

Цей винахід має відношення до нових синтезованих піролкарбоксамідів, Нід вибірково зв'язуються з рецепторами γ -аміномасляної кислоти (ГАМК). Цей винахід також має відношення до фармацевтичних композицій, до складу яких входять такі сполуки. Цей винахід, додатково, має відношення до використання таких сполук для лікування тривоги, розладів сну, епілептичних випадків, а також передозування лікарських засобів типу бенздіазепіну та підвищеної настороженості.

Опис знаного рівня техніки

γ -аміномасляна кислота (ГАМК) вважається одним з головних гальмівних амінокислотних медіаторів у головному мозку ссавців. Минуло більше 30 років з часу демонстрації її присутності у головному мозку (Роберте (Roberts) та Френкель (Frankel), J. Biol. Chem. 187: 55 - 63; 1950; Уденфренд (Udenfriend), J. Biol. Chem. 187: 65 - 69, 1950). З того часу величезну кількість зусиль було присвячено виявленню ролі ГАМК у етіології епілептичних випадків, розладів сну, тривоги та розладів пізнавальної діяльності (Тальман (Tallman) та Галагер (Gallager), Ann. Rev. Neuroscience 8: 21 - 44, 1985). ГАМК, що широко, хоча й нерівномірно, розподілена у головному мозку ссавців, є медіатором, приблизно, 30% його синапсів. На більшості ділянок головного мозку ГАМК пов'язується з місцевими гальмівними нейронами і лише на двох ділянках вона пов'язується з подовженими виростами. ГАМК опосередковує багато дій головного мозку за посередництвом комплексу білків, які знаходяться як на тілах клітин, так і на нервових закінченнях: їх називають рецепторами ГАМК. Постсинаптичні реакції на ГАМК опосередковуються шляхом змін хлорної провідності, наслідком чого, як правило, хоча і не постійно, є гіперполяризація клітин. Результати нещодавніх досліджень свідчать про те, що комплекс білків, пов'язаних з постсинаптичними реакціями на ГАМК, є головним місцем дії для численних структурно неспоріднених сполук, здатних до модифікування постсинаптичних реакцій на ГАМК. У залежності від способу взаємодії, ці сполуки є здатними до продукування цілого спектру дій (седативних, анксиолітичних та антиконвульсивних або інсомній, епілептичних випадків та тривоги).

1,4-бенздіазепіни залишаються серед найпоширеніших лікарських засобів у світі. Головними серед бенздіазепінів, які знаходяться на ринку, є хлордіазепоксид, діазепам, флюразепам та триазолам. Ці сполуки знаходять широкий вжиток, як анксиолітики, седативно-снотворні засоби, міорелаксанти та антиконвульсивні засоби. Цілий ряд цих сполук є виключно сильнодіючими лікарськими засобами; подібна активність вказує місце дії з високою спорідненістю та специфічністю щодо окремих рецепторів. Дані проведених раніше електрофізіологічних досліджень вказують на те, що головною дією бенздіазепінів було підсилення ГАМКергічного гальмування. Бенздіазепіни були здатними до підсилення пресинаптичного гальмування рефлексів моносинаптичного вентрального корінця, тобто ГАМК-опосередкованого явища (Шмідт (Schmidt) та інші, 1967, Arch. Exp. Path. Pharmacol. 258: 69 - 82). Результати всіх наступних електрофізіологічних досліджень (див. оглядову статтю Тальмана та інших, 1980, Science 207: 274 - 81, Хефлі (Haefley) та інших, 1981, Handb. Exptl. Pharmacol. 33: 95 - 102) підтверджували, у цілому, дані, згадані перед тим, і у середині сімдесятих років електрофізіологи дійшли загальної згоди щодо того, що бенздіазепіни можуть підсилювати дії ГАМК.

Після відкриття "рецептору" бенздіазепінів та наступного визначення природи взаємодії між ГАМК та бенздіазепінами, виявилось, що поведінкою важливі взаємодії бенздіазепінів з різними нейромедіаторними системами обумовлені, значною мірою, підсилювальною здатністю самої ГАМК до модифікування цих систем. Кожна модифікована система, у свою чергу, може бути пов'язана з поведінковим проявом.

Успішне дослідження механістичної природи взаємодій залежало від демонстрації високоспорідненої бенздіазепінової ділянки зв'язування (рецептору). Такий рецептор є присутнім у ЦНС усіх ссавців, філогенетичне молодших за кістякових риб (Сквайрз (Squires) та Брестрап (Bracstrap) 1977, Nature 166: 732 - 34, Молер (Mohler) та Окада (Okada), 1977, Science 198: 854 - 31, Молер та Окада, 1977, Br. J. Psychiatry 133: 261 - 68). Завдяки використанню діазепаму, міченого тритієм, та цілого ряду інших сполук, було продемонстровано, що ці бенздіазепінові ділянки зв'язування задовольняють багатьом критеріям фармакологічних рецепторів; зв'язування з цими ділянками *in vitro* є швидким, зворотним, стереоспецифічним та насичувальним. Що більш важливо, було показано корелятивні зв'язки з високим значенням між здатністю бенздіазепінів до витіснення діазепаму з його ділянки зв'язування та активністю у цілому ряді тестів на поведінку, проведених на тваринах і прогностичних щодо ефективності бенздіазепіну (Брестрап та Сквайрз 1978, Br. J. Psychiatry 133: 249 - 60, Молер та Окада 1977, Science 198: 854 - 51, Молер та Окада, 1977, Br. J. Psychiatry 133: 261 - 68). Середні терапевтичні дози цих лікарських засобів у людини також корелюють з активністю рецептору (Тальман та інші, 1980, Science 207: 274 - 281).

У 1978 році стало зрозумілим, що ГАМК та споріднені аналоги можуть взаємодіяти на низькоспорідненій (1mM) ділянці зв'язування ГАМК для підсилення зв'язування бенздіазепінів з чутливою до клоназепаму ділянкою (Тальман та інші, 1978, Nature 274: 383 - 85). Це підсилення було викликано підвищенням спорідненості ділянки зв'язування бенздіазепіну внаслідок зайняття ділянки ГАМК. Дані було інтерпретовано у тому значенні, що як ділянки ГАМК, так і ділянки бенздіазепіну були алостерично зв'язані у мембрані, як частина комплексу білків. Для цілого ряду аналогів ГАМК могла бути прямо скорельована здатність до підсилення зв'язування діазепаму, максимум, на 50% і здатність до пригнічення зв'язування ГАМК з оболонками мозку на 50%. Підсилення зв'язування бенздіазепіну агоністами ГАМК блокується антагоністом рецептору ГАМК (+)бікукуліном; стереоізомер (-)бікукулін значно менш активний (Тальман та інші, 1978, Nature, 274: 383 - 85).

Невдовзі після відкриття високоспоріднених ділянок зв'язування бенздіазепінів було відкрито, що триазолпіридазин може взаємодіяти з бенздіазепіновими рецепторами на цілому ряді ділянок мозку у спосіб, який співпадає з гетерогенністю рецептору або від'ємною кооперативністю. У цих дослідженнях коефіцієнти Хіла виявились значно меншими, ніж ті, які спостерігали на ряді ділянок мозку, у тому числі,

корі, гіпокампі та смугастому тілі. У мозочку триазолпіридазин взаємодіє з ділянками зв'язування бенздіазепіну з коефіцієнтом Хіла, який дорівнює 1 (Сквайрз та інші, 1979, *Pharma. Biochem. Behav.* **10**: 825 - 30, Клепнер (Klepner) та інші, 1979, *Pharmacol. Biochem. Behav.* **11**: 457 - 62). Таким чином, численні бенздіазепінові рецептори було передбачено у корі, гіпокампі, смугастому тілі, але не у мозочку.

На основі даних цих досліджень, на рівні світлового мікроскопу були проведені екстенсивні ауторадіографічні дослідження по встановленню місцезнаходження рецепторів. Незважаючи на те, що було продемонстровано гетерогенність рецепторів (Янг (Young) та Кухар (Kuhar) 1980, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **212**: 337 - 46, Янг та інші, 1981 *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **216**: 425 - 430, Нігов (Niehofi) та інші, 1982, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **221**: 670 - 75), під час попередніх досліджень не вдалось встановити простої кореляції між місцезнаходженням підтипів рецепторів та поведінкою, пов'язаною з певною ділянкою. На додаток до цього, у мозочку, де, за даними досліджень по зв'язуванню, було передбачено один рецептор, засобами ауторадіографії було виявлено гетерогенність рецепторів (Нігоф та інші, 1982, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **221**: 670 - 75).

Фізичну основу різниць у специфічності лікарського засобу до двох явних підтипів ділянок зв'язування бенздіазепіну було продемонстровано Сігартом (Sieghart) та Каробатом (Karobath), 1980, *Nature* **286**: 285 - 87. З застосуванням гел-електрофорезу у присутності додецилсульфату натрію, було повідомлено про присутність рецепторів бенздіазепінів декількох молекулярних мас. Рецептори було ідентифіковано шляхом ковалентного включення радіоактивного флюнітразепаму, тобто бенздіазепіну, який може ковалентне мітити рецептори усіх типів. Головні мічені полоси мали молекулярну масу від 50000 до 53000, 55000 та 57000; триазолпіридиліни пригнічували мічення форм з дещо більш високою молекулярною масою (53000, 55000, 57000) (Сігарт та інші, 1983, *Eur. J. Pharmacol.* **88**: 291 - 99).

На той час з'явилось припущення про те, що численні форми рецептору представляють "ізорецептори" або численні алельні форми рецептору (Тальман та Галагер 1985, *Ann. Rev. Neurosci.* **8**, 21 - 44). Незважаючи на поширеність серед ферментів, генетичне різних форм рецепторів у цілому описано не було. Якщо започаткувати вивчення рецепторів з використанням специфічних радіоактивних зондів та електрофоретичних методів, майже безсумнівно з'являться ізорецептори, які будуть відігравати важливу роль у дослідженнях етіології психіатричних розладів у людей.

Субодиниці рецептору ГАМК було клоновано з бібліотек кДНК великої рогатої худоби та людини (Шонфілд (Schoenfeld) та інші, 1988; Дамен (Duman) та інші, 1989). Цілий ряд окремих кДНК було ідентифіковано, шляхом клонування та експресування, як субодиниці комплексу рецепторів ГАМК. Вони розподіляються на групи α , β , γ , δ , ϵ та забезпечують молекулярну основу для гетерогенності рецепторів ГАМК та різної регіонарної фармакології (Шіверс (Shiwers) та інші, 1980; Левітан (Leviton) та інші, 1989). Субодиниця γ , здається, сприяє тому, що лікарські засоби, подібні бенздіазепінам, модифікують реакції на ГАМК (Притчет (Pritchett) та інші, 1989). Наявність низьких коефіцієнтів Хіла при зв'язуванні лігандів з рецепторами ГАМК вказує на унікальні профілі специфічної фармакологічної дії підтипу.

Лікувальні засоби, які взаємодіють з рецепторами ГАМК, можуть мати цілий спектр фармакологічних дій, у залежності від їх здатності модифікувати дії ГАМК. Наприклад, бета-карболіни було вперше виділено, виходячи з їх здатності до конкурентного пригнічення зв'язування діазепаму з його ділянками зв'язування (Нільсен (Nielsen) та інші, 1979, *Life Sci.* **25**: 679 - 86). Проби на зв'язування з рецептором не є цілком прогностичними щодо біологічної активності таких сполук: зв'язування може бути пригнічене агоністами, частковими агоністами, оборотними агоністами та антагоністами. Коли було визначено структуру бета-карболіну, з'явилась можливість синтезування цілого ряду аналогів та випробування цих сполук для визначення їх впливу на поведінку. Зараз же було встановлено, що бета-карболіни можуть антагонізувати дії діазепаму у плані поведінки (Тенен (Tenen) та Гірш (Hirsch), 1980, *Nature* **288**: 609 - 10). Окрім цього антагонізму, бета-карболінам властива їх власна активність, протилежна активності бенздіазепінів; вони стають відомими, як оборотні агоністи.

На додаток до цього, було розроблено цілий ряд інших специфічних антагоністів бенздіазепінових рецепторів на основі їх здатності до пригнічення зв'язування бенздіазепінів. Найкраще дослідженою з цих сполук є імідазодіазепін (Ханклер (Hunkeler) та інші, 1981, *Nature* **250**: 514 - 516). Ця сполука є високоспорідненим конкурентноздатним інгібітором зв'язування бенздіазепіну та бета-карболіну і є здатною до блокування фармакологічних дій сполук обох цих класів. Сама по собі, ця сполука має незначну властиву їй фармакологічну активність відносно тварин та людей (Ханклер та інші, 1981, *Nature* **290**: 514 - 16; Дарах (Dargagh) та інші, 1983, *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **14**: 569 - 70). Під час дослідження цієї сполуки, яку було мічено радіоактивним ізотопом (Молер (Mohler) та Річардс (Richards), 1981, *Nature* **224**: 763 - 65), було показано, що ця сполука може взаємодіяти з такою ж самою кількістю ділянок, що і бенздіазепіни та бета-карболіни, та що взаємодії цих сполук були чисто конкурентними. Ця сполука є найбільш придатним лігандом для зв'язування з рецепторами ГАМК, оскільки вона не має специфічності до підтипу рецепторів і вимірює кожний стан рецептору.

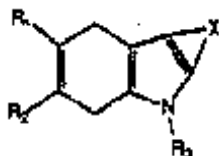
Внаслідок вивчення взаємодій великої кількості сполук, подібних до вищезгаданих, було проведено їх розподіл на групи. Зараз ті сполуки, які мають активність, подібну до активності бенздіазепінів, називають агоністами. Сполуки, які мають активність, протилежну активності бенздіазепінів, називають оборотними агоністами, та сполуки, які блокують активність обох типів, визначають терміном "антагоністи". Цей розподіл на групи було розроблено, щоб підкреслити той факт, що велика кількість сполук може продукувати спектр фармакологічних ефектів, щоб вказати на те, що сполуки можуть взаємодіяти з одним і тим же рецептором з викликанням протилежних ефектів, та для того, щоб вказати на те, що бета-карболіни та антагоністи з властивими їм анксиогенними ефектами не є синонімічними.

Результати біохімічного дослідження фармакологічних та поведінкових властивостей сполук, які

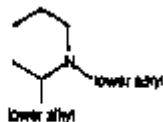
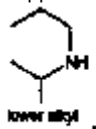
взаємодіють з бенздіазепіновим рецептором, поновно свідчать про взаємодію з ГАМКергічною системою. У протилежність бенздіазепінам, які демонструють підвищення їх спорідненості під впливом ГАМК (Тальман та інші, 1978, *Nature* **274**: 383 - 85, Тальман та інші, 1980, *Science* **207**: 274 - 281), сполуки з антагоністичними властивостями демонструють незначний зсув, обумовлений ГАМК (тобто зміну рецепторної спорідненості під впливом ГАМК) (Молер та Річардс 1981, *Nature* **224**: 763 - 65), а оборотні агоністи, фактично, демонструють зменшення спорідненості під впливом ГАМК (Брестрап та Нільсен 1981, *Nature* **294**: 472 - 474). Таким чином, зсув, обумовлений ГАМК, може, у цілому, прогнозувати очікувані поведінкові властивості сполук.

Різні сполуки було одержано, як агоністи та антагоністи бенздіазепіну. Наприклад, у патентах США №№3455943, 4435403, 4596808, 4623649 та 4719210, у патенті Німеччини №DE3246932, та у *Liebigs Ann. Chem.* 1986, 1749, розкриваються різні агоністи та антагоністи бенздіазепіну та споріднені антидепресантні сполуки та сполуки, які мають активність щодо центральної нервової системи.

У патенті США №3455943 розкривають сполуки наведеної далі формули:



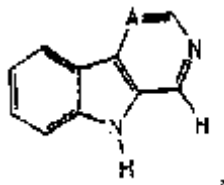
де R₁ — член групи, до складу якої входить водень та нижчий алкокси; R₂ - член групи, до складу якої входить водень та нижчий алкіл; X - двовалентний радикал, який вибирають з групи, до складу якої входять:



lower alkyl — нижчий алкіл,

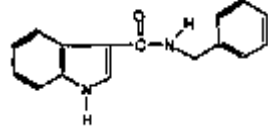
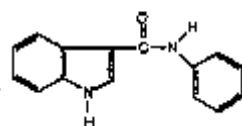
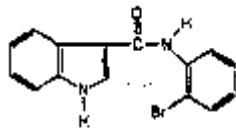
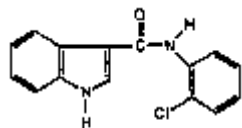
та їх нетоксичні солі, одержані доданням кислоти.

У інших довідкових джерелах, наприклад, у патенті США №4435403 та патенті Німеччини. DE 3246932, розкривають сполуки, до складу яких входить наведений далі структурний кістяк:

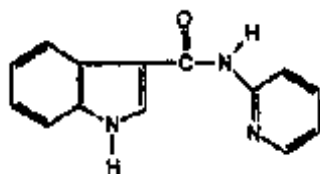


де A - вуглець або азот.

У літературі наведено опис цілого ряду індол-3-карбоксамідів. Наприклад, у *J. Org. Chem.*, **42**: 1883 - 1885 (1977) розкрито наведені далі сполуки.



У *J. Heterocyclic Chem.*, **14**: 519 - 520 (1977) розкривають сполуку наведеної далі формули:

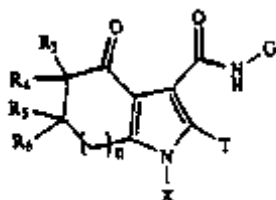


Жоден з наведених індол-3-карбоксамідів не включає замісника, до складу якого входить оксигрупа у 4 позиції індольного кільця.

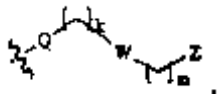
Суть винаходу

Цей винахід надає нові сполуки Формули I, які взаємодіють з ділянкою зв'язування ГАМК, рецептором бенздіазепіну.

Цей винахід надає фармацевтичні композиції, до складу яких входять сполуки Формули I. Цей винахід також надає сполуки, придатні для діагностування та лікування тривоги, розладу сну, епілептичних випадків, передозування лікарських засобів типу бенздіазепіну та для підсилення пам'яті. Відповідно, широкий варіант втілення цього винаходу направлено на сполуки загальної Формули I:



1
або їх фармацевтичне прийнятні нетоксичні солі, де: G представляє



де

Q - феніл, 2- або 3-тієніл або 2-, 3- або 4-піридил, всі з яких можуть бути моно або дизаміщеними гідрокси або галогеном;

T - галоген, водень, гідроксил, аміно або нижчий алкокси з прямим або розгалуженим ланцюгом, який має 1 - 6 атомів вуглецю;

W - кисень, азот, сірка або CR₇R₈, де R₇ або R₈ - однакові або різні і представляють водень, нижчий алкіл з прямим або розгалуженим ланцюгом, який має 1 - 6 атомів вуглецю, або R₇ - R₈ можуть бути взяті разом для представлення циклічної складової, яка має 3 - 7 атомів вуглецю;

X - водень, гідроксил або нижчий алкіл з прямим або розгалуженим ланцюгом, який має 1 - 6 атомів вуглецю;

Z - гідрокси, нижчий алкокси з прямим або розгалуженим ланцюгом, який має 1 - 6 атомів вуглецю, циклоалкіл алкокси, який має 3 - 7 атомів вуглецю, аміно, моно або діалкіламіно, де кожний алкіл, незалежно, є нижчий алкіл з прямим або розгалуженим ланцюгом, який має 1 - 6 атомів вуглецю або циклоалкіл, який має 3 - 7 атомів вуглецю, або NR₉COR₁₀, де R₉ та R₁₀ однакові або різні і представляють водень або нижчий алкіл з прямим або розгалуженим ланцюгом, який має 1 - 6 атомів вуглецю або циклоалкіл, який має 3 - 7 атомів вуглецю; або Z, пов'язаний, факультативно, через W, з Q та 1-6-членним кільцем;



незалежно, представляють вуглецевий ланцюг, факультативно заміщений воднем, галогеном або нижчим алкілом з прямим або розгалуженим ланцюгом, який має 1-6 атомів вуглецю;

де

k - 0, 1, 2 або 3;

m - 0, 1, 2 або 3; та

n - 0, 1, 2 або 3;

R₃, R₄, R₅ та R₆ - однакові або різні і їх вибирають з-посеред водню, нижчого алкілу з прямим або розгалуженим ланцюгом, який має 1 - 6 атомів вуглецю, -COR₁₁ або -CO₂R₁₁, де R₁₁ — нижчий алкіл з прямим або розгалуженим ланцюгом, який має 1 - 6 атомів вуглецю або циклоалкіл, який має 3 - 7 атомів вуглецю; або -CONR₁₂R₁₃, де R₁₂ та R₁₃ вибирають, незалежно, з-поміж водню, нижчого алкілу з прямим або розгалуженим ланцюгом, який має 1 - 6 атомів вуглецю, циклоалкілу, який має 3 - 7 атомів вуглецю, фенілу, 2-, 3- або 4-піридилу, або NR₁₂R₁₃ утворює гетероциклічну групу, яка є морфолініл, піперидиніл, піролідиніл або N-алкіл піперазиніл; або

R₃-R₄ разом утворюють циклічну складову, яка має 3 - 7 атомів вуглецю; або

R₅-R₆ можуть бути взяті разом для утворення циклічної складової, яка має 3 - 7 атомів вуглецю; та де кожна алкільна група, яка утворює замісник R₃, R₄, R₅ або R₆ або його частину, може бути незалежно заміщена гідрокси або моно- або діалкіламіно, де кожний алкіл, незалежно, нижчий алкіл з прямим або розгалуженим ланцюгом, який має 1 - 6 атомів вуглецю або циклоалкіл, який має 3 - 7 атомів вуглецю.

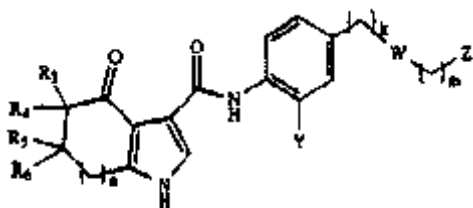
Ці сполуки є високо вибірковыми агоністами, антагоністами або оборотними агоністами для рецепторів ГАМК головного мозку або проліками агоністів, антагоністів або оборотних агоністів для рецепторів ГАМК головного мозку. Іншими словами, незважаючи на те, що усі сполуки за цим винаходом взаємодіють з рецепторами ГАМК головного мозку, вони не демонструють ідентичної фізіологічної активності. Таким чином, ці сполуки є придатними для діагностування та лікування тривоги, розладу сну, епілептичних випадків, передозування лікарських засобів типу бенздіазепіну та для підсилення пам'яті. Ці сполуки,

наприклад, можна використовувати для лікування передозувань лікарських засобів типу бенздіазепіну, оскільки вони будуть конкурентно зв'язуватись з рецептором бенздіазепіну.

Докладний опис винаходу

Нові сполуки, які включає цей винахід, можна описати загальною формулою I, яку було наведено перед тим, або її фармацевтичне прийнятними нетоксичними солями.

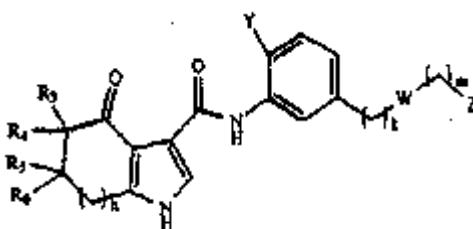
Цей винахід, додатково, включає сполуки Формули II.



II

де Y - водень, галоген або гідрокси; та W, Y, Z, k, m, n, R₃, R₄, R₅ та R₆ відповідають визначенню, наведеному перед тим.

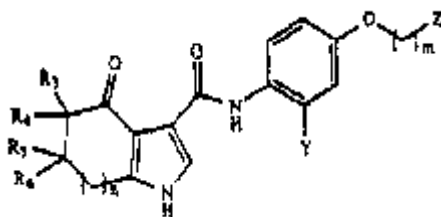
Цей винахід також включає сполуки Формули III.



III

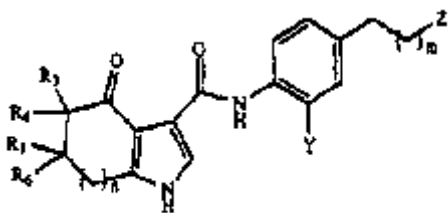
де Y — водень, галоген або гідрокси; та W, Y, Z, k, m, n, R₃, R₄, R₅ та R₆ відповідають визначенню, наведеному перед тим.

Цей винахід також включає сполуки Формули IV.



де Y - водень, галоген або гідрокси; та W, Y, Z, k, m, n, R₃, R₄, R₅ та R₆ відповідають визначенню, наведеному перед тим.

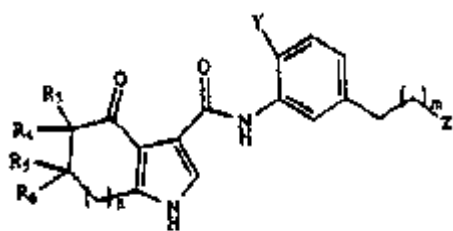
Цей винахід також включає сполуки Формули V.



V

де Y - водень, галоген або гідрокси; та W, Y, Z, k, m, n, R₃, R₄, R₅ та R₆ відповідають визначенню, наведеному перед тим.

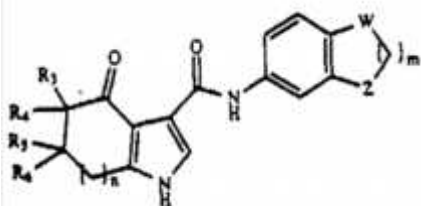
Цей винахід також включає сполуки Формули VI.



VI

де Y - водень, галоген або гідрокси; та W, Y, Z, k, m, n, R₃, R₄, R₅ та R₆ відповідають визначенню, наведеному перед тим.

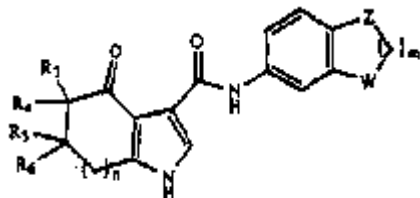
Цей винахід також включає сполуки Формули VII.



VII

де W, Z, m, n, R₃, R₄, R₅ та R₆ відповідають визначенню, наведеному перед тим.

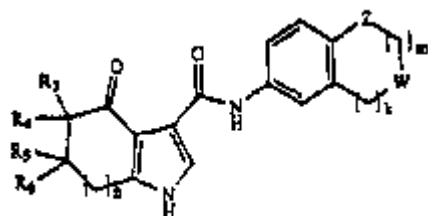
Цей винахід також включає сполуки Формули VIII.



VIII

де W, Z, m, n, R₃, R₄, R₅ та R₆ відповідають визначенню, наведеному перед тим.

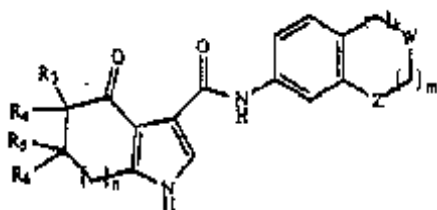
Цей винахід також включає сполуки Формули IX.



IX

де W, Z, k, m, n, R₃, R₄, R₅ та R₆ відповідають визначенню, наведеному перед тим.

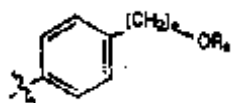
Цей винахід також включає сполуки Формули X.



X

де W, Z, k, m, n, R₃, R₄, R₅ та R₆ відповідають визначенню, наведеному перед тим.

До переважних замісників G належать наведені далі:

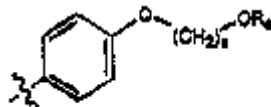


A

де R_a представляє водень або алкіл, де алкіл, факультативно, галогенізовано; та e - ціле число від 1 до 3.

До більш переважних замісників G формули A належать ті, у яких e - 1, 2 або 3 та R_a — водень, етил, метил, ізопропіл або циклопропіл. До особливо переважних замісників G формули A належать ті, у яких e - 1, 2 або 3 та R_a - водень або метил.

Інший переважний замісник G має наведену далі формулу:

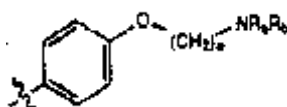


B

де R_a представляє водень або алкіл, де алкіл, факультативно, галогенізовано; та e — ціле число від 1 до 3.

До більш переважних замісників G формули B належать ті, у яких e - 1, 2 або 3 та R_a — водень, метил або етил. До особливо переважних замісників G формули B належать ті, у яких e - 1 або 2 та R_a - водень або метил.

Інший переважний замісник G має наведену далі формулу:

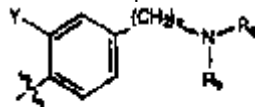


C

де R_a та R_b , незалежно, представляють водень або алкіл; та e — ціле число, яке дорівнює 2 - 3.

До більш переважних замісників G формули C належать ті, у яких R_a - водень, етил або метил; та R_b - водень. До особливо переважних замісників G формули C належать ті, у яких e дорівнює 2; R_a - водень або метил; та R_b - водень.

Інший переважний замісник G має наведену далі формулу:



D

де R_a - водень, алкіл або C_{3-7} циклоалкіл;

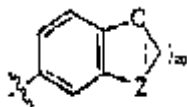
R_b - водень, алкіл або ацил;

Y - водень або галоген; та

e - ціле число від 1 до 3.

До більш переважних замісників G формули D належать ті, у яких Y - водень або фтор; та e — 1 або 2. До особливо переважних замісників G формули D належать ті, у яких Y — водень або фтор; e — 1 або 2; R_a - водень, C_{1-3} - алкіл або циклопропіл, та R_b - водень, метил або ацил.

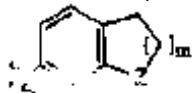
Інший переважний замісник G має наведену далі формулу:



де Z — кисень, азот або метилен; та m — 1 або 2.

До особливо переважних замісників G формули E належать ті, у яких Z — кисень та m — 1 або 2.

Інший переважний замісник G має наведену далі формулу:

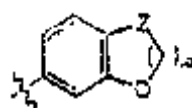


F

де Z - кисень або азот; та m - 1 або 2.

До особливо переважних замісників G формули F належать ті, у яких Z --азот та m - 1 або 2.

Інший переважний замісник G має наведену далі формулу:

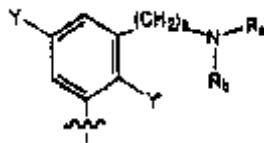


G

де Z — кисень, азот або метилен; та m — 1 або 2.

До особливо переважних замісників G формули Н належать ті, у яких Z - азот та m — 1 або 2.

Інший переважний замісник G має наведену далі формулу:



J

де R_a — водень, алкіл або C₃₋₇ циклоалкіл;

R_b — водень, алкіл або ацил;

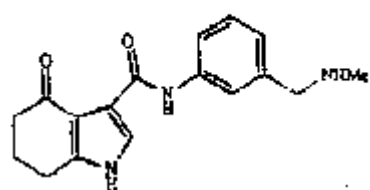
Y та Y', незалежно, водень або галоген; та

e — ціле число від 1 до 3.

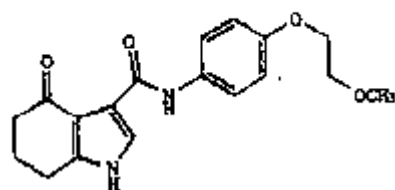
До більш переважних замісників G формули J належать ті, у яких Y та Y', незалежно, водень або фтор; та e — 1 або 2. До особливо переважних замісників G формули J належать ті, у яких Y та Y', незалежно, водень або фтор; e — 1 або 2; R_a - водень, C₁₋₃ алкіл або циклопропіл, та R_b - водень, метил або ацил.

Репрезентативні сполуки за цим винаходом наведено далі у Таблиці 1.

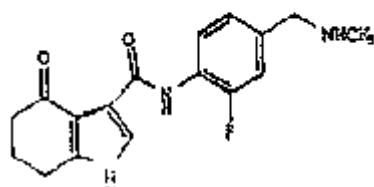
Таблица 1.



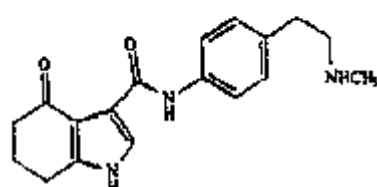
Сполука 1



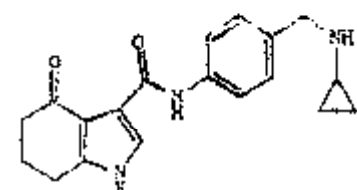
Сполука 2



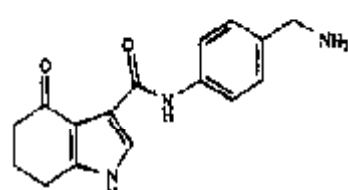
Сполука 3



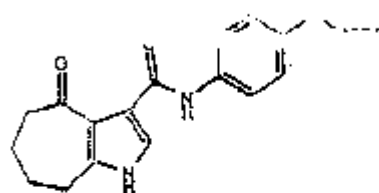
Сполука 4



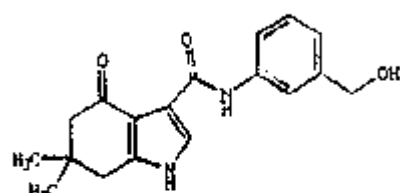
Сполука 5



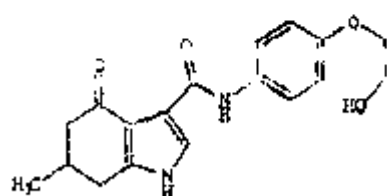
Сполука 6



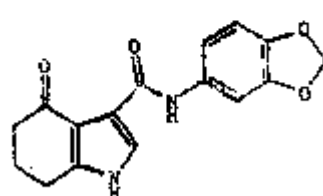
Сполука 7



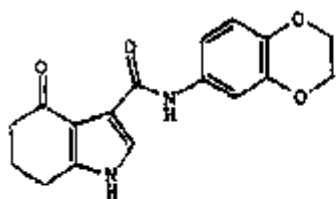
Сполука 8



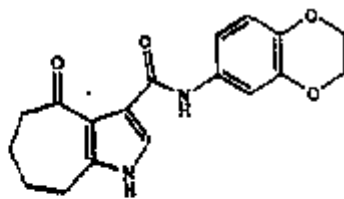
Сполука 9



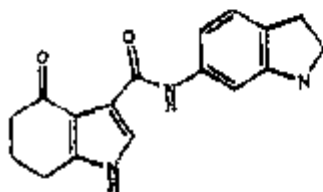
Сполука 10



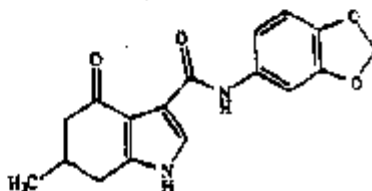
Сполука 11



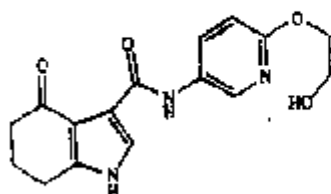
Сполука 12



Сполука 13

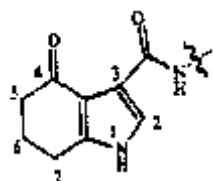


Сполука 14



Сполука 15

Наведену далі систему індексування використано для позначення позицій на частині пірольного кільця сполук за цим винаходом:



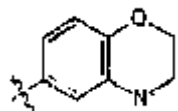
До репрезентативних сполук за цим винаходом, які представлено Формулою 1, належать (але їми не обмежуються) сполуки Таблиці 1 та їх фармацевтичне прийнятні солі. До нетоксичних фармацевтичне прийнятних солей належать солі кислот, наприклад, хлористоводневої, фосфорної, бромистоводневої, сірчаної, сульфїнової, мурашиної, толуолсульфонової, метансульфонової, азотної, бензойної, лимонної, винної, малеїнової, йодистоводневої, алканової, наприклад, оцтової, $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$, де $n = 0 - 4$ і т.п. Фахівцям у цій галузі відомо багато нетоксичних фармацевтичне прийнятних солей, одержаних доданням кислоти.

До репрезентативних сполук за цим винаходом, які представлено Формулою 1, належать (але їми не обмежуються) сполуки Таблиці 1 та їх фармацевтичне прийнятні солі. До цього винаходу належать також ацильовані проліки сполук Формули 1. Фахівці у цій галузі знають різні способи синтезування, які можуть бути використані для одержання нетоксичних фармацевтичне прийнятних солей та ацильованих проліків сполук Формули 1.

Термін "алкіл" або "нижчий алкіл", який використовують у цьому винаході, означає алкільні групи з прямим або розгалуженим ланцюгом, які мають 1 - 6 атомів вуглецю, наприклад, метил, етил, пропіл, ізопропіл, n-бутил, вторбутил, третбутил, пентил, 2-пентил, ізопентил, неопентил, гексил, 2-гексил, 3-гексил та 3-метилпентил.

Термін "алкокси" або "нижчий алкокси", який використовують у цьому винаході, означає алкоксильні групи з прямим або розгалуженим ланцюгом, які мають 1 - 6 атомів вуглецю, наприклад, метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, n-бутокси, вторбутокси, третбутокси, пентокси, 2-пентил, ізопентокси, неопентокси, гексокси, 2-гексокси, 3-гексокси та 3-метилпентокси.

Термін "бензоксазиніл", який використовують у цьому винаході, означає складову наведеної далі формули:

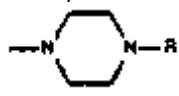


Представлено бензоксазин-6-ільну групу.

Терміном "галоген" у цьому винаході означають фтор, бром, хлор та йод.

Терміном "2-гідроксиетокси" означають групу наведеної далі формули: $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$.

Терміном "N-алкілпіперазил" у цьому винаході означають радикали наведеної далі формули:



де R — нижчий алкіл з прямим або розгалуженим ланцюгом, який відповідає визначенню, наведеному перед тим.

Фармацевтична придатність сполук за цим винаходом підтверджується наведеними далі пробами на активність зв'язування рецептору ГАМК.

Проби здійснюють, як описано у Томаса (Thomas) та Тальмана (J. Bio. Chem. 156: 9838 - 9842, J. Neurosci. 3: 433 - 440, 1983). Тканину кори мозку пацієнтів подрібнювали і гомогенізували у 25 об'ємах (у відношенні маси до об'єму) 0,05М трис-НСІ-буферу (рН 7,4 при 4°C). Тканинний гомогенат центрифугували на холоді (4°) при 20000 x g впродовж 20'. Супернатант зливали, осад повторно гомогенізували у такому ж об'ємі буферу і знову центрифугували при 20000 x g. Супернатант зливали, осад заморожували при - 20°C впродовж ночі. Після цього осад відтаювали і повторно гомогенізували у 25 об'ємах (вихідна маса/об'єм) буферу і процедуру здійснювали двічі. Осад на завершення ресуспендували у 50 об'ємах (маса/об'єм) 0,05М трис-НСІ-буферу (рН 7,4 при 40°C).

До складу інкубаційних сумішей входить 100мл тканинного гомогенату, 100мл ліганду, міченого радіоактивним ізотопом 0,5нМ (^3H -RO15-1788 [^3H -фумазеніл] питома активність 80 Кюрі/ммоль), лікарський засіб або інгібітор та буфер до загального об'єму 500мл. Інкубаційні суміші витримують впродовж 30 хвилин при 4°C, потім швидко фільтрують через скловолочні фільтри для відокремлення вільного та зв'язаного ліганду. Фільтри двічі промивають свіжим 0,05М трис-НСІ-буфером (рН 7,4 при 4°C) та здійснюють підрахунок у рідинному сцинтиляційному лічильнику. З метою визначення неспецифічного зв'язування до деяких пробірок додають 1,0мМ діазепаму. Дані збирають з потрібним визначенням, усереднюють і вираховують % пригнічення загального специфічного зв'язування. Загальне Специфічне Зв'язування = Загальному Неспецифічному. У деяких випадках кількість неміченого лікарського засобу змінюється, і виводяться загальні криві зміщення. Дані перетворюються на коефіцієнт K_i ; результати для сполук за цим винаходом наведено у Таблиці 2.

Таблиця 2

| Номер сполуки | K_i (нМ) |
|---------------|------------|
| 1 | 90 |
| 2 | 29 |
| 3 | 49 |
| 4 | 0,24 |
| 5 | 9 |
| 6 | 9 |
| 7 | 30 |
| 8 | 27 |
| 9 | 1,3 |
| 10 | 37 |
| 11 | 7 |
| 12 | 5 |
| 13 | 24 |
| 14 | 3 |
| 15 | 12 |

Сполуки, які мають загальну формулу I, можуть вводиться перорально, локально, парентерально, шляхом інгалювання, аерозолування, ректальне у стандартній дозованій лікарській формі, до складу якої входять традиційні нетоксичні фармацевтичне прийнятні носії, ад'юванти та розріджувачі. Термін "парентерально", який використовують у цьому описі, означає підшкірні, внутрішньовенні, внутрішньом'язові, внутрішньогрудинні впорскування або вливання. Додатково надається фармацевтична лікарська форма, до складу якої входить сполука, яка має загальну формулу I, та фармацевтичне прийнятний носій. До складу лікарської форми може входити одна або більше сполук загальної формули I разом з одним або більше нетоксичних фармацевтичне прийнятних носіїв та/або розріджувачів та/або ад'ювантів та, у разі необхідності, інших активних інгредієнтів. Фармацевтичні композиції, до складу яких входять сполуки загальної формули I, можуть мати форму, придатну для перорального застосування, наприклад, вони можуть бути у вигляді таблеток, пастилок, коржиків, водних або масляних суспензій, дисперсних порошоків або гранул, емульсій, твердих або м'яких капсул, сиропів або еліксирів.

Сполуки, призначені для перорального застосування, можуть виготовлятися за будь-яким способом, відомим у цій галузі для виготовлення фармацевтичних композицій, і до складу таких композицій може входити один або більше агентів, які вибирають з групи, до складу якої входять підсолоджувальні речовини, коригенти, барвники, консерванти для одержання фармацевтичне простих та смачних препаратів. До

складу таблеток входить активний інгредієнт у суміші з нетоксичними фармацевтично прийнятними наповнювачами, придатними для виготовлення таблеток. Цими наповнювачами можуть бути, наприклад, інертні розріджувачі, наприклад, карбонат кальцію, карбонат натрію, лактоза, фосфат кальцію або фосфат натрію; речовини для гранулювання та подрібнити, наприклад, кукурудзяний крохмаль або альгінова кислота; в'язучі речовини, наприклад, крохмаль, желатина або аравійська камедь, та змашувальні речовини, наприклад, стеарат магнію, стеаринова кислота або тальк. Таблетки можуть бути без оболонки або покриватись оболонкою за допомогою відомих способів для уповільнення розпаду та абсорбування у шлунково-кишковому тракті і, тим самим, забезпечення подовженої дії впродовж більшого періоду часу. Наприклад, можна застосовувати такий матеріал для часового уповільнення, як, наприклад, моностеарат гліцерилу або дистеарат гліцерилу.

Лікарські форми для перорального застосування можуть також виготовлятися у вигляді твердих желатинових капсул, де активний інгредієнт змішується з інертним твердим розріджувачем, наприклад, карбонатом кальцію, фосфатом кальцію або каоліном, або у вигляді м'яких желатинових капсул, де активний інгредієнт змішується з водою або масляним середовищем, наприклад, арахісовою олією, вазеліновим маслом або оливковою олією.

До складу водних суспензій можуть входити активні матеріали у суміші з наповнювачами, придатними для виготовлення водних суспензій. Такими наповнювачами є суспендувальні речовини, наприклад, натрійкарбоксиметилцелюлоза, метилцелюлоза, гідропропілметилцелюлоза, альгінат натрію, полівінілпіролідон, трагакантова камедь та аравійська камедь; диспергуючі або зволожувальні речовини можуть бути натуральними фосфатидами, наприклад, лецитин, або продуктами конденсування оксиду, алкілену з жирними кислотами, наприклад, поліоксиетиленстеарат, або продуктами конденсування етиленоксиду з довголанцюговими аліфатичними спиртами, наприклад, гептадекаетиленоксиетанол, або продуктами конденсування етиленоксиду з частковими ефірами, які є похідними жирних кислот та гекситолу, наприклад, поліоксиетиленсорбітолу моноолеат, або продуктами конденсування етиленоксиду з частковими ефірами, які є похідними жирних кислот та ангідридів гекситолу, наприклад поліетиленсорбітану моноолеат. До складу водних суспензій може також входити один або більше консервантів, наприклад, етил або n-пропіл p-гідроксibenзоат, один або більше барвників, один або більше коригентів та одна або більше підсолоджувальних речовин, наприклад, цукроза або сахарин.

Масляні суспензії можуть виготовлятися шляхом суспендування активних інгредієнтів у рослинних оліях, наприклад, арахісовій олії, оливковій олії, кунжутній олії або кокосовій олії, або мінеральному маслі, наприклад, вазеліновому маслі. До складу масляних суспензій може входити загущувач, наприклад, бджолиний віск, твердий парафін або цетиловий спирт. Для одержання смачних пероральних препаратів можна додавати підсолоджувальні речовини, наприклад, такі, які було згадано перед тим, та коригенти. Ці композиції можуть бути збереженими шляхом додання антиоксидантів, наприклад, аскорбінової кислоти.

Дисперсні порошки та гранули, придатні для виготовлення водних суспензій шляхом додання води, забезпечують активний інгредієнт у суміші з речовиною для диспергування, зволоження або суспендування та одним або більше консервантами. Приклади придатних речовин для диспергування, зволоження або суспендування було вже наведено перед тим. Можна також навести приклади додаткових наповнювачів, наприклад, підсолоджувальні речовини, коригенти та барвники.

Фармацевтичні композиції за цим винаходом можуть також бути у вигляді емульсій масла у воді. Масляною фазою може бути рослинна олія, наприклад, оливкова олія або арахісова олія, або мінеральне масло, наприклад, вазелінове масло, або їх суміші. Придатними емульгаторами можуть бути природні камеді, наприклад, аравійська камедь або трагакантова камедь, природні фосфати, наприклад, соя, лецитин та ефіри або часткові ефіри, які є похідними жирних кислот та гекситолу, ангідриди, наприклад, моноолеат сорбітану, та продукти конденсування згаданих часткових ефірів з етиленоксидом, наприклад, поліоксиетиленсорбітану моноолеат. До складу емульсій можуть також входити підсолоджувальні речовини та коригенти.

До складу сиропів та еліксирів можуть входити підсолоджувальні речовини, наприклад, гліцерин, пропіленгліколь, сорбіт або цукроза. До складу таких лікарських форм може також входити засіб, який зменшує подразнення, консервант та коригенти і барвники. Фармацевтичні композиції можуть бути у формі стерильної водної або масляної суспензії для впорскування. Ця суспензія може виготовлятися за способами, відомими у цій галузі, з використанням згаданих перед тим придатних речовин для диспергування, зволоження та суспендування. Стерильним препаратом для впорскування може також бути стерильний розчин або суспензія для впорскування у нетоксичному парентерально прийнятному розріджувачі або розчиннику, наприклад, розчин у 1,3-бутандіолі. До прийнятних носіїв та розчинників, які можуть бути використані, належить вода, розчин Рінгера та ізотонічний розчин хлориду натрію. На додаток до цього, стерильні жирні масла традиційно використовуються, як розчинники або суспендувальні середовища. З цією метою може бути використано будь-яке змішане жирне масло, у тому числі синтетичні моно- або дигліцериди. На додаток до цього, для приготування розчинів для впорскування можна застосовувати жирні кислоти, наприклад, олеїнову кислоту.

Сполуки загальної формули I можуть також вводиться у формі супозиторіїв для ректального введення лікарського засобу. Ці композиції можуть бути виготовлені шляхом змішування лікарського засобу з придатним наповнювачем, який не викликає подразнення і має тверду консистенцію при звичайній температурі, але стає рідким при ректальній температурі, завдяки чому він розтоплюється у прямій кишці з виділенням лікарського засобу. Такими матеріалами є масло-какао та поліетиленгліколі.

Сполуки загальної формули I можуть вводиться парентерально у стерильному середовищі. Лікарський засіб, у залежності від застосованого носія та використаної концентрації, може бути або суспендованим,

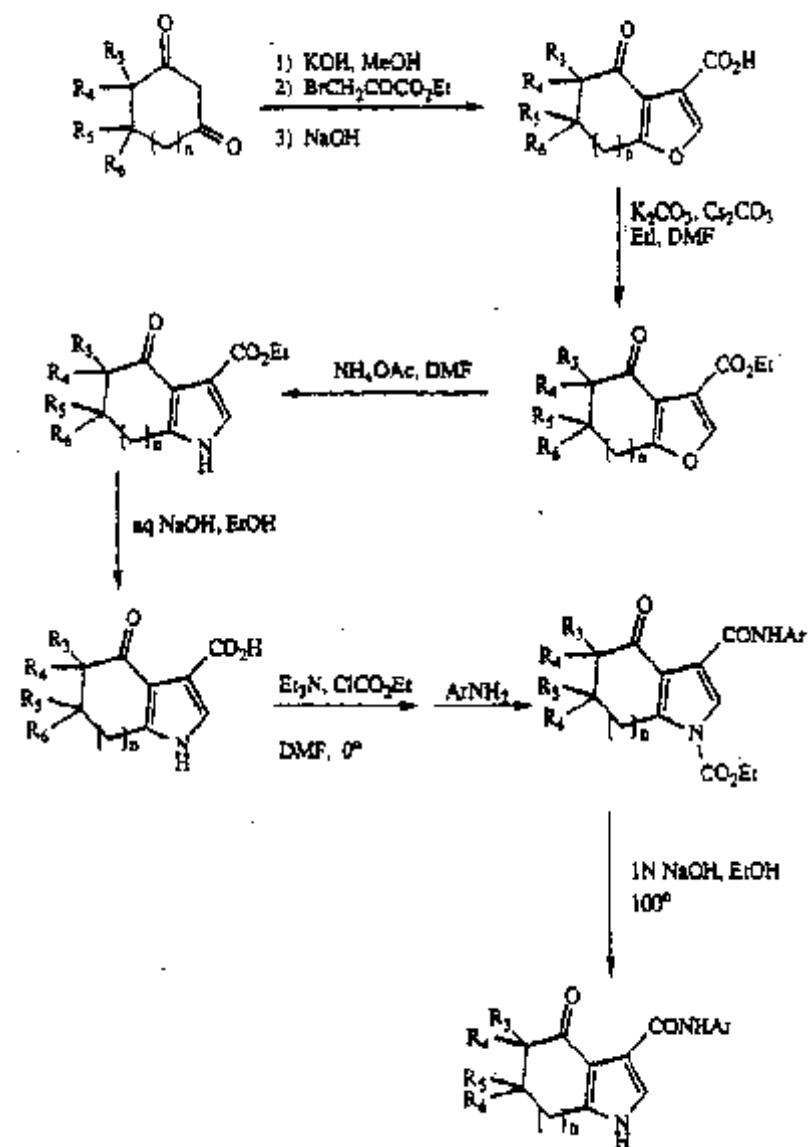
або розчиненим у носії. Доречним може бути також розчинення у носії ад'ювантів, наприклад, місцевих анестетиків, консервантів та буферів.

У разі лікування вищезгаданих станів рівні дозувань складають, приблизно, від 0,1мг до 140мг на кілограм живої маси на день (приблизно, від 0,5мг до 7г/пацієнта/день). Кількість активного інгредієнту, яка може поєднуватись з матеріалами-носіями для утворення стандартної одноразової дозованої форми, буде змінюватись у залежності від суб'єкту, який піддається лікуванню, та конкретного способу введення. Стандартні дозовані форми, взагалі, вміщують, приблизно, від 1мг до 500мг активного інгредієнту.

Слід розуміти, однак, що специфічний рівень дозування для будь-якого конкретного пацієнта буде залежати від ряду факторів, у тому числі, активності специфічної застосованої сполуки, віку, маси тіла, загального стану здоров'я, статі, раціону, часу введення, шляху введення та швидкості виведення, комбінації лікарських засобів, а також тяжкості конкретного захворювання, яке піддається лікуванню.

Схема 1 ілюструє одержання сполук за цим винаходом.

Схема 1



aq = водний розчин, DMF = диметилформамід,

де:

Ar -



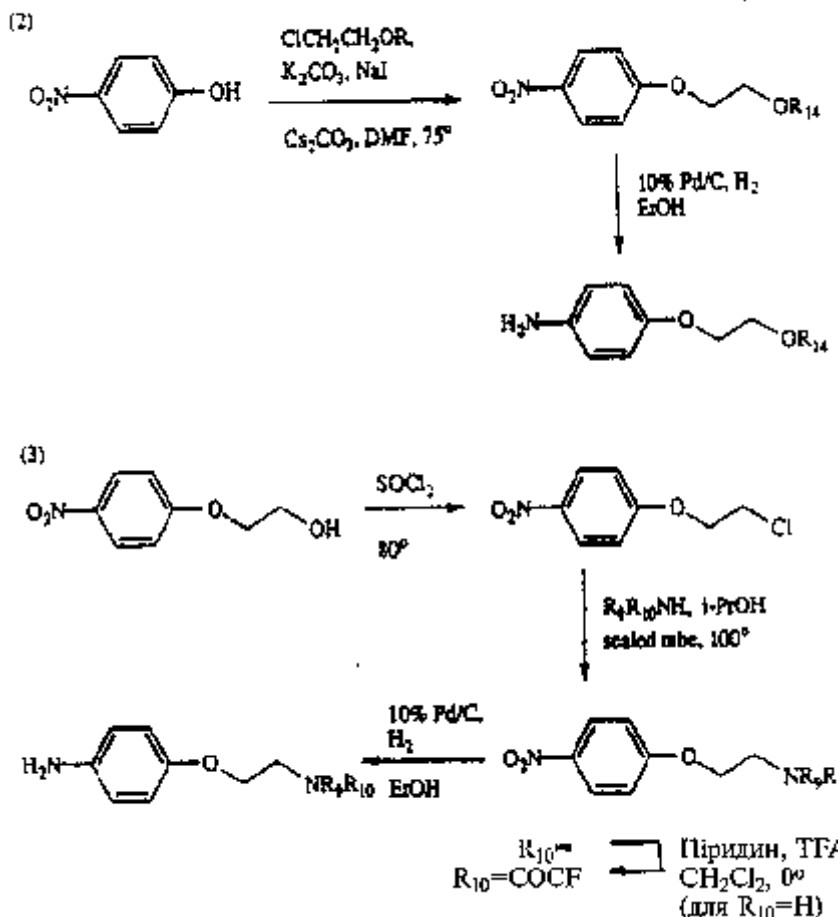
де Q, W, k, m, n, R₃, R₄, R₅ та R₆ відповідають визначенню, наведеному перед тим.

Фахівцям у цій галузі зрозуміло, що для одержання сполук за цим винаходом можуть змінюватись вихідні матеріали і вводиться додаткові етапи обробки, що демонструється наведеними далі прикладами.

У деяких випадках, для досягнення деяких з вищезгаданих перетворень, може виникнути необхідність у

захисті певних реакційно здатних функціональних груп. Взагалі, фахівцям у галузі органічного синтезу буде очевидною потреба у таких захищених групах, а також умовах, необхідних для приєднання та видалення таких груп. Репрезентативні приклади одержання різних захищених анілінових похідних представлено на Схемах II (1), (2) та (3).

Схема II



На схемі: sealed tube = терметизована пробірка, DMF = диметилформамід, TFAA = трифтороцтовий ангідрид

Розкриття у цій заявці усіх статей та довідкових джерел, у тому числі патентів, включено до цієї заявки посиланням у повному обсязі.

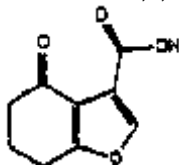
Фахівцю у цій галузі зрозуміла можливість внесення модифікацій до цього винаходу без відхилення від його духу та обсягу. Цей винахід ілюстровано наведеними далі прикладами, які не повинні розглядатись, як такі, що обмежують цей винахід або обсяг специфічних процедур або композицій, опис яких наведено.

Приклад 1

Одержання вихідних матеріалів та проміжних продуктів Вихідні матеріали та різні проміжні продукти можна одержати з комерційних джерел, виготовити з комерційно доступних органічних сполук або виготовити за допомогою добре відомих методів синтезування.

Репрезентативні приклади методів одержання проміжних продуктів за цим винаходом наведено далі.

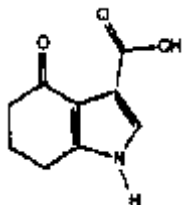
1. 4-оксо-4,5,6,7-тетрагідробензофуран-3-карбонова кислота



4-оксо-4,5,6,7-тетрагідробензофуран-3-карбонову кислоту одержують за наступною процедурою. Гідроксид калію (345г, 6,15моль) розчиняють у метиловому спирті (1,2л), після чого охолоджують на льодоводяній бані. Розчин циклогександіону (714г, 6,15моль) у метиловому спирті (1,2л) (розчиняють з незначним нагріванням) прикраплюють до холодного розчину KOH з перемішуванням впродовж 2 годин. Потім впродовж 3 годин прикраплюють розчин етилбромпірувату (1200г, 6,15моль) у метиловому спирті (1,5л). Реакційну суміш витримують до досягнення нею температури доколишнього середовища і додатково перемішують впродовж 14,5 години. Під час охолодження реакційної суміші на водяній бані, до неї

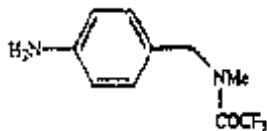
впродовж 2,5 години прикраплюють розчин гідроксиду натрію (492г, 12,4моль) у воді (984мл). Після перемішування при температурі доколишнього середовища впродовж 15,5 години, реакційну суміш охолоджують на льодо-водяній бані. Додають 500г льоду і одержану суміш підкислюють концентрованою хлористоводневою кислотою (приблизно, 1л) до pH 1. Реакційну суміш концентрують *in vacuo*, додають 1л льоду, осад фільтрують, промивають сумішшю води з льодом (3 x 200мл), після чого висушують у вакуумній печі при 75° до одержання 4-оксо-4,5,6,7-тетрагідробензофуран-3-карбонової кислоти (560г). Температура розтоплення 137 - 138°C.

2. 4-оксо-4,5,6,7-тетрагідроіндол-3-карбоксилат



До перемішуваної суміші 4-оксо-4,5,6,7-тетрагідробензофуран-3-карбонової кислоти (640г, 3,55моль), карбонату калію (1,7кг, 10,65моль) та карбонату цезію (100г, 0,32моль) у N,N-диметилформаміді (9,0л) додають йодоетан (1250г, 8,01моль). Суміш нагрівають при 60°C впродовж 2 годин. Після охолодження до температури доколишнього середовища суміш фільтрують, тверду речовину промивають етилацетатом, фільтрат концентрують *in vacuo*. Додають воду (2л), після чого екстрагують етилацетатом (2 x 2л); змішані органічні екстракти промивають розсолон, висушують над сульфатом магнію, фільтрують та концентрують *in vacuo* до одержання етил 4-оксо-4,5,6,7-тетрагідробензофуран-3-карбонової кислоти (642г). Суміш цього ефіру (640г, 3,07моль) та ацетату амонію (426г, 5,53моль) у N,N-диметилформаміді (320мл) нагрівають до 100°C впродовж 2 годин. Реакційну суміш концентрують *in vacuo* додають суміш води з льодом (2,5л) і екстрагують дихлорметаном (2 x 3л); змішані органічні екстракти промивають розсолон, висушують над сульфатом магнію, фільтрують та концентрують *in vacuo* до одержання етил 4-оксо-4,5,6,7-тетрагідроіндол-3-карбоксилату (357г). Суміш цього ефіру (170г, 0,82моль) у етиловому спирті (250мл) та розчин гідроксиду натрію (165г, 4,1моль) у воді (1л) нагрівають у колбі зі зворотним холодильником впродовж 1 години, після чого охолоджують на льодо-водяній бані. Прикраплюють концентровану хлористоводневу кислоту (350мл), осад відфільтровують, промивають сумішшю води з льодом (3 x) і висушують у вакуумній печі при 75°C до одержання 4-оксо-4,5,6,7-тетрагідроіндол-3-карбоксилату (125г). Температура розтоплення 269 - 270°C.

3. 4-[N-трифторацетил-(метиламінометил)анілін



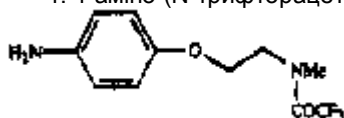
Розчин p-нітробензилброміду (5,40г, 25ммоль) у ацетонітрилі (60мл) Прикраплюють до перемішуваного водного розчину метиламіну (65мл, 40% (мас.), 0,75моль) у ацетонітрилі (50мл) при 0°C. Після додаткового перемішування впродовж 15 хвилин, розчин виливають до розсолу і двічі екстрагують дихлорметаном. Змішані органічні шари промивають розсолон, висушують над сульфатом натрію, фільтрують та концентрують *in vacuo* до одержання 4-(метиламінометил) нітробензолу (4,04г).

Розчин трифтороцетового ангідриду (4,46мл, 31,6ммоль) у дихлорметані (10мл) Прикраплюють до перемішуваного розчину 4-(метиламінометил) нітробензолу (4,04г, 24,3ммоль) та піридину (2,16мл, 26,7ммоль) у дихлорметані (25мл) при 0°C. Після додаткового перемішування впродовж 30 хвилин, розчин виливають до водної 3,6N хлористоводневої кислоти та екстрагують дихлорметаном. Органічний шар промивають розсолон, висушують над сульфатом натрію, фільтрують та концентрують *in vacuo* до одержання 4-[N-трифторацетил-(метиламінометил)]нітробензолу (6,55г).

Неочищений 4-[N-трифторацетил-(метиламінометил)]нітробензол (6,55г) розчиняють у етиловому спирті (75мл), додають до 10% Pd/C (655мг) у колбі Парра і струшують у атмосфері водню ((50фунтів/дюйм²) 3,515кг/см²) впродовж 4 годин. Суміш фільтрують через целіт і концентрують *in vacuo* до одержання 4-[N-трифторацетил-(метиламінометил)аніліну (5,75г).

3-аміноалкіланіліни одержують подібним же чином за процедурою, яку, у загальних рисах, викладено у частині (1) вищенаведеної Схеми II.

4. 4-аміно-(N-трифторацетил-2-метиламіноетокси) бензол



Суміш p-нітрофенолу (1,39г, 10ммоль), 2-хлоретокситриметилсилану (3,2мл, 20ммоль), карбонату калію (4,15г, 30ммоль), карбонату цезію (163мг, 0,5ммоль) та йодиду натрію (149мг, 1ммоль) у N,N-диметилформаміді (10мл) нагрівають при 75° впродовж 19,5 годин. Після охолодження до температури доколишнього середовища суміш розводять етилацетатом і фільтрують. Фільтрат промивають насиченим водним розчином бікарбонату натрію, потім двічі промивають водою, висушують над сульфатом магнію, фільтрують, концентрують *in vacuo* і очищають на силікагелі (1 : 1 етилацетат/гексани) до одержання 4-

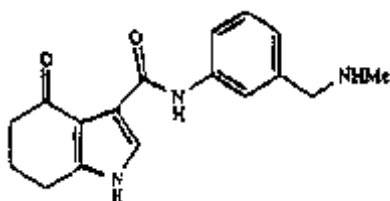
нітро-(2-гідроксietокси) бензолу (1,25г).

4-нітро-(2-гідроксietокси) бензол (1,13г, 6,2ммоль) у тіонілхлориді (10мл) нагрівають у колбі зі зворотним холодильником впродовж 3 годин, після чого концентрують *in vacuo*. Після охолодження залишку на льодо-водяній бані додають насичений водний розчин бікарбонату натрію, осад збирають, промивають водою і висушують до одержання 4-нітро-(2-хлоретокси) бензолу (909мг).

Суміш 4-нітро-(2-хлоретокси) бензолу (781мг, 3,9ммоль) та водного розчину метиламіну (15мл, 40% (мас.)) у ізопропіловому спирті (15мл) нагрівають у герметизованій пробірці при 100°C впродовж 4 годин. Після охолодження на льодо-водяній бані, суміш виливають до розсолу, двічі екстрагують дихлорметаном, висушують над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують *in vacuo* до одержання 4-нітро-(2-метиламіноетокси) бензолу (697мг).

До розчину 4-нітро-(2-метиламіноетокси) бензолу (766мг, 3,9ммоль) та піридину (0,35мл, 4,29ммоль) у дихлорметані (5мл) при 0°C прикраплюють трифтороцтовий ангідрид (0,72мл, 5,08ммоль). Після перемішування при 0°C впродовж 3,5 години, суміш виливають до водної 1,2N хлористоводневої кислоти та екстрагують дихлорметаном. Органічний шар промивають насиченим водним розчином бікарбонату натрію, потім розсол, сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують *in vacuo* до одержання 4-нітро-(N-трифторацетил-2-метиламіноетокси) бензолу (1,06г). Шляхом обробки цієї нітросполуки 10% паладієм на вуглєці у етиловому спирті (18мл) у колбі Парра у атмосфері водню ((55фунтів/дюйм²) 3,86кг/см²) впродовж 2,25 години одержують 4-аміно-(N-трифторацетил-2-метиламіноетокси)бензол (709мг).

Приклад 2



Сполука 1

До перемішаного розчину 4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-3-карбоної кислоти (100мг, 0,6ммоль) та триетиламіну (0,15мл, 1,1ммоль) у N,N-диметилформаміді (5мл) при 0°C додають стилхлороформат (0,1мл, 1,1ммоль). Після додаткового перемішування впродовж 1 години, додають 3-(N-трифторацетил-(метиламінометил) анілін (0,3г, 1,3ммоль). Реакційну суміш перемішують впродовж 4 годин, після чого виливають до насиченого водного розчину хлориду амонію та двічі екстрагують етилацетатом. Змішані органічні шари послідовно промивають розсол, водною 2N хлористоводневою кислотою, потім розсол, висушують над сульфатом натрію, фільтрують та концентрують *in vacuo*. До залишку додають 15% водний розчин, бікарбонату калію (5мл) та метиловий спирт (3мл), після чого нагрівають у колбі зі зворотним холодильником впродовж 3 годин. Після охолодження реакційну суміш екстрагують етилацетатом, органічний шар висушують над сульфатом натрію, фільтрують та концентрують *in vacuo* до одержання N-[3-(метиламінометил)феніл]-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-3-карбоксаміду. Температура розтоплення 130 - 132°C.

Приклад 3

Наведені далі сполуки одержують, по суті, за процедурами, опис яких наведено у Прикладах 1 - 5.

(а) N-[3-(метиламінометил)феніл]-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-3-карбоксамід (Сполука 1); температура розтоплення 130 - 132°C.

(b) N-[4-(гідроксietокси)феніл]-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-3-карбоксамід; температура розтоплення 245 - 247°C;

(c) N-[4-(метоксietокси)феніл]-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-3-карбоксамід (Сполука 2).

(d) N-[4-(3-метиламіноетокси)феніл]-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-3-карбоксамід; температура розтоплення 233 - 236°C;

(e) N-[4-(метоксиметил)феніл]-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-3-карбоксамід; температура розтоплення 164 - 165°C;

(f) N-[4-(амінометил)феніл]-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-3-карбоксамід (Сполука 6); температура розтоплення > 200°C (розпад).

(g) N-[4-(метиламінометил)феніл]-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-3-карбоксамід; температура розтоплення 217 - 219°C;

(h) N-[2-фтор-4-(метиламінометил)феніл]-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-3-карбоксамід (Сполука 3); температура розтоплення 186 - 188°C;

(i) N-[4-[N-ацетил-(метиламінометил)феніл]-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-3-карбоксамід; температура розтоплення 204 - 206°C.

(l) N-[4-(етиламінометил)феніл]-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-3-карбоксамід; температура розтоплення 194 - 195°C.

(k) N-[4-(ізопропіламінометил)феніл]-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-3-карбоксамід; температура розтоплення 164 - 166°C.

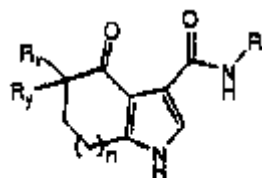
(l) N-[4-(циклопропіламінометил)феніл]-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-3-карбоксамід (Сполука 5); температура розтоплення 171 - 173°C.

(m) N-[4-(диметиламінометил)феніл]-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-3-карбоксамід; температура розтоплення 216 - 218°C.

- (n) N-[4-(2-аміноетил)феніл]-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-3-карбоксамід; температура розтоплення 85 - 90°C.
- (o) N-[4-(2-метиламіноетил)феніл]-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-3-карбоксамід (Сполука 4); температура розтоплення 197 - 200°C.
- (p) N-[4-(метоксиметил)феніл]-4-оксо-5,5-диметил-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-3-карбоксамід.
- (q) N-[4-(метиламінометил)феніл]-4-оксо-1,4,5,6,7,8-гексагідро-циклогепта [b] пірол-3-карбоксамід (Сполука 7); температура розтоплення 173 - 175°C.
- (r) N-[4-[N-ацетил-(метиламінометил)феніл]]-4-оксо-6-метил-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-3-карбоксамід; температура розтоплення 159 - 161°C.
- (s) N-[4-(метиламінометил)феніл]-4-оксо-6-метил-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-3-карбоксамід; температура розтоплення 217 - 219°C.
- (t) N-[4-(гідроксиметил)феніл]-4-оксо-6-метил-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-3-карбоксамід; температура розтоплення 260 - 262°C.
- (u) N-[4-(2-гідроксиетокси)феніл]-4-оксо-6-метил-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-3-карбоксамід (Сполука 9); температура розтоплення 245 - 247°C.
- (v) N-[3-(метиламінометил)феніл]-4-оксо-6-метил-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-3-карбоксамід; температура розтоплення 172 - 174°C.
- (w) N-[4-(2-гідроксиетокси)феніл]-4-оксо-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-3-карбоксамід; температура розтоплення 268 - 270°C.
- (x) N-[3-(гідроксиметил)феніл]-4-оксо-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-3-карбоксамід (Сполука 8); температура розтоплення 233 - 235°C.
- (y) N-[4-(гідроксиметил)феніл]-4-оксо-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-3-карбоксамід; температура розтоплення 245 - 247°C.
- (z) N-[4-(метиламінометил)феніл]-4-оксо-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-3-карбоксамід; температура розтоплення 230 - 232°C.
- (aa) N-(1,3-бенздіоксол-5-іл)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-3-карбоксамід (Сполука 10); температура розтоплення 248 - 249°C.
- (bb) N-(2,3-дигідро-1,4-бенздіоксин-6-іл)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-3-карбоксамід (Сполука 11); температура розтоплення 254 - 256°C.
- (cc) N-(3,4-дигідро-2H-1,4-бензоксазин-6-іл)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-3-карбоксамід; температура розтоплення 216°C.
- (dd) N-(2,2-диметил-1,3-бенздіоксол-5-іл)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-3-карбоксамід.
- (ee) N-(2,3-дигідро-1H-індол-5-іл)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-3-карбоксамід; температура розтоплення 283 - 286°C.
- (ff) N-(2,3-дигідро-1H-індол-6-іл)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-3-карбоксамід (Сполука 13); температура розтоплення 322 - 323°C.
- (gg) N-(1,3-бенздіоксол-5-іл)-4-оксо-5,5-диметил-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-3-карбоксамід.
- (hh) N-(2,3-дигідро-1,4-бенздіоксин-6-іл)-4-оксо-5,5-диметил-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-3-карбоксамід; температура розтоплення 241 - 243°C.
- (ii) N-(4H-1,3-бенздіоксин-7-іл)-4-оксо-5,5-диметил-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-3-карбоксамід; температура розтоплення 251 - 252°C.
- (jj) N-(1,3-бенздіоксол-5-іл)-4-оксо-1,4,5,6,7,8-гексагідро-циклогепта[b]пірол-3-карбоксамід; температура розтоплення 210 - 212°C.
- (kk) N-(2,3-дигідро-1,4-бенздіоксин-6-іл)-4-оксо-1,4,5,6,7,8-гексагідро-циклогепта[b]пірол-3-карбоксамід (Сполука 12); температура розтоплення 222 - 223°C.
- (ll) N-(2,2-диметил-1,3-бенздіоксол-5-іл)-4-оксо-6-метил-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-3-карбоксамід; температура розтоплення 155 - 157°C.
- (mm) N-(1,3-бенздіоксол-5-іл)-4-оксо-6-метил-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-3-карбоксамід; температура розтоплення 297 - 299°C.
- (nn) N-(2,3-дигідро-1,4-бенздіоксин-6-іл)-4-оксо-6-метил-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-3-карбоксамід; температура розтоплення 290 - 292°C.
- (oo) N-(1,3-бенздіоксол-5-іл)-4-оксо-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-3-карбоксамід; температура розтоплення 245 - 246°C.
- (pp) N-(2,3-дигідро-1,4-бенздіоксин-6-іл)-4-оксо-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-3-карбоксамід.
- (qq) N-(4H-1,3-бенздіоксин-7-іл)-4-оксо-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-3-карбоксамід; температура розтоплення 234 - 236°C.
- (rr) N-[(2-гідроксиетокси)пірид-5-іл]-4-оксо-6-метил-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-3-карбоксамід (Сполука 15); температура розтоплення 221 - 223°C.
- (ss) N-(3,4-дигідро-2H-1,4-бензоксазин-7-іл)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-3-карбоксамід.

Приклад 4

Водорозчинність різних сполук за цим винаходом визначали та порівнювали з водорозчинністю сполук за межами обсягу цього винаходу. Досліджені сполуки відповідають Формулі II:



II

| Водорозчинність (мкг/мл) | R _x | R _y | n | R |
|-----------------------------|----------------|----------------|---|---|
| 23 | H | H | 1 | |
| 203 | H | H | 1 | |
| 143 | H | H | 2 | |
| 15 | H | H | 1 | |
| 1,0 | H | H | 1 | |
| 0,58 | H | H | 1 | |
| 0,34 | H | H | 1 | |
| 0,26 | CH3 | CH3 | 1 | |

Цей винахід, спосіб та процес його здійснення та використання описано повним, ясним, стислим та точним чином, завдяки чому будь-який фахівець у цій галузі техніки, до якої цей винахід належить, є спроможним здійснити та використати цей винахід. Слід розуміти, що у попередньо наведеному описі представлено переважні варіанти втілення цього винаходу і він може бути підданий модифікаціям без відходу від духу та обсягу цього винаходу, викладених у пунктах формули винаходу. Для особливого виділення та чіткого заявлення предмету, який розглядається, як винахід, цю заявку завершує наведена далі формула винаходу.