5,6,7,8-гексагідропіразоло[3,4-d]азепіну (може бути одержаний, як описано в прикладі 35, 80мг, 0,23ммоль), морфоліну (40мкл, 0,46ммоль), карбонату цезію (115мг, 0,35ммоль), трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) (10мг, 0,01ммоль) і (9,9-диметил-9Н-ксантен-4,5-дііл)біс(дифенілфосфану) (20мг, 0,035ммоль) у діоксані (2мл) нагрівали в мікрохвильовій печі (номальне поглинання) при 100°C протягом 2 годин. Додавали знову таку ж кількість морфоліну, карбонату цезію, трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) і (9,9-диметил-9Н-ксантен-4,5-дііл)біс(дифенілфосфану) і суміш нагрівали в мікрохвильовій печі при 150°C протягом 2 годин. Реакційну суміш очищали на SCX-картриджі з наступним автоматичним поділом по масі та хроматографією на колонці на силікагелі, елюючи сумішшю 2М аміаку в метанолі/дихлорметані (0-5%), що давало зазначену в заголовку сполуку (E39). МС (ES+) m/e 353 [M+H]⁺.

Приклад 40

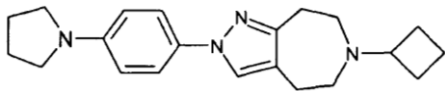
6-Циклобутил-2-[4-(1-піперидиніл)феніл]-2,4,5,6,7,8-гексагідропіразоло[3,4-d]азепін (E40)



До розчину 2-[4-(1-піперидиніл)феніл]-2,4,5,6,7,8-гексагідропіразоло[3,4-d]азепіну (може бути одержаний, як описано в Описі 43, 42мг, 0,14ммоль) у дихлорметані (4мл) додавали циклобутанон (30мкл, 0,42ммоль), потім оцтову кислоту (3 краплі). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 50 хвилин, потім обробляли триацетоксиборгідридом натрію (89мг, 0,42ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2,5 годин, потім розбавляли метанолом та очищали на SCX-картриджі, що давало зазначену в заголовку сполуку (E40). МС (ES+) m/e 351 [M+H]⁺.

Приклад 41

6-Циклобутил-2-[4-(1-піролідиніл)феніл]-2,4,5,6,7,8-гексагідропіразоло[3,4-d]азепін (E41)

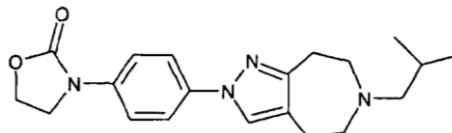


До розчину 2-[4-(1-піролідиніл)феніл]-2,4,5,6,7,8-гексагідропіразоло[3,4-d]азепіну (може бути одержаний, як описано в Описі 45, 25мг, 0,09ммоль) у дихлорметані (4мл) додавали циклобутанон (30мкл, 0,45ммоль), потім оцтову кислоту (3 краплі). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, потім обробляли триацетоксиборгідридом натрію (95мг, 0,45ммоль).

Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин, потім розбавляли метанолом та очищали на SCX-картриджі, що давало зазначену в заголовку сполуку (E41). МС (ES+) m/e 337 [M+H]⁺.

Приклад 42

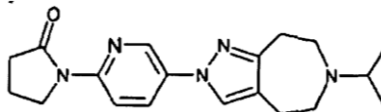
3-[4-[6-(2-Метилпропіл)-5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4Н)-іл]феніл]-1,3-оксазолідин-2-он (E42)



До розчину 3-[4-(5,6,7,8-гексагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4Н)-іл]феніл]-1,3-оксазолідин-2-ону (може бути одержаний, як описано в Описі 27, 35мг, 0,12ммоль) у дихлорметані (4мл) додавали 2-метилпропаналь (35мг, 0,48ммоль), потім оцтову кислоту (3 краплі). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хвилин, потім обробляли триацетоксиборгідридом натрію (102мг, 0,48ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин, потім розбавляли метанолом та очищали на SCX-картриджі, що давало зазначену в заголовку сполуку (E42). МС (ES+) m/e 355 [M+H]⁺.

Приклад 43

1-[5-[6-(1-Метилетил)-5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4Н)-іл]-2-піридиніл]-2-піролідинон (E43)

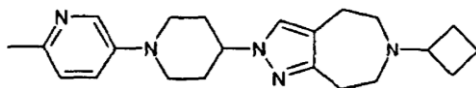


Розчин 1-[5-(5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4Н)-іл)-2-піридиніл]-2-піролідинону (може бути одержаний, як описано в Описі 19, 37мг, 0,12ммоль) у дихлорметані (2,5мл) обробляли ацетоном (0,018мл, 0,25ммоль) і потім перемішували під аргеном протягом 20 хвилин, а потім обробляли триацетоксиборгідридом натрію (53мг, 0,25ммоль), і одержану суміш перемішували під аргеном при кімнатній температурі протягом 16,5 годин. Через 2 години додавали ще ацетон (2екв.), через 5 хвилин додавали ще триацетоксиборгідрид натрію (2екв.) і суміш перемішували під аргеном при кімнатній температурі протягом 5 годин. Потім суміш розбавляли метанолом і потім очищали за допомогою SCX, елюючи метанолом і потім 2М аміаком в метанолі, що давало 73:27 (методом PX-MC DAD) 88:12 (методом PX-MC ELSD) суміш 1-[5-[6-(1-метилетил)-5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4Н)-іл]-2-піридиніл]-2-піролідинону гідрохлориду (E43) і 1-[5-(5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-d]азепін-2(4Н)-іл)-2-піридиніл]-2-піролідинону (D19) (33мг). Розчин цієї суміші в дихлорметані (2,5мл) обробляли ацетоном (0,018мл, 0,25ммоль) під аргеном і суміш перемішували протягом 2-3 хвилин при кімнатній температурі. Потім додавали триацетоксиборгідрид натрію (53мг, 0,25ммоль), і одержану суміш перемішували під аргеном при кімнатній температурі протягом 15,75 годин. Після 1 додаткової години додавали ще ацетон (5екв.), потім через 5

хвилин ще триацетоксиборгидрид натрію і суміш перемішували під аргеном при кімнатній температурі протягом додаткових 7,75 годин. Потім суміш розбавляли метанолом та очищали за допомогою SCX, елюючи метанолом, потім метанолом/ІМН₃ (2М). Очищали додатково за допомогою ТФЕ (Si), елюючи дихлорметаном:метанолом 50:1→25:1→10:1→5:1→2:1. Очищали додатково за допомогою автоматичного поділу по масі, з наступним SCX, елюючи метанолом, потім метанолом/ІМН₃ (2М), що давало зазначений у заголовку продукт (Е43).

Примір 44

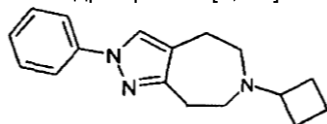
6-Циклобутил-2-[1-(6-метил-3-піридиніл)-4-піперидиніл]-2,4,5,6,7,8-гексагідропіразоло[3,4-ф]азепін (Е44)



1,1-Диметилетил-2-[1-(6-метил-3-піридиніл)-4-піперидиніл]-4,5,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-д]-азепін-6(2Н)-карбоксилат (може бути одержаний, як описано в Описі 50, 27мг, 0,065ммоль) перемішували в трифтороцтовій кислоті (0,5мл)/дихлорметані (1мл) протягом 2 годин. Потім суміш розбавляли метанолом і пропускали через SCX-картридж. Суміш продукту в дихлорметані (1,3мл) обробляли циклобутаном (0,010мл, 0,13ммоль), а потім триацетоксиборгидридом натрію (28мг, 0,13ммоль) (приблизно через 5 хвилин). Одержану суміш потім перемішували під аргеном протягом 17,25 годин. Після додаткових 1,25 годин додавали ще дихлорметан (2,5мл), циклобутанон (0,030мл) і потім триацетоксиборгидрид натрію (28мг), і суміш перемішували протягом додаткових 3,75 годин і потім протягом додаткових 2,5 годин. Після додаткової 1 години додавали ще циклобутанон (0,030мл), а потім триацетоксиборгидрид натрію (2екв.), і одержану суміш залишали при кімнатній температурі під аргеном на 16,75 годин. Потім додавали дихлорметан (2мл). Потім додавали метанол і суміш очищали за допомогою SCX, елюючи метанолом і потім аміаком/метанолом (2М). Даний матеріал очищали шляхом автоматичного поділу по масі, що давало продукт, який очищали додатково за допомогою SCX, елюючи метанолом і потім метанолом/2М NH₃ у метанолі, що давало зазначену в заголовку сполуку (Е44).

Приклад 45

6-Циклобутил-2-феніл-2,4,5,6,7,8-гексагідропіразоло[3,4-д]азепін (Е45)

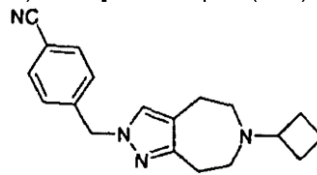


До суспензії 2-феніл-2,4,5,6,7,8-гексагідропіразоло[3,4-д]азепіну (може бути одержаний, як описано в Описі 46, 39мг, 0,18ммоль) у дихлорметані (4мл) додавали 3 краплі оцтової кислоти, циклобутанон (28мкл, 0,36ммоль) і триацетоксиборгидрид натрію (77мг, 0,36ммоль). Одержану суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 1 години. Одержану

реакцію підкисляли 2М хлористоводневою кислотою та наносили на попередньо врівноважений картридж (SCX), промивали метанолом і потім 2М розчином аміаку в метанолі. Основні фракції потім упарювали у вакуумі, що давало зазначений у заголовку продукт (Е45); МС (ЕS+) m/e 268 [M+H]⁺ у вигляді суміші 95:5 зазначеної в заголовку сполуки та 7-циклобутил-2-феніл-2,4,5,6,7,8-гексагідропіразоло[3,4-д]азепіну.

Приклад 46

4-[(6-Циклобутил-5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-д]азепін-2(4Н)-іл)метил]бензонітрил (Е46)



6-Циклобутил-2,4,5,6,7,8-гексагідропіразоло[3,4-д]азепін (може бути одержаний, як описано в Описі 31, 0,03, 0,16ммоль) у диметилформаміді (2мл) обробляли гідридом натрію (60% дисперсія в маслі, 0,007г, 0,172ммоль). Через 20 хвилин додавали 4-(бромметил)бензонітрил (0,037г, 0,172ммоль), і суміш потім нагрівали при 70°C протягом 18 годин. Реакцію потім охолоджували до кімнатної температури, розбавляли метанолом і застосовували SCX іонообмінний картридж, а промивали метанолом і потім 2М розчином аміаку в метанолі. Фракції, що містять аміак, потім поєднували та упарювали, і одержаний неочищений залишок хроматографували на силікагелі, елюючи сумішшю 2:98 2М аміаку в метанолі та дихлорметану, що давало зазначену в заголовку сполуку (Е46). МС (ЕS+) [M+H]⁺ при m/z 307,1.

Усі публікації, включаючи, але не обмежуючись ними, патенти та заявки на патенти, цитовані в даному описі, включені сюди як посилання, як би конкретно та окремо наведена кожна окрема публікація, що включена сюди як посилання, немов викладена повністю.

Скорочення

SCX - сильний катіонний обмін

Біологічні дані

Мембранний препарат, що містить Н3-рецептори гістаміну, може бути одержаний у відповідності з такими методами:

(i) Формування лінії клітин з Н3-рецепторами гістаміну

Клонували ДНК, що кодує ген Н3 гістаміну людини (Huvar A. Et al., 1999, Mol. Pharmacol., 55(6), 1101-1107), у несучому векторі pCDNA3.1 TOPO (InVitrogen), та ізолювали її кДНК з даного вектора шляхом рестрикційного розщеплення плазмідної ДНК за допомогою ферментів Bam1 та Not-1 і лігували в індукційний експресійний вектор pGene (InVitrogen), розщеплюваний тими ж ферментами. Систему GeneSwitch™ (систему, де в трансгені експресія блокується за відсутності індуктора та ініціюється в присутності індуктора) експлуатували, як описано в патентах США №№5364791, 5874534 та 5935934. Ліговоною ДНК трансформували компетентні бактеріальні клітини-хазяї DH5α

E. Coli і висівали на агар з бульйоном Лур'є (Luria Broth (LB)), що містить Zeocin™ (антибіотик, що дозволяє селекцію клітин, експресуючих *sh ble* ген, який представлений в рGene і рSwitch) при 50мкг·мл⁻¹. Колонії, що містять повторно ліговану плазмиду, ідентифікували рестрикційним аналізом. ДНК для трансфекції клітин ссавців одержували з 250мл культури бактерії-хазяїна, що містить плазмиду рGeneH3, і виділяли за допомогою набору для виділення ДНК (Qiagen Midi-Prep) відповідно до інструкції виробника (Qiagen).

Засівали попередньо трансфеговані рSwitch-регуляторною плазмидою (InVitrogen) клітини CHO K1 при 2×10⁶ клітин на T75 флакон у повному середовищі, що містить Hams F12 (GIBCOBRL, Life Technologies), доповненому 10% (об./об.) діалізованої ембріональної бичачої сироватки, L-глутаміном і гіпромідіном (100мкг·мл⁻¹), за 24 години до використання. Клітини трансфеговали плазмидною ДНК із застосуванням Lipofectamine plus відповідно до інструкції виробника (InVitrogen). Через 48 годин після трансфекції клітини поміщали в повне середовище, доповнене 500мкг·мл⁻¹ Zeocin™.

Через 10-14 днів після трансфекції в культуральне середовище додавали 10нМ міфепристону (Mifepristone, InVitrogen), щоб індукувати експресію рецептора. Через 18 годин після індукції клітини відкріплювали від флакона за допомогою етилендіамінтетраоцтової кислоти (EDTA; 1:5000; InVitrogen), потім промивали кілька разів фосфатним буферним фізіологічним розчином рН7,4 і ресуспендували в середовищі для сортування, що містить мінімальне підтримуюче середовище (MEM), без фенолового червоного, доповненому солями Ерла та 3% Foetal Clone II (Hyclone). Приблизно 1×10⁶ клітин перевіряли на експресію рецептора фарбуванням за допомогою поліклональних кролячих антитіл, 4а, спрямованих проти N-кінцевого домену рецептора H3 гістаміну, інкубували на льоді протягом 60 хвилин з наступним дворазовим промиванням у середовищі для сортування. Зв'язаний з антитілом рецептор визначали при інкубуванні клітин протягом 60 хвилин на льоді з козячим антитілом проти антитіла кролика, кон'югованим із флуоресцентним маркером Alexa 488 (Molecular Probes). Після двох додаткових промивань середовищем для сортування клітини фільтрували через 50мкм Filcon™ (BD Biosciences) і потім аналізували на FACS Vantage SE проточному цитометрі, обладнаному блоком автоматичного сортування в різні ємності для збирання фракцій (Automatic cell deposition unit). Контрольні клітини, що є неіндукованими клітинами, піддавали аналогічній дії. Позитивно пофарбовані клітини сортували як одиничні клітини в 96-лункові планшети, що містять повне середовище, яке містить 500мкг·мл⁻¹ Zeocin™, і дозволяли рости перед повторним аналізом на експресію рецептора шляхом дослідження зв'язування антитіла та ліганду. Один клон, 3H3, відбирали для мембранного препарату.

(ii) Мембранний препарат з культивованих клітин

Всі стадії протоколу здійснювали при 4°C та з попередньо охолодженими реагентами. Дебрис

ресуспендували в 10 об'ємах буфера гомогенізації (50мМ

N-2-гідроксietилпіперазин-N'-2-етансульфонової кислоти (HEPES), 1мМ етилендіамінтетраоцтової кислоти (EDTA), рН7,4 за допомогою KOH), доповненого 10⁻⁴М леупептину (ацетил-лейцил-лейцил-аргінал; Sigma L2884), 25мкг/мл бацитрацину (Sigma B0125), 1мМ фенолметилсульфонілфториду (PMSF) і 2×10⁻⁶М пепстатину А (Sigma). Потім клітини гомогенізували 2×15 секунд руйнування в 1-літровому скляному гомогенізаторі Уоринга з наступним центрифугуванням при 500д протягом 20 хвилин. Потім супернатант відкручували при 48000д протягом 30 хвилин. Осад ресуспендували в буфері гомогенізації (4X об'єм вихідного клітинного осаду), доповненому 10⁻⁴М леупептину (ацетил-лейцил-лейцил-аргінал; Sigma L2884) і 25мкг/мл бацитрацину (Sigma B0125), або шляхом інтенсивного перемішування протягом 5 секунд із наступною гомогенізацією в гомогенізаторі Даунсе (10-15 змахів), або шляхом його нагнітання через 10 або 20мл шприц без голки на дно пробірки, потім через 0,6мм голку із застосуванням 20 або 50мл шприца. На цій стадії аліквоти препарату переносили в поліпропіленові пробірки та зберігали при -80°C.

(iii) Формування лінії клітин з H1-рецепторами гістаміну

Рецептор H1 людини клонували із застосуванням відомих процедур, описаних у літературі (Biochem. Biophys. Res. Commun., 1994, 201(2), 894). Клітини яєчника китайського хом'ячка, стабільно експресуючі рецептор H1 людини, формували відповідно до відомих процедур, описаних у літературі (Br. J. Pharmacol., 1996, 117(6), 1071).

Сполуки за винаходом можуть бути протестовані на біологічну активність *in vitro* у відповідності з такими методами:

(I) Аналіз функціональних H3-антагоністів гістаміну

У випадку кожної тестованої сполуки, в твердому білому 384-лунковому планшеті, додавали:

(а) 0,5мкл тестованої сполуки розводили до необхідної концентрації в DMSO (або 0,5мкл DMSO як контроль);

(б) 30мкл суміші гранули/мембрана/GDP, одержаної шляхом змішування покритих аглютиніном із паростків пшениці полістирольних LeadSeeker® (WGA PS LS) аналізв'язуючих сцинтиляторних (SPA) гранул з мембраною (одержаною за методом, описаним вище) і гуанозин-5'-дифосфату (GDP, Sigma) в буфері для аналізу (20мМ N-2-гідроксietилпіперазин-N2-етансульфонової кислоти (HEPES) +100мМ NaCl +10мМ MgCl₂, рН7,4 NaOH) з одержанням кінцевого об'єму 30мкл, де міститься 5мкг білка та 0,25мг гранул на лунку і кінцева концентрація GDP 10мМ, та інкубування при кімнатній температурі протягом 60 хвилин на качалці;

(с) 15мкл 0,38нМ [³⁵S]-GTPγS (Amersham; концентрація радіоактивності =37МБк/мл; специфічна активність =1160Кі/ммоль), гістамін (при концентрації, що приводить до кінцевої аналітичної концентрації гістаміну, яка становить EC₈₀).

Через 2-6 годин планшет зчитували на лічильнику Viewlux, використовуючи 613/55 фільтр за

5хв./планшет. До зчитування планшета його центрифугували протягом 5хв. при 1500об./хв. Дані аналізували, використовуючи логістичне рівняння з 4 параметрами. Використовували базальну активність як мінімум, тобто, без додавання гістаміну в лунку.

(II) Аналіз функціональних H1-антагоністів гістаміну

Лінію клітин з H1-рецепторами гістаміну висівали в непокриті 384-лункові культуральні планшети із чорними стінками та прозорим дном в альфамінімальному підтримуючому середовищі (Gibco/Invitrogen, № за каталогом 22561-021), доповненому 10% діалізованою ембріональною телячою сироваткою та 2мМ L-глутаміну (Gibco/Invitrogen, № за каталогом 25030-024), і витримували протягом ночі при 5% CO₂, 37°C.

Видаляли надлишок середовища з кожної лунки, щоб залишити 10мкл. У кожен лунку додавали 30 мкл внесеного барвника (250мкМ брильянтового чорного, 2мкМ Fluo-4, розведених у буфері Тирод +пробенецид (145мМ NaCl, 2,5мМ KCl, 10мМ HEPES, 10мМ D-глюкози, 1,2мМ MgCl₂, 1,5мМ CaCl₂, 2,5мМ пробенециду, рН доводили до 7,40 за допомогою 1,0М NaOH)) і інкубували планшети протягом 60 хвилин при 5% CO₂, 37°C.

Додавали в кожен лунку 10мкл тестованої сполуки, розведеної до необхідної концентрації в буфері Тирод+ пробенецид (або 10мкл буфера Тирод+ пробенецид як контроль), та інкубували планшети протягом 30 хвилин при 5% CO₂, 37°C. Потім планшети поміщали в FLIPR™ (Molecular Devices, UK) для спостереження флуоресценції клітин (λ_{ex} =488нм, λ_{em} =540нм) у спосіб, описаний Sullivan et al. (у Lambert DG (ed.), Calcium Signaling Protocols, New Jersey: Humana Press, 1999, 125-

136), до та після додавання 10мкл гістаміну при концентрації, що приводить до кінцевої аналітичної концентрації гістаміну, яка становить EC₈₀.

Про функціональний антагонізм свідчить супресія гістаміну, яка індукує збільшення флуоресценції, що вимірюється за допомогою системи FLIPR™ (Molecular Devices). За допомогою кривих концентрація-ефект визначали функціональні афінітети, використовуючи стандартні фармакологічні математичні методи.

Результати

Були протестовані в аналізі на функціональний H3-антагонізм гістаміну гідрохлоридні солі сполук Прикладів E1-E34 та E336-E46. Результати виражали у вигляді функціональних значень pK_i (fpK_i). Функціональна pK_i є негативним логарифмом рівноважної константи дисоціації антагоніста, що визначали в аналізі функціонального H3-антагоніста із застосуванням мембранного препарату з культури клітин H3. Результати наведені у вигляді середнього арифметичного декількох експериментів. Всі тестовані гідрохлоридні солі виявили антагонізм >6,5fpK_i, більш конкретно, гідрохлоридні солі прикладів E9-E10, E12-E15, E18, E20, E24-E25, E27, E30-E31, E36-E37, E39, E42 та E44 виявили антагонізм >9,0fpK_i. Найбільш конкретно, гідрохлоридні солі прикладів E13, E18 та E36-E37 виявили антагонізм >9,5fpK_i.

Гідрохлоридні солі сполук прикладів E1-E34 та E336-E46 були протестовані в аналізі функціональних H1-антагоністів гістаміну. І в цьому випадку результати виражали у вигляді функціональних значень pK_i (fpK_i) і середнього арифметичного декількох експериментів. Всі тестовані сполуки виявили антагонізм <6,0fpK_i.