(19) **RU** (11) **2 059 621** (13) **C1**

(51) МПК[6] **C 07 D 209/90, 401/04, 405/04, 413/04, 417/04, A 61 K 31/40**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 5011479/04, 25.03.1992

(30) Приоритет: 28.03.1991 US 07/677.016

(46) Дата публикации: 10.05.1996

(71) Заявитель:
Эли Лилли энд Компани (US)

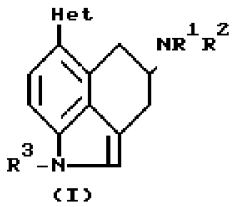
(72) Изобретатель: Ричард Нолан Бухер[US], Дэвид Эрнст Лохорн[US], Чарльз Джонсон Пэджет (младший)[US], Джон Менерт Скаус[US]

(73) Патентообладатель:
Эли Лилли энд Компани (US)

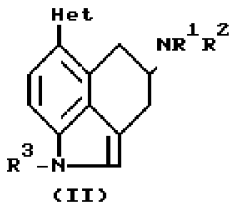
(54) 6-ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ 4-АМИНО-1,3,4,5-ТЕТРАГИДРОБЕНЗ(C.D)ИНДОЛЫ ИЛИ ИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИ ПРИЕМЛЕМАЯ СОЛЬ И СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ

(57) Реферат:

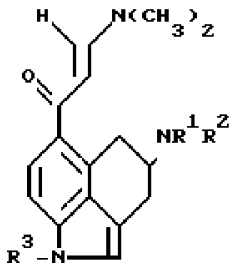
Использование: в химии гетероциклических физиологически активных веществ, в частности в способе получения соединений в качестве средств, модифицирующих функцию серотонина. Сущность изобретения: продукт - 6-гетероциклические 4 - амино-1, 3, 4, 5-тетрагидро [cd] индолы в виде рацемата или стериоизомеров ф-лы i, где R^1 - C_1 - C_4 - алкил или циклопропилметил; R^2 - C_1 - C_4 - алкил, циклопропилметил; R^3 - водород или аминозащитная группа; Het - ароматическое пяти-или шестичленное гетероциклическое кольцо с 1 - 3-я, одинаковыми или различными, атомами - серы, кислорода и азота, при условии, что 6-членное кольцо может содержать только углерод и азот, и при условии, что 5-членное кольцо содержит не более одного атома кислорода или серы, но не оба - кислород и серу, или их фармацевтически приемлемые соли. Условия реакции: соединения ф-лы i получают из соединений ф-лы II, либо реакцией соединением ф-лы III, с гидразином, либо удалением аминозащитной группы из соединения ф-лы IV. 5 с. и 5 з. п. ф-лы, 2 табл. Структура соединений I - IV



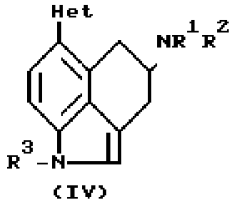
(I)



(II)



(III)



(IV)

RU 2059621 C1

RU 2059621 C1

(19) **RU** (11) **2 059 621** (13) **C1**

(51) Int. Cl.[6] **C 07 D 209/90, 401/04, 405/04, 413/04, 417/04, A 61 K 31/40**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: 5011479/04, 25.03.1992

(30) Priority: 28.03.1991 US 07/677.016

(46) Date of publication: 10.05.1996

(71) Applicant:
Ehli Lilli ehnd Kompani (US)

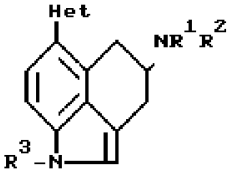
(72) Inventor: Richard Nolan Bukher[US], Dehvid Ehrnst Lokhorn[US], Charl'z Dzhonson Pehdzhet (mladshij)[US], Dzhon Menert Skaus[US]

(73) Proprietor:
Ehli Lilli ehnd Kompani (US)

(54) 6-HETEROCYCLIC 4-AMINO-1,3,4,5-TETRAHYDROBENZ[CD]INDOLES OR THEIR PHARMACEUTICALLY ACCEPTABLE SALT AND A METHOD OF THEIR SYNTHESIS

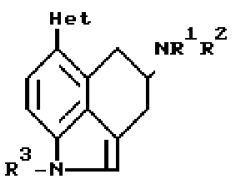
(57) Abstract:

FIELD: heterocyclic compounds. SUBSTANCE: products: 6-heterocyclic 4-amino-1,3,4,5-tetrahydro[cd] indoles as racemate or stereoisomers of the formula



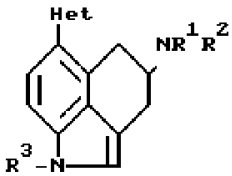
(I)

where R^1 - C_1-C_4-alkyl or cyclopropylmethyl; R^2 - C_1-C_4-alkyl, cyclopropylmethyl; R^3 - hydrogen or amino-protective group; Het - aromatic five- or six-member heterocyclic ring with 1-3 similar or different atoms - sulfur, oxygen and nitrogen. Condition: 6-member ring can contain only carbon and nitrogen and 5-member ring contains onle one oxygen or sulfur atom, not more, but not both - oxygen and sulfur, or their pharmaceutically acceptable salts. Reaction conditions: compounds of the formula



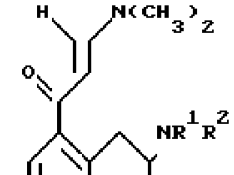
(I)

were synthesized from compounds of the formula



(II)

or by reaction of compound of the formula

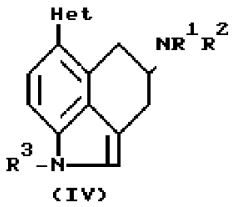


(III)

with hydrazine, or by amino-protective group removal from the compound of the formula

RU 2059621 C1

RU 2059621 C1



(IV)

. Synthesized compounds were used as agents modifying serotonin function. ???EFFECT: improved method of synthesis. 11 cl, 2 tbl

RU 2059621 C1

RU 2059621 C1

Это изобретение касается 6-гетероциклических 4-амино-1,3-4,5-тетрагидробенз-(cd)-индолов, их использования в модифицировании функции серотонина у млекопитающих, их фармацевтических композиций и способов их получения.

Flaugh в патенте США N 4576959 (зарегистрирован в 1986 г) раскрыл семейство 6-замещенных 4-диалкиламино-1,3,4,5-тетрагидробенз-(c,d)-индолов, которые описаны как обладающие сродством к рецепторам серотонина мозга.

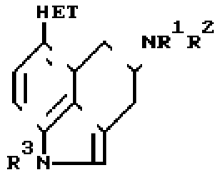
Leander в патенте США N 4745126 (1988 г.) раскрыл метод лечения больных у человека, применяя производное 4-замещенного 1,3,4,5-тетрагидро-(cd)-индол-6-карбоксамида.

В заявке на европейский патент N 39982 раскрываются некоторые гетероциклически замещенные аминотетралины. Эти соединения описаны как являющиеся агонистами серотонина, частичными агонистами или антагонистами.

Несмотря на достижения науки, как представлено выше, многие млекопитающие, как люди, так и животные, продолжают страдать от заболеваний, которые могут быть излечены или облегчены соединениями, способными модифицировать функцию серотонина в организме. Следовательно, остается налицо потребность в безопасных, более надежных лекарственных средствах, которые могут быть использованы для модифицирования такой функции.

Целью изобретения является получение некоторых 6-гетероциклически замещенных тетрагидробенз-(cd)-индолов, полезных при лечении состояний, требующих модификации функции серотонина в организме.

Изобретение предусматривает соединения формулы I:



I где (R^1) водород, C_1-C_4-алкил, C_3-C_4-алкенил, циклопропилметил, арилзамещенный C_1-C_4-алкил, $-(CH_2)_nS(C_1$-C_4-алкил), $-C(O)R^4$, $-(CH_2)_nC(O)NR^5R^6$;

R^2 представляет собой водород, C_1-C_4-алкил, циклопропилметил или C_3-C_4-алкенил;

R^3 водород, C_1-C_4-алкил или аминоблокирующую группу;

n целое число от единицы до четырех;

R^4 водород, C_1-C_4-алкил, C_1-C_4-галоалкил, C_1-C_4-алкокси или фенил;

R^5 и R^6 независимо друг от друга представляют собой водород, C_1-C_4-алкил или C_5-C_8-циклоалкил при условии, что, если один из R^5 или R^6 является циклоалкилом, то другой является водородом;

HET представляет собой ароматическое пяти- или шестичленное гетероциклическое кольцо, имеющее от одного до трех гетероатомов, которые являются одинаковыми или различными, и которые выбраны из группы, включающей серу, кислород и азот при условии, что шестичленное гетероциклическое кольцо может содержать только углерод и азот, и при дальнейшем условии, что пятичленное кольцо может содержать не более одного кислорода или одной серы, но не оба вместе кислород и серу.

Таким образом, изобретение предусматривает также фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы I в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем.

Дальнейшим осуществлением изобретения является метод индуцирования биологических реакций на рецепторе 5-окситриптамина-1A (5-OT_{1A}) или 5-$OT_{1Д}$ введением соединения формулы I.

Другим осуществлением изобретения является способ лечения различных состояний у млекопитающих, которые требуют регулирования функций серотонина введением соединения формулы I.

Последним осуществлением изобретения предусмотрен способ, полезный для получения соединения формулы I.

Использованный в описании термин "алкил" означает прямую или разветвленную алкильную цепь, имеющую указанное число углеродных атомов, например C_1-C_4-алкильные группы представляют собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил и трет-бутил; C_1-C_8-алкильные группы включают перечисленные выше алкильные C_1-C_4-группы, а также н-пентил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, н-гексил, 4-метилпентил, н-гептил, 3-этилпентил, 2-метилгексил, 2,3-диметилпентил, н-октил, 3-пропилгентил, 6-метилгептил, и тому подобные.

Термин "C_3-C_4-алкенил" относится к ненасыщенным алкильным группам с двойной связью, таким как $-CH_2CH{=}CH_2$, $-CH_2CH_2CH{=}CH_2$, $-CH(CH_3)CH{=}CH_2$ и тому подобным.

Термин "арил" означает ароматическую карбоциклическую структуру, имеющую 6-10 углеродных атомов. Примерами таких кольцевых структур являются фенил, нафтил и тому подобные.

Термин "циклоалкил" означает алифатическую карбоциклическую структуру, имеющую указанное число углеродных атомов в кольце, например термин "C_3-C_7-циклоалкил" означает циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и циклогептил.

Термин "арил-(C_1-C_4-алкил)" означает арильную структуру, присоединенную к C_1-C_4-алкильной группе. Примерами таких групп являются бензил, фенилэтил, метилбензил, 3-фенилпропил, α-нафтилметил, β-нафтилметил, 4-фенилбутил и тому подобные. Аналогично термин "арил-(C_1-C_3-алкил)" означает ароматическую карбоциклическую структуру, присоединенную к C_1-C_3-алкилу.

C_1-C_3-алкильные, арильные, арил-(C_1-C_4-алкильные) группы и арил-(C_1-C_3-алкил) могут быть замещены одной или двумя группами. Типичная арильными и/или алкильными заместителями являются C_1-C_3-алкокси, гало, окси,

RU 2059621 C1

RU 2059621 C1

C_1-C_3-тиоалкил, нитро и тому подобные. Кроме того, арильные, арил-(C_1-C_4-алкильные) и арил-(C_1-C_3-алкильные) группы могут быть также замещены C_1-C_3-алкильной или трифторметильной группой.

По предыдущему термин "C_1-C_3-алкил" означает любой из радикалов: метил, этил, н-пропил и изопропил: термин "C_1-C_3-алкокси" означают любую из метокси-, этокси-, н-пропокси- и изопропоксигрупп; термин "гало" означает любой из атомов фтора, хлора, брома и иода и термин "C_1-C_3-тиоалкил" означает любую из групп метилтио, этилтио, н-пропилтио и изопропилтио.

Примерами замещенного C_1-C_8-алкила являются метоксиметил, трифторметил, 6-хлоргексил, 2-бромпропил, 2-этокси-4-изобутил, 3-оксипентил, метилтиометил и тому подобные.

Примеры замещенного арила включают пара-бромфенил, метаиодофенил, пара-толил, орто-оксифенил, β-(4-окси)-натрил, пара-(метилтио)-фенил, мета-трифторметилфенил, 2-хлор-4-метоксифенил, α-(5-хлор)-нафтил и тому подобные.

Термин "аминоблокирующая группа", использованный в описании и часто используемый в органическом синтезе, касается группы, которая будет предохранять аминогруппу от участия в реакции, протекающей на какой-либо другой функциональной группе молекулы, но которая может быть удалена из амина, когда такая реакция желательна. Такие группы рассмотрены Т.В.Грином в главе 7 Profective Groups in Organic Systhesis, Gohn Wiley and Sons, New York, 1981 and by Barton в главе 2 Protective Groups in Organic Chemistry J.F.W. McOmie ed Plenum Press, New York, 1973, которые полностью включены в библиографическую справку. Примеры таких групп включают бензил и замещенный бензил, такой как 3,4-диметоксибензил, орто-нитробензил и трифенилметил; группы формулы -COOR, где R включает такие группы, как метил, этил, пропил, изопропил, 2,2,2-трихлорэтил, 1-метил-1-фенилэтил, изобутил, трет-бутил, трет-амил, винил, аллил, фенил, бензил, пара-нитробензил, орто-нитробензил и 2,4-дихлорбензил; ацильные группы и замещенный ацил, такие как формил, ацетил, хлорацетил, дихлорацетил, трихлорацетил, трифторацетил, бензоил и пара-метоксибензоил и другие группы, такие как пара-толуолсульфонил, метансульфонил, пара-бромбензолсульфонил, пара-нитрофенилэтил и пара-толуолсульфониламино-карбонил.

Предпочтительными аминоблокирующими группами являются бензил (-$CH_2C_6H_5$), ацил (C(O)R) или SiR_3, где R означает C_1-C_4-алкил, галометил или 2-галозамещенная (C_2-C_4-алкокси)-группа.

Термин "ароматическое пяти- или шестичленное гетероциклическое кольцо" относится к кольцу, содержащему от одного до трех гетероатомов, которыми могут являться азот, кислород или сера. Пятичленное гетероциклическуое кольцо может содержать атомы углерода и азота и до одного атома кислорода или одного атома серы, но не каждого из них. В пятичленных кольцах, не содержащих кислорода или серы, один азот может быть замещен либо водородом, C_1-C_3-алкилом, фенило, или (C_1-C_3-алкил)-фенильной группой.

Шестичленные гетероциклические кольца могут содержать только атомы углерода и азота. Пяти- и шестичленные кольца могут иметь один или два атома углерода в кольце, замещенных независимо друг от друга C_1-C_3-алкилом, галогеном, оксигруппой, C_1-C_3-алкокси, C_1-C_3-алкилтио, аминогруппой, цианогруппой или фенилом. Соседние атомы углерода в гетероциклическом кольце могут быть соединены мостиком -CH= CH-CH=CH-, чтобы сформировать на гетероцикле бензоконденсированное кольцо.

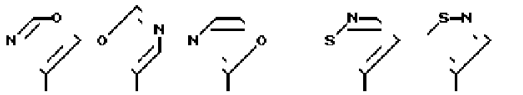
Эти ароматические пяти- или шестичленные гетероциклические кольца могут быть либо замещенными, или незамещенными и включают фуран, тиофен, тиазол, оксазол, изоксазол, изотиазол, оксадиазол, тиадиазол, пиридин, пиридазин, пиримидин, пиразин, пиррол, пиразол, амидазол и триазол. Гетероциклическое кольцо может быть присоединено к бензольному кольцу при любом атоме углерода в гетероциклическом кольце, например, 2- или 3-фуран.

Использованные здесь термины касаются показанных структур и включают все структурные изомеры: тиазолы, изоксазолы, оксадиазолы, имидазолы, пиридины, пираны, пирролы, оксазолы, изотиазолы, тиазолы, тиофены, пиримидины, фураны, тиадиазолы, пиразолы и пиридазины.



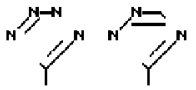
RU 2059621 C1

RU 2059621 C1

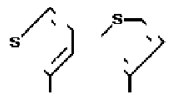


Оксазолы

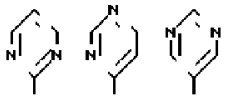
Изотиазолы



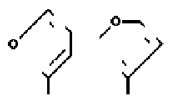
Триазолы



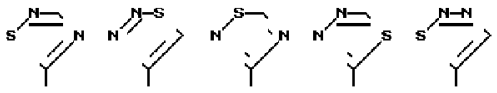
Тиафены



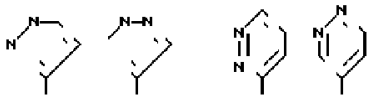
Пиримидины



Фураны

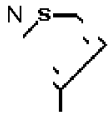


Тиадиазолы

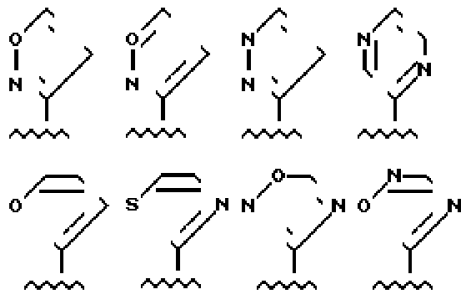


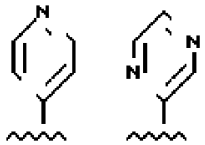
Пиразолы

Пиридазины



Хотя все соединения согласно изобретению являются полезными для целей изобретения, однако некоторые из этих соединений предпочтительны для такого использования. Предпочтительно R^1 и R^2 оба являются C_1-C_4-алкилом, в частности н-пропилом, R^3 является водородом и HET означает один из следующих радикалов: изоксазол, пиразол, пиридин, тиазол, фуран, тиофен или оксадиазол. Другие предпочтительные аспекты изобретения изложены ниже.







Соединения согласно изобретению имеют по меньшей мере один хиральный центр и поэтому могут существовать по меньшей мере два стереоизомера для каждого центра. Хиральный центр существует в положении 4 формулы I. Если замещающая группа содержит хиральный центр, то могут существовать дополнительные стереизомеры. Рацетические смеси, а также относительно чистые стереоизомеры формулы I входят в объем настоящего изобретения. Под термином "относительно чистый" подразумевают то, что по меньшей мере, 90 мол. более предпочтительно по меньшей мере около 95 молярных процентов и наиболее предпочтительно по меньшей мере 98 молярных процентов присутствует желаемого стереизомера в сравнении с другими возможными стереоизомерами.

Термины "R" и "S", используемые в описании в обычном их применении в органической химии, указывают на специфическую конфигурацию хирального центра. Термин "R" относится к правовращающему и указывает на конфигурацию хирального центра по часовой стрелке в отношении групп приоритетов (высшая к второй низшей), если смотреть вдоль связи в направлении к низшей приоритетной группе. Термин "S" означает "левовращающий" и относится к конфигурации хирального центра против часовой стрелки в отношении групп приоритетов (высшая к второй низшей), если смотреть вдоль связи в направлении к низшей приоритетной группе. Приоритетность групп основана на их атомном номере (первая для самого тяжелого изотопа). Частичный перечень приоритетов и обсуждение стереохимии содержится в книге The Vocabulary of Organic Chemistry. Orchin et al.John Wiley and Sons Inc, publishers, page 126, которая включена в библиографическую справку к описанию. Как упоминалось выше, это изобретение включает фармацевтически приемлемые соли соединения формулы I. Поскольку соединения согласно изобретению являются аминами, то они имеют основную природу, и, следовательно, взаимодействуют с любыми неорганическими и органическими кислотами с образованием фармацевтически приемлемых солей, с такими как хлористоводородная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, серная кислота, бромистоводородная кислота, иодистоводородная кислота, фосфористая кислота и другие, а также солей, производных от нетоксичных органических кислот, таких как алифатические моно- и дикарбоновые кислоты, аминокислоты, фенилзамещенные алкановые кислоты, оксиалкановые и оксиалкандиовые кислоты, ароматические кислоты, алифатические и ароматические сульфокислоты. Таким образом эти фармацевтически приемлемые соли включают сульфаты, пиросульфаты, бисульфаты, сульфиты, бисульфиты, нитраты, фосфаты, третичные кислые фосфаты, вторичные кислые фосфаты, метафосфаты, пирофосфаты, хлориды, бромиды, иодиды, ацетаты, пропионаты, каприлаты, акрилаты, формиаты, тартраты, изобутираты, капраты, гептаноаты, пропионаты, оксалаты, малонаты, сукцинаты, субераты, себацинаты, фумараты, малеаты, манделаты, бутин-1,4-диоаты, гексин-1,6-диоаты, гиппураты, бензоаты, хлорбензоаты, метилбензоаты, фталаты, терефталаты, бензолсульфонаты, толуолсульфонаты, хлорбензолсульфонаты, ксилолсульфонаты, фенилацетаты, фенилпропионаты, фенилбутираты, цитраты, лактаты, β-оксибутираты, гликолаты, малаты, нафталин-1-сульфонаты, нафталин-2-сульфонаты и метилсульфонаты.

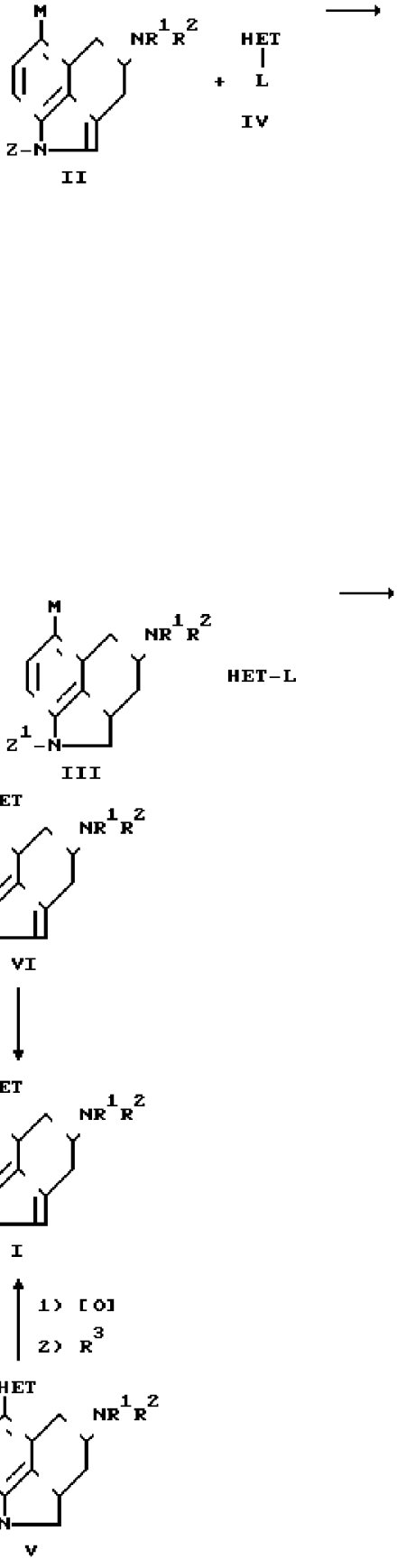
RU 2059621 C1

RU 2059621 C1

Предпочтительные соединения формулы I включают соединения, в которых R^3 является водородом, R^1 и R^2 оба являются либо н-пропилом или метилом и HET представляют собой 3-изоксазолил, 5-изоксазолил, 1-изотиазолил, 5-изотиазолил, 2-имидазолил или 4-имидазолил. Эти соединения включают стереоизомеры в положении 4, т.е. рацемическую смесь 4-R и 4-S, а также относительно чистые стереоизомеры, в которых конфигурация в 4-м положении является R или S.

Как показано на схеме (реакций 1, соединения согласно изобретению могут быть получены взаимодействием 4-амино-6-металлозамещенного тетрагидробенз-(cd)-индола, представленного структурной формулой III с гетероциклическим соединением, представленным структурной формулой IV. В структуре II представляет собой металлическую часть молекулы, такую как литий, магний, цинк, олово, ртуть, бороновая кислота ($-BO_2H_2$) и тому подобные, тогда как Z является аминоблокирующей группой. Если металлическая часть молекулы поливалентна, то она обычно связана с другими частями молекулы, такими, как например, гало для магния (реактив Гриньяра) и алкильные группы для олова (триалкилолово). Гетероцикл, представленный структурной формулой IV, содержащий удаляемую группу "L", такую как атом хлора, атом брома или трифторметилсульфоноксигруппа, которая может быть замещена металлоиндолом, Гетероцикл может быть замещен, как упоминалось выше. Альтернативно 6-металло-1,2,2a-3,4,5-гексагидробенз-(cd)-индол аналогично может быть подвергнут взаимодействию с гетероциклом формулы IV, чтобы получить 6-гетероарил-1,2,2a, 3,4,5-гексагидробенз-(cd)-индол формулы V, который может быть затем окислен и блокирующая группа Z^1 обменена или замещена с получением соединений формулы I.

Схема 1



Взаимодействие металлоиндола формулы II или металлоиндолина формулы 3 и гетероцикла формулы IV осуществляют в присутствии палладиевого или никелевого катализатора, такого как $Pd[P(C_6H_5)_3]_4$, $PdCl_2$, $Pd/P(C_6H_5)_3/_2Cl_2$, ацетоацетат никеля $(acac)_2$, $NiCl_2[P(C_6H_5)_3]_2$ и тому подобного, в которой "acac" представляет собой

RU 2059621 C1

RU 2059621 C1

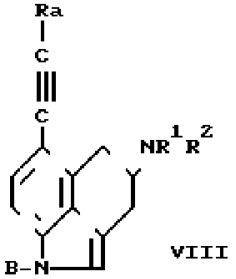
ацетилацетонат и "C_6H_5" является фенильной группой. Металлоорганические реагенты 2 или 3 получают методами, традиционно используемыми в данной области, например, литиевые или магниевые реагенты могут быть получены взаимодействием подходящего 6-хлор, 6-бром или 6-иодозамещенного тетрагидро- или гексагидробензиндола с литийорганическим реагентом или металлическим магнием в растворителе, таком как простой эфир или тетрагидрофуран, могут быть использованы другие органометаллические производные, такие как соединения цинка, олова, ртути или бороновой кислоты ($-BO_2H_2$). Цинковые, оловянные и ртутные реагенты могут быть получены взаимодействием литийзамещенного бензиндола с производными цинка, олова или ртути, таким как хлористый цинк, хлортриалкилстаннан или хлористая ртуть. Производное бороновой кислоты ($-BO_2H_2$) может быть получено взаимодействием литиевого реагента с триметилборатом с последующим гидролизом полученного сложного эфира бороновой кислоты. Ацетат ртути может непосредственно взаимодействовать с гексагидробензиндолом, чтобы получить ртутьзамещенное производное.

Атом азота в 1-м положении бензиндола предпочтительно защищен группой, такой как трифенилметил (тритил), бензил или только для тетрагидробензиндола, триизопропилсилил. Эти защитные группы представлены символом Z в структурных формулах II и III. Защитные группы могут быть удалены после завершения реакции сопряжения, чтобы получить 1-гидробензиндольное соединение.

Альтернативный метод получения соединений согласно изобретению включает взаимодействие металлоорганического реагента, полученного из гетероциклического соединения с 6-бром или 6-иодо-4-аминобензиндолом. Реакцию осуществляют в присутствии катализатора, такого как катализатор, используемый в схеме реакций 1. Металлом в металлоорганическом производном гетероцикле может быть литий, магний (реактив Гриньяра), цинк, олово, ртуть или бороновая кислота ($-BO_2H_2$). Эти металлоорганические соединения могут быть получены стандартными методами, как описано выше для бензиндолов. Альтернативно литийзамещенные гетероциклоы могут быть получены обработкой гетероциклов сильным основанием, таким как алкиллитий или диалкиламид лития.

Если не указано иначе, то в следующих ниже способах получения R_a и R_a, могут быть независимо друг от друга водородом, C_1-C_3-алкилом, галогеном, оксигруппой, O(C_1-C_3-алкилом), S(C_1-C_3-алкилом), аминогруппой, цианогруппой или фенилом. Rb может представлять собой водород, C_1-C_3-алкил, фенил, или (C_1-C_3-алкил)-фенил. R_c может являться водородом или C_1-C_3-алкилом. R_d может быть оксигруппой, O(C_1-C_3-алкилом), O(фенилом), O(C_1-C_3-алкилфенилом), галогеном, S(C_1-C_3-алкилом), S(фенилом), S(C_1-C_3-алкилфенилом, аминогруппой, NH(C_1-C_3-алкилом), N(C_1-C_3-алкилом)$_2$, OCO(C_1-C_3-алкилом), OCO(фенилом), OCO(C_1-C_3-алкилфенилом) и тому подобными.

В альтернативных способах получения соединения согласно изобретению, имеющие пятичленное гетероциклическое кольцо в 6-м положении, могут быть получены добавлением цикла соединения типа, представленного структурной формулой VIII, в котором R^1 и R^2 имеют определенные выше значения, и B является аминозащитной группой или водородом



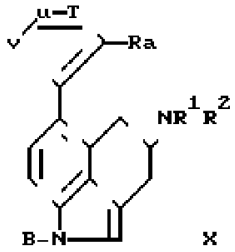
VIII

с 1,3-диполем типа $^+$T U V, в котором T, U и V могут быть выбраны из следующего перечня от (a) до (i)

T U V (a) CR_a N CHR_a (b) CR_a N NR_b (c) CR_a N O (d) N N O (e) CR_a CR_a' NR_b (f) CR_a CR_a' O (g) N CR_a' CHR_a (h)N CR_a' NR_b (i)N CR_a' O

В этом перечне R_a и R_a' не являются OH или NH_2, N представляет собой азот и O кислород. Это присоединение кольца дает продукты структурной формулы X, в которой R^1 и R^2 имеют значения, определенные выше, и B является аминозащитной группой или водородом.

Азот в 1-положении



X

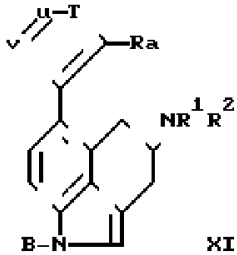
структурных формул VIII и X может быть защищен, используя стандартные защитные группы, предпочтительно $(C_2H_5)_2NC(O)$-, триизопропилсилил или бензолсульфонил.

Альтернативно 6-алкинзамещенный индол структурной формулы VIII может быть подвергнут взаимодействию с диполем типа $^+$T U V^-, в котором T, U и V выбраны из следующего перечня от (j) до (k):

T U V (j) CHR_a N N (k) NR_b N N

В этом перечне R_a не является OH или NH_2 и N означает азот. Эта реакция дает продукты структурной формулы XII.

где R^1, R^2, R_a и B



XII

имеют определенные выше значения.

Альтернативные способы получения

RU 2059621 C1

RU 2059621 C1

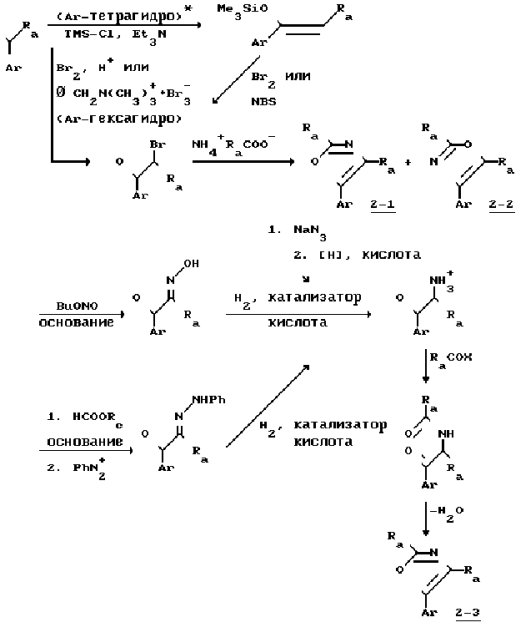
некоторых соединений согласно изобретению представлены ниже в схемах реакций 2-18. Использованные в этих схемах реакций сокращения означают следующее: "Ar" касается бенз-(cd)-индола, который может быть 1,3,4,5-тетрагидро или 1,2,2a,3,4,5-гексагидро с указанным заместителем в 6-м положении, "ме" означает метил, "Et" представляет этил, "NBS" представляет собой н-бром-сукцинимид, R_aR и R_c имеют определенные выше значения, "MsCl" представляет хлористый метиленсульфонил", " Δ " означает тепло, " $\varnothing$ " и "Ph" каждый представляет собой фенил, "ДмF" означает диметилформамид,"Tms" означает триметилсилил, "(O)" представляет собой окислитель, реактивом Lawesson's является димер пара-метоксифенилтионофосфинсульфида, "Ac" означает ацетил, "NCS" представляют собой N-хлорсукцинимид, "ДСС" означает дициклогексилкарбодиимид, "DMS" означает диметилсульфид, "Im" представляет 1-имидазолил и "H" означает восстановитель. Как упоминалось выше, азот в 1-м положении бенз-(cd)-индола обычно защищен аминоблокирующей группой. Если "Ar" является тетрагидробенз-(cd)-индолом, то блокирующей группой в 1-положении предпочтительно является триизопропилсилил. Если "Ar" является гексагидробенз-(cd) индолом, то предпочтительно блокирующей группой в 1-положении является трифенилметил. В приведенных схемах реакций Ar предпочтительно является гексагидро-(cd)-индолом с получением 6-гетероарилзамещенного гексагидробенз-(cd)-индола, окисляемого до соответствующего тетрагидробенз-(cd)-индольного соединения.

На схеме реакций 19 показано получение исходного материала для схемы реакций 1.

Схема 2

o

Схема 2

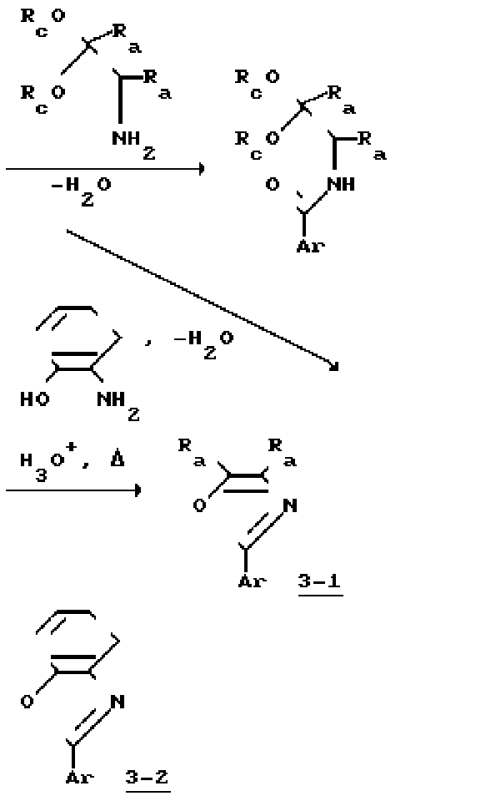


Примечание к схеме 2. *Непосредственное бромирование может быть использовано, если Ar является тетрагидро- и азот в положении 1 блокирован триизопропилсиланом.

Схема 3

$ArCOR_d^*$

Схема 3



Примечание к схеме 3. *Если R_d является OH-группой, субстрат.

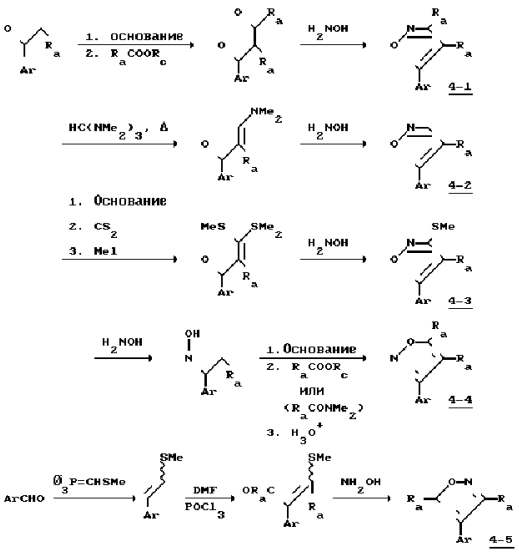
$ArCOR_d$ предпочтительно активирован до приведения контактирования с дициклогексилкарбодиимидом или диимидазолилкарбонилом.

Схема 4

RU 2059621 C1

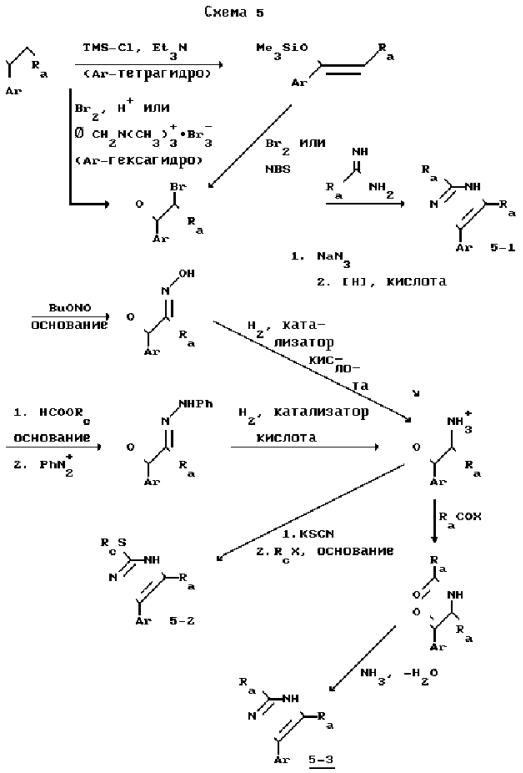
RU 2059621 C1

Схема 4



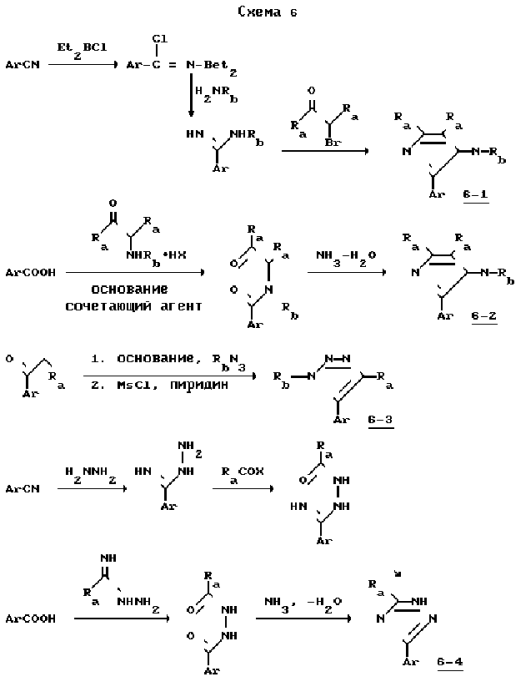
Примечание к схеме 4 *Если Ar является тетрагидробенз-(cd)-индолом, то азот в 1-положении блокирован триизопропилсилилом.

Схема 5



Примечание к схеме 5: *Прямое бромирование может быть использовано, если Ar представляет собой тетрагидро и азот в 1-положении блокирован триизопропилсилилом

Схема 6



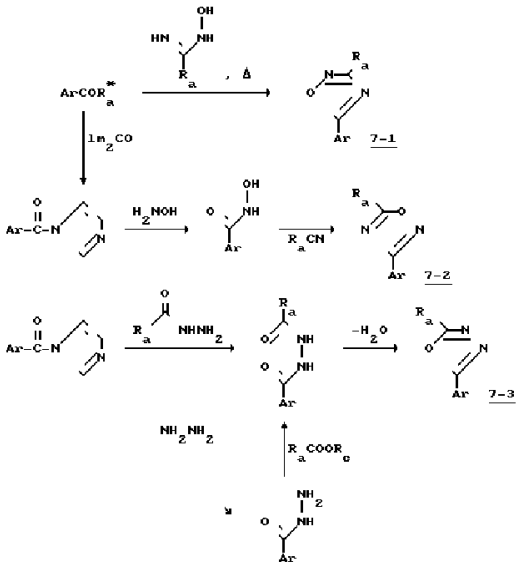
Примечание к схеме 6. Например, дициклогексилкарбодиимид или диимидазолилкарбонилом

Схема 7

RU 2059621 C1

RU 2059621 C1

Схема 7



Примечание к схеме 7. *Если R_d является оксигруппой, то предпочтительно используют сочетающий агент, например дициклогексилкарбодиимид или диимидазолилкарбонил.

Схема 8

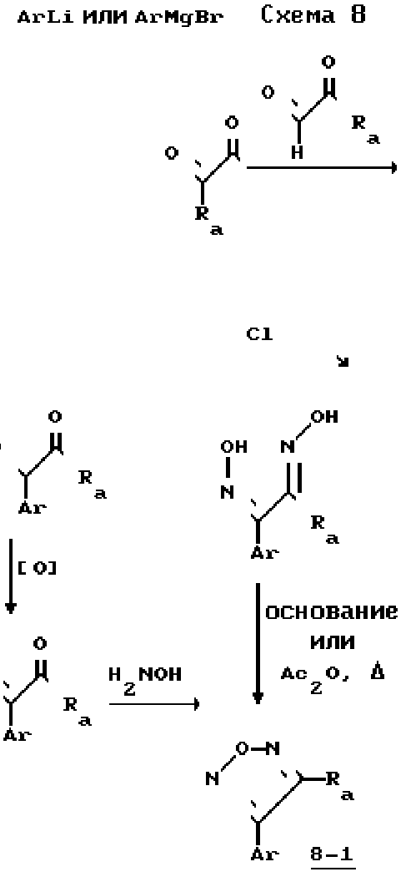
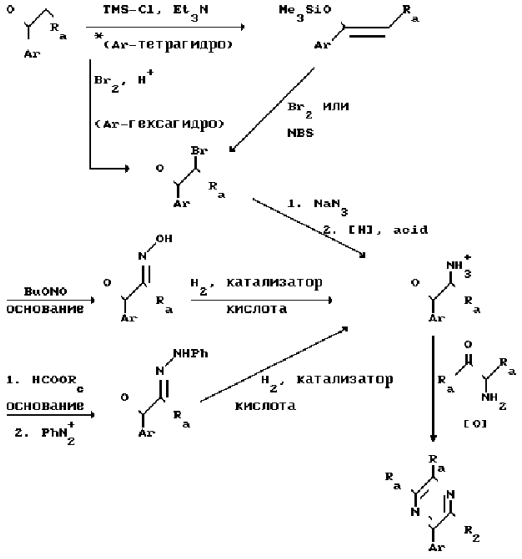


Схема 9



Примечание к схеме 9. *Непосредственное бромирование может быть использовано, если Ar представляет собой тетрагидро и азот в 1-положении блокирован триизопропилсилилом.

Схема 10

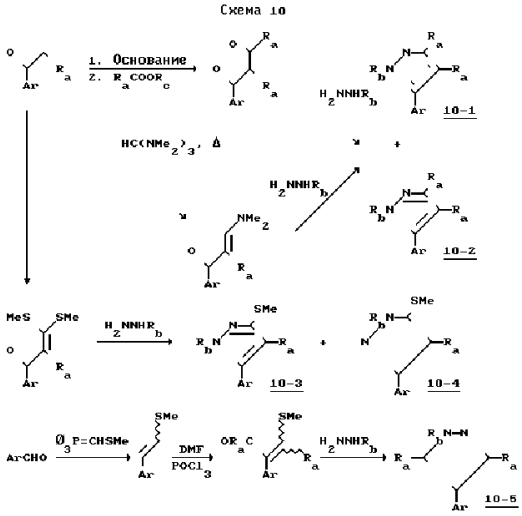
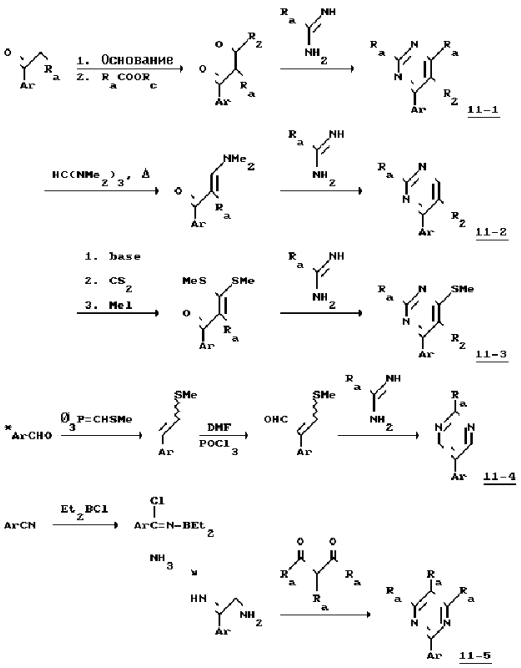


Схема 11

RU 2059621 C1

RU 2059621 C1

Схема 11



Примечание к схеме 11. *Предпочтительно азот в 1-м положение блокирован триизопропилсилилом.

Схема 12

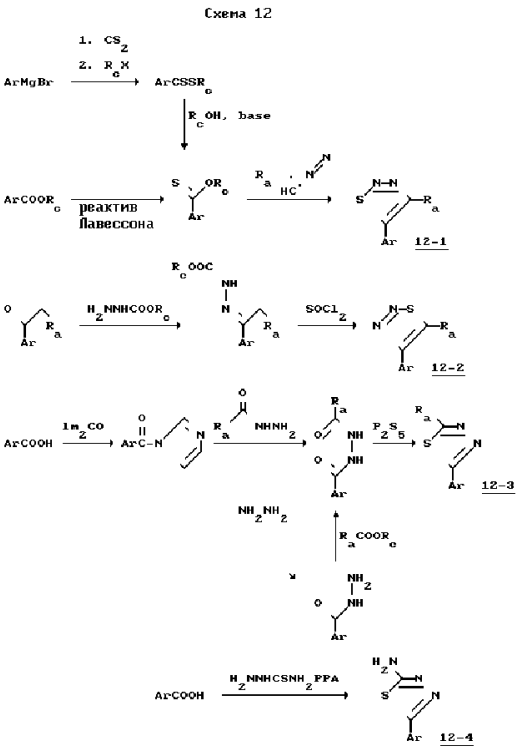
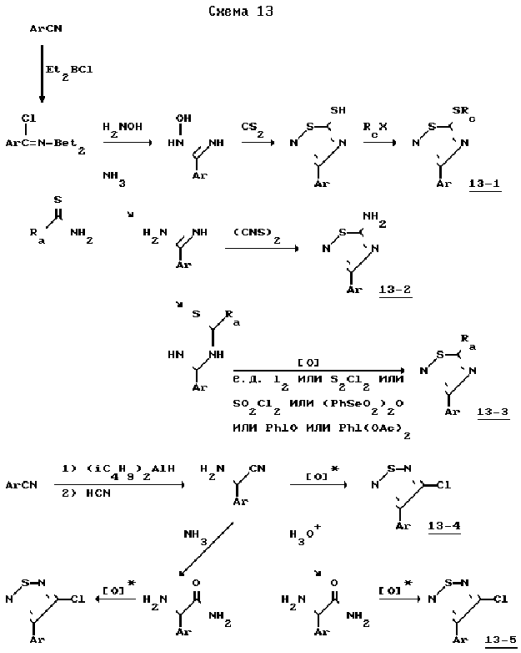


Схема 13



[O]*, например, $SOCl_2$ или SCl_2 или S_2Cl_2 или So_2Cl_2.

Схема 14

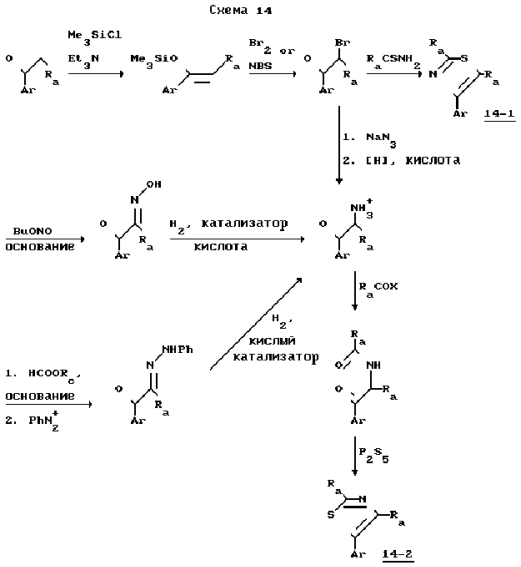
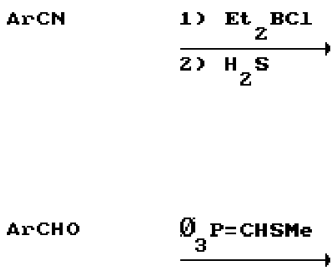


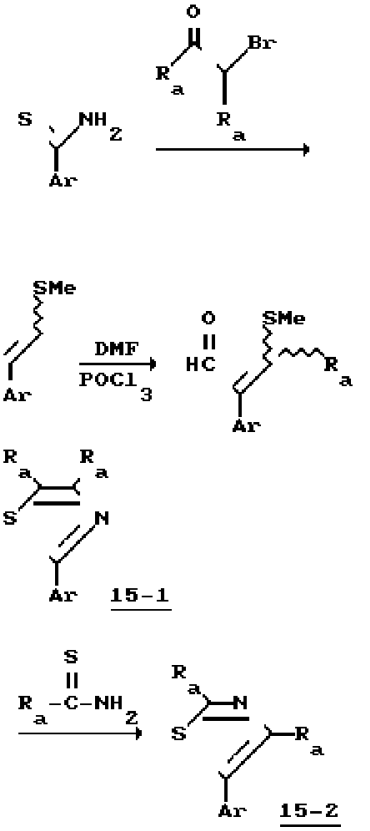
Схема 15



RU 2059621 C1

RU 2059621 C1

Схема 15



Примечание к схеме 15. Предпочтительно азот в положении 1 блокирован триизопропилсилилом

Схема 16

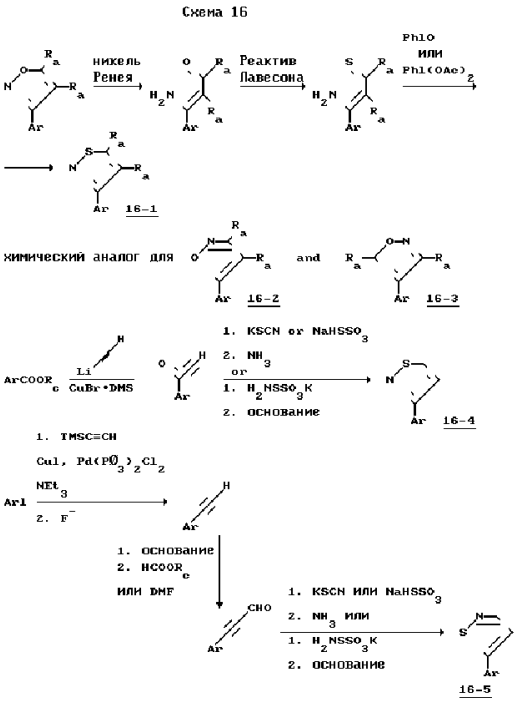


Схема 17

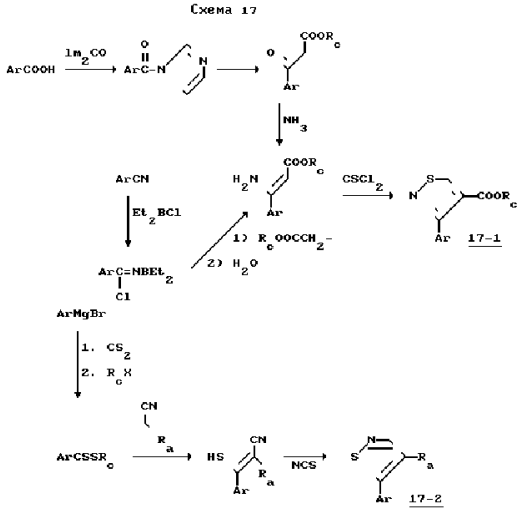
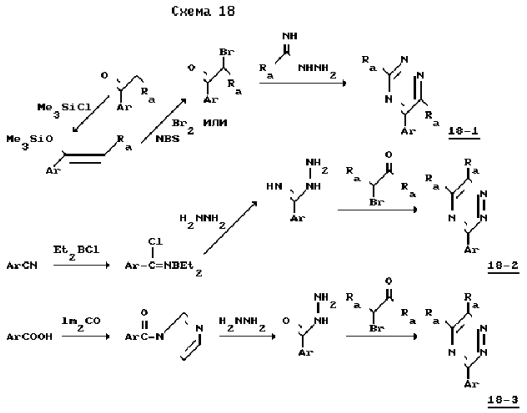
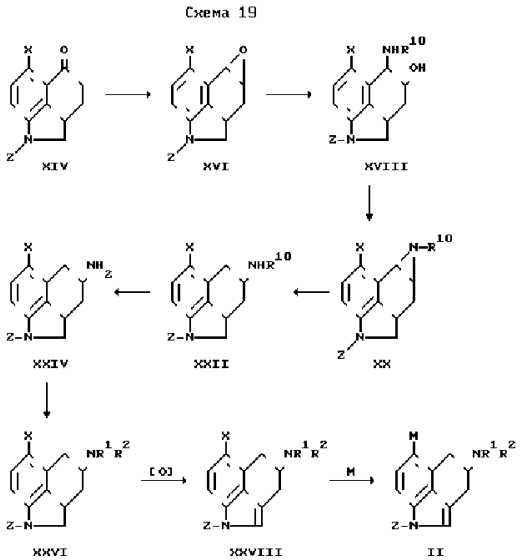


Схема 18



На схеме 19 показано получение исходного продукта для схемы 1.

Схема 19

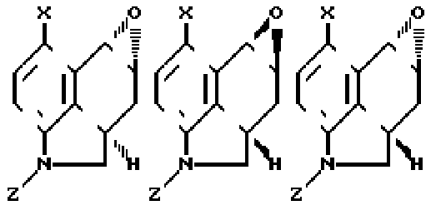


На схеме 19 эпоксиды формулы XVI являются известными в данной области соединениями или могут быть получены из известных соединений, используя обычные реагенты и методы. Например, Flaugh, et al. J.Med.Chem. 31, 1746 (1988); Nichols et al. Org. Prep. and Proc. Int. 9, 277 (1977); Leanna et al. Fet. Lett. 30, N 30, 3935 (1989), описывают способы получения различных осуществлений соединений структурной формулы XVI. Специалистам в области органической химии понятно, что существуют четыре стереоизомера

RU 2059621 C1

RU 2059621 C1

структурной формулы XVI



XVIa XVIb XVIc

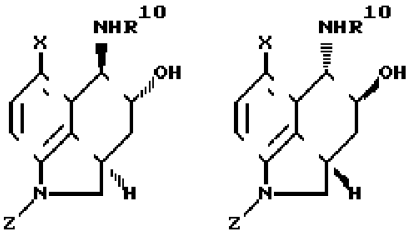


XVId

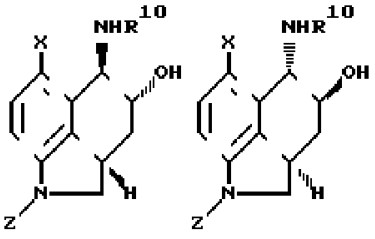
Структуры XVIa и XVIb отнесены обобщено к экзо-изомерам; аналогично структуры XVIc и XVId к эндо-изомерам. Leanna и соавторы (см.выше) описывают получение эпоксидов структурных формул 16, которые являются в значительной мере экзо или в значительной мере эндо, как пожелают. Предпочтительным исходным материалом является соединение формулы XVI, в котором Z означает бензоил и X-водород; наиболее предпочтительным исходным материалом является смесь экзо-изомеров этого соединения.

Аминоспирты структурной формулы XVIII образуются при взаимодействии эпоксида структурной формулы XVI с амином формулы $R^{10}NH_2$.

Такие амины легко доступны. Раскрытие эпоксидного кольца происходит в значительной степени стереорегулярно с аминогруппой в 5-положении и гидроксильной группой в 4-положении. Реакция также стереорегулярна и в том отношении, что стереоизомеры структуры XVIIIa-d образованы, соответственно, из стереоизомеров структуры XVIa-d.



18a 18b



18c 18d

Стереоизбирательный синтез аминоспирта структурной формулы XVIII и, следовательно, всех последующих промежуточных соединений и продуктов схемы реакций 19, может быть осуществлен с использованием относительно чистого энантиомера амина формулы $R^{10}NH_2$, где R^{10} содержит по меньшей мере один хиральный центр. Диастереомеры полученного аминоспирта затем могут быть разделены известными в данной области методами, например, хроматографией или кристаллизацией. Подходящие растворители для кристаллизации включают такие растворители, как диэтиловый эфир, н-бутанол и смесь гексана и этилацетата. Альтернативный метод стереорегулярного синтеза показан на схеме реакций 19 и включает обращение всех диастереомеров структурной формулы XVIII в соответствующие диастереомеры структурной формулы XX, с последующим разделением упомянутых диастереомеров структурной формулы XX (этот альтернативный метод рассмотрен ниже). Если стереоизбирательный синтез нежелателен, то разделения стереоизомеров аминоспирта структурной формулы XVIII не требуется, и амин формулы $R^{10}NH_2$ не обязательно оптически активен.

Способен эффективный стереоизбирательный способ получения особо предпочтительного соединения структурной формулы XVIII, а именно 1-бензоил-4-окси-5-(1-фенилэтил)-амино-1,2-2 а, 3,4,5-гексагидробенз-(cd)-индола включает взаимодействие смеси относительно чистых экзо-изомеров соответствующего эпоксида структурной формулы XVI или смеси относительно чистых эндо-изомеров соответствующего эпоксида структурной формулы XVI с относительно чистым энантиомером 1-фенетиламина в растворителе н-бутаноле и последующую избирательную кристаллизацию одного из двух изомеров аминоспирта. Температура реакции может быть в интервале от 50 до 150 °C, предпочтительно от 80 до 100°C.

После завершения реакции, что определяется, например, тонкослойной хроматографией или жидкостной хроматографией, желаемый аминоспирт кристаллизуют при температуре от -20° до 40 °C, при этом предпочтительный интервал температур для кристаллизации от 0 до 15 °C. Таким образом, этот процесс имеет ценное преимущество в том, что реакция и разделение стереоизомеров происходят, по существу, на одной стадии, в одну операцию. При подходящем выборе эпоксидных изомеров, экзо и эндо, и энантиомера 1-фенилэтиламина, R или S, специалист может определить какой из стереоизомеров соединения структурной формулы XVIII выпал в осадок из реакционной смеси.

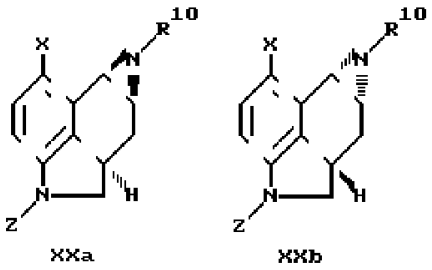
Известен ряд методов получения азиридинов, таких как азиридины структурной формулы XX, из аминоспиртов, таких как аминоспирты структурной формулы XVIII. Два примера показывают использование диэтилового эфира азодикарбоновой кислоты и трифенилфосфина (O.Mitsunobu, Synthesis, January, 1981, p. 1) и использование брома и трифенилфосфина (J.P.Premer and P.J.Mondron, Synthesis, December, 1974, p.894).

Особенно эффективная альтернатива описанным выше способам включает обработку соединения структурной формулы XVIII третичным амином в инертном растворителе с последующим добавлением хлористого метиленсульфонила. Следующие стереоизомеры азиридина структурной

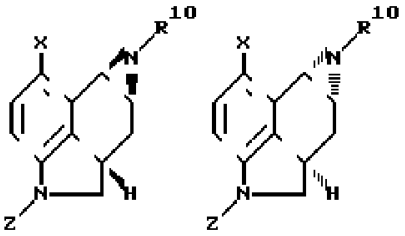
RU 2059621 C1

RU 2059621 C1

формулы XX, XXa-d, восходят, соответственно, к стереоизомерам структуры 18a-d, с сохранением конфигурации при любом хиральном центре в заместителях Z, R^{10} или X:



XXa XXb



XXc XXd

Подходящими третичными аминами являются амины формулы $(R^{11})_3N$, где R^{11} представляют собой независимо друг от друга C_1-C_4-алкильные группы. Подходящими растворителями являются хлорированные углеводороды, такие как хлористый метилен, хлороформ, четыреххлористый углерод и дихлорэтан: ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол и ксилол и простые эфиры, такие как тетрагидрофуран, диэтиловый эфир и метил-третбутиловый эфир. Реакция может быть проведена в интервале температур от -35 до 45°C. В предпочтительном осуществлении аминоспирт обрабатывают триэтиламином в хлористом метилене при температуре от -20 до 0°C, затем реакционную смесь нагревают до 15-35°C для завершения реакции. Если желают, то продукт реакции, азиридин структурной формулы XX может быть кристаллизован из подходящего растворителя, такого как ацетонитрил или изопропанол, после водной обработки. В случае, если Z содержит по меньшей мере один хиральный центр по существу в единственной стереоконфигурации и, если азиридин структурной формулы XX получен как смесь стереизомеров, то упомянутые стереоизомеры могут быть разделены такими методами, как хроматография и кристаллизация, обеспечивая при этом стереорегулярный синтез азиридина структурной формулы XX и последующих продуктов.

Азиридиновое кольцо может быть раскрыто с образованием промежуточного вторичного амина структурной формулы XXII. Вообще известен ряд методов раскрытия азиридина. Однако решающим условием для используемого метода раскрытия кольца азиридина с образованием вторичного амина структурной формулы 22, является по существу его региоспецифичность: азиридин должен быть раскрыт с образованием в основном 4-аминосоединения, а не 5-аминосоединения. Одним таким методом является каталитический гидрогенолиз, как описано Y.Sugi and S.Mitsui. Bull. Chem. Soc. Jap. 43 pp. 1429-1496, (1970).

Катализаторы, пригодные для этой цели, являются обычными катализаторами гидрогенизации и гидрогенолиза, такие как катализаторы из благородных металлов: предпочтительным катализатором является палладий. Подходящие растворители включают углеводороды, такие как гексаны и гептаны: ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол, этилбензол и третбутилбензол: спирты, такие как метанол, этанол и пропанол и смеси растворителей, таких как уксусная кислота, смешанная с упомянутыми спиртами. Предпочтительным растворителем для получения соединения структурной формулы XXII, в которой Z является бензоилом, X водород и R^{10} означает 1-фенилэтил, является смесь метанола и фосфорной кислоты или уксусной кислоты. Источником водорода может быть атмосфера элементарного водорода, подаваемого под давлением около одной атмосферы или выше, или источником водорода может быть соединение, способное служить донором водорода в каталитических реакциях гидрогенолиза, такое как муравьиная кислота, гидразин или циклогексены. Предпочтительным источником водорода является атмосфера газообразного водорода, подаваемого под давлением 1,0-10 атм. Температура реакции может быть в интервале от -20 до 80°C: предпочтительной температурой для гидрогенолиза азиридина, в котором Z является бензоилом, X водород и R^{10} представляет собой 1-фенилэтил, является температура от -20 до 0°C.

Превращение соединений структурной формулы XX в соединения структурной формулы XXII происходит без нарушения стереохимической конфигурации хиральных центров в положениях 2a или 4 структурной формулы XXII или хиральных центров, которые могут присутствовать в любом из заместителей.

Если желают, то соединения структурной формулы XXII могут быть выделены обычными методами, таким как кристаллизация. Вторичный амин структурной формулы XXII может быть обращен в первичный амин структурной формулы XXIV рядом известных методов в области органической химии, или альтернативно вторичный амин сам может быть выделен.

Однако предпочтительным методом обращения вторичного амина структурной формулы XXII в первичный амин структурной формулы XXIV без выделения вторичного амина, является скорее простое продолжение без перерыва реакции гидрогенолиза, которая продуцирует соединение структурной формулы XXII. Поэтому предпочтительными растворителями и катализатором являются те же самые, что и для получения вторичного амина структуры XXII. Может быть желательным проведение гидрогенолиза вторичного амина структурной формулы XXII при различной температуре или различном давлении, или различных температуре и давлении, чем гидрогенолиз азиридина структурной формулы XX. Для гидрогенолиза предпочтительного соединения структурной формулы XXII, в которой Z является бензоилом, X водород и R^{10} представляет собой 1-фенилэтил, предпочтительные температуры и давления находятся в

RU 2059621 C1

RU 2059621 C1

интервале от 50 до 60°С и от 1,0 до 20 атм. В этих условиях гидрогенолиз соединений структурной формулы XXII в соединения структурной формулы XXIV происходит без разупорядочения стереохимической конфигурации хирального центра в 4-положении.

Выделение соединения структурной формулы XXIV может быть осуществлено обычными методами, такими как кристаллизация. Если желают, то соединение структурной формулы XXIV может быть далее очищено, например перекристаллизацией.

Разумеется, что для специалиста в данной области очевидны желательность и необходимость вариаций схемы реакций 10 для некоторых осуществлений изобретения. Например, может быть нежелательно подвергать соединение, в котором X является атомом галогена, операциям каталитического гидрогенолиза в схеме реакций 19, так как нежелательное замещение галогена может конкурировать с желательным гидрогенолизом углерод-азотных связей. Одним альтернативным подходом является задержка галогенизации до завершения гидрогенолиза. Второй альтернативный подход предусматривает использование более мягких средств восстановления, которые оставляют галоген на месте. Третьей альтернативой, полезной в случае, когда галоген служит отщепляемой группой, является проведение желательного замещения галогена перед операцией гидрогенолиза.

Соединения формулы I могут быть получены из соединения структурной формулы XXIV независимо от того, существует ли оно как смесь стереоизомеров или как относительно чистый энантиомер, используя обычные реактивы и известные в данной области методы. Предпочтительным промежуточным соединением для соединения согласно изобретению является 6-бромопроизводное. Предпочтительно является аминоблокирующей группой, такой как бензоил. Предпочтительным методом введения бромного заместителя в 6-положение является реакция с бромом в ледяной уксусной кислоте, стабилизированной ацетатом натрия. Если желают, то к 4-аминозаместителю могут быть добавлены аминоблокирующие группы, используя методы, описанные Грином (см.выше) и Бартоном (см.выше). Если желают, то к 4-аминозаместителю могут быть добавлены алкильные группы, используя традиционные методы, такие как аммонолиз соответствующего галогенида, как описано Morrison and Boyd, Chapter 22, Organic Chemistry, Third Edition, Allyn and Bacon, Boston 1973, с получением соединения структурной формулы XXVI, в котором R^1 и R^2 имеют определенные ранее значения. Если желают, то бензольная группа может быть удалена из 1-положения, используя известные методы, и необязательно замещена другими аминозащитными группами. Предпочтительно бензоильную группу, представленную символом Z, замещают трифенилметильной группой в структурной формуле 28 до проведения операции металлирования, чтобы получить соединение структурной формулы II. Аминозащитные группы и алкильные группы могут быть добавлены либо до или после бромирования, если желают.

Исходный материал, 4-амино-6-бромтетрагидробенз-(cd)-индол, используемый для получения соединений согласно изобретению, может быть легко получен другими способами, такими как показано на схеме реакций 2, раскрытой в патенте США N 4576959.

Соединение структурной формулы XXVI может быть окислено до тетрагидробенз-(cd)-индола формулы XXVIII, используя окислитель, такой как двуокись марганца. Соединение формулы XXVIII, в котором X является атомом галогена, может быть металлировано, как описано выше, с получением соединения структурной формулы II.

Процесс, показанный в схеме реакций 19 с использованием 4,5-эпоксида, предлагает традиционный путь получения оптически активны изомеров соединений согласно изобретению. Такие изомеры могут быть также выделены расщеплением рацемических смесей. Расщепление может быть проведено в присутствии расщепляющего средства, хроматографией или повторной кристаллизацией. Особенно полезными расщепляющими агентами являются d- и l-винные кислоты и d- и l-дитолуолвинные кислоты и тому подобные.

Способы получения, описанные на схемах реакций 2-18, дают соединения, в которых гетероатомное кольцо может быть замещено или незамещено. Общие реакции, приведенные ниже, описывают методологию введения, взаимопревращения и удаления заместителей на гетероатомном кольце. Дополнительные методы осуществления этих превращений можно найти в Comprehensive Organic Transformationd by Richard C.Larock, VCH Publishers, Inc. New York, 1989.

"HET" касается гетероатоматического кольца, присоединенного к тетрагидробенз-(cd)-индолу в положении C-6:

Галогеновые заместители (X):

1. HET-OH ->> HET-X POX_3, PX_3, SOX_2, $pPh_3^{-}X_2$ или $P(OR)_3^{-}X_2$

HET-NH_2 ->> HET-X 1. HONO; 2. CuX или KI или HBF_4, тепло

2. O(C_1-C_3-алкил), т.е. (OR)

HET-X ->> HET-OR RO-, CuI (диметилформамид, или диметилацетамид или NMP), тепло

HET-OH ->> HET-OP основание RX: или CH_2N_2

3. Оксизаместитель:

HET-NH_2 ->> HET-OH 1. HONO; 2. H_3O^+, тепло

HET-OMe ->> HET-OH 48% HBr, тепло; или BBr_3

4. Цианозаместитель:

HET-NH_2 ->> HET-CN 1. HONO; 2. цианистая медь

HET-X ->> HET-CN цианистая медь (ДмF или ДмAc или NMP), тепло; или CN-, тепло

5. S(C_1-C_3-алкил), т.е. (SR)

HET-NH_2 ->> HET-SR 1. HONO; 2. RSH, основание

HET-X ->> HET-SR PS-, иодистая медь (ДмF, ДмA с или NMP), тепло

6. Аминозаместитель:

HET-NO_2 ->> HET-NH_2 водород,

RU 2059621 C1

RU 2059621 C1

катализатор (т.е. платина или палладий)

7. Водородный заместитель:

HET-X ->> HET-H водород, катализатор: или R_3SnH,

2,2'-азобис-(2-метил)-пропионитрил, тепло

HET-OH ->> HET-H 1. 5-хлор-1-фенилтетразол

2. водород, катализатор

$HET-NH_2$ ->> HET-H 1. HONO; 2. H_3PO_2

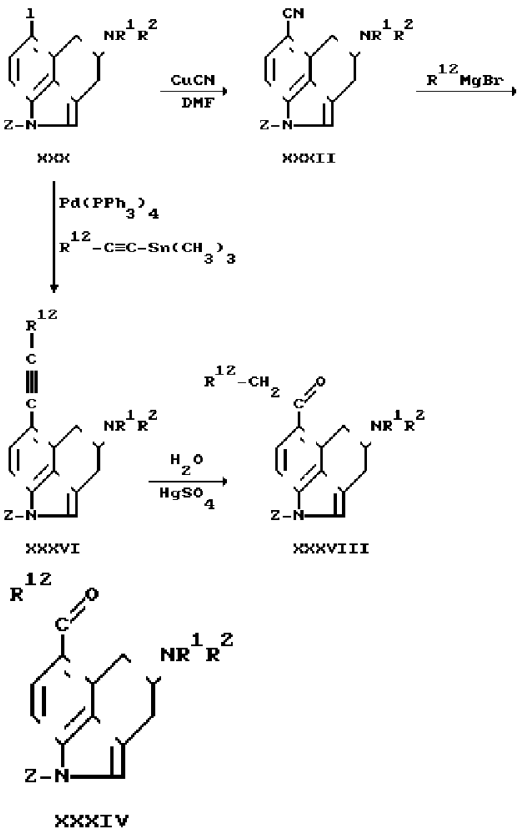
$HET-CH_2Ph$ ->> HET-H водород, катализатор (т.е. палладий (Это применяют, если бензоильная группа присоединена к азоту в гетероциклическом кольце).

HET-SR ->> HET-H никель Ренея

6-Ацилзамещенные тетрагидробенз-(cd)-индола являются предпочтительными промежуточными соединениями при получении некоторых соединений согласно изобретению, в частности 6-изоксазолимидазолов и 6-пиразолимидазолов. 6-Ацилзамещенные индолы могут быть получены различными путями, используя 6-иодозамещенные индолы структурной формулы XXX, как показано на схеме реакций 20, где R^1, R^2 и Z имеют ранее определенные значения.

Схема 20

Схема 20

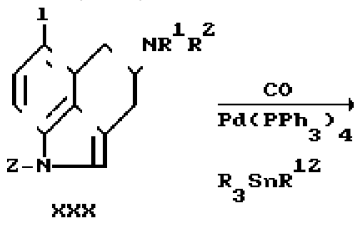


В предпочтительном способе получения, как показано на схеме реакций 20, нитрил формулы XXXII взаимодействует с металлоорганическим реагентом, таким как реактив Гриньяра в стандартных условиях для получения 6-ацилпроизводного формулы XXXIV. В этой реакции Z предпочтительно триизопропилсилил. Альтернативно может быть получено 6-алкиновое промежуточное соединение структурной формулы XXXVI и затем гидролизовано для получения ацильного производного формулы XXXVIII. Этим методом получают метиленовую группу, смежную с карбоксильной группой. В этом методе Z может быть аминозащитной группой, такой как бензоил, хотя предпочтителен незащищенный азот в 1-положении, т.е. Z является водородом. Соединения структурной формулы XXX могут контактировать с палладиевым катализатором $Pd(PPh_3)_4$ (где Ph означает фенил) и алкиновым соединением олова R^{12}-CSC-$Sn(CH_3)_3$, где R^{12} представляет собой C_1-C_7-алкил, замещенный C_1-C_7-алкил, арил-(C_1-C_3-алкил), (замещенный арил (C_1-C_3-алкил), или C_3-C_7-циклоалкил. Реакцию обычно проводят в растворителе, таком как толуол, при повышенной температуре, например около 100°C. Типично используют избыток алкина вместе с 0,25 экв. палладиевого соединения в расчете на соединение с формулы XXX. 6-Алкил формулы XXXVI затем взаимодействует с сернокислой ртутью в воде с получением кетона формулы XXXVIII. Если желают, то в реакционной схеме может быть использован соответствующий 1,2,2a, 3,4,5-гексагидробенз-(cd)-индол, аналогично таковому в схеме реакций 20, с последующей операцией окисления для получения соединения структурной формулы XXXVIII. В этом случае предпочтительной блокирующей группой для азота в 1-положении, т.е. Z, является бензоил или тритил.

В другом методе получения, показанном на схеме реакций 21, 6-иодопроизводное формулы XXX может быть использовано для получения непосредственно некоторых 6-ацилсоединений. Это осуществляют взаимодействием 6-иодосоединения с триалкилоловоалкиловым комплексом и окисью углерода в присутствии палладиевого катализатора $Pd(PPh_3)_4$ (где Ph означает фенил) как описано в литературе по арилгалогенидам. (A.Schoenberg and R.F.Heck, J.Org.Chem. 39, p.3327 (1974); and A.Schoenberg, I.Bartoletti and R.F.Heck, J.Org. Chem. 39, p.3318, (1974).

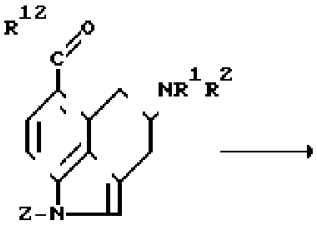
Хотя может быть в этом методе использована блокирующая группа Z, такая как диэтилкарбамоил, но метод может быть осуществлен, если Z является водородом или блокирующая группа может быть удалена для получения соединения структурной формулы X, где R^1, R^2 и R^{12} имеют определенные выше значения. Альтернативно может быть использован соответствующий индолин при проведении последовательности реакций по схеме 21, с последующим окислением для получения соединения структурной формулы 40.

Схема реакций 21

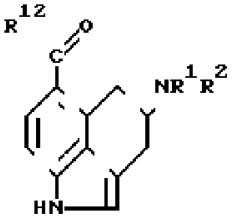


RU 2059621 C1

RU 2059621 C1



XXXIV



XXXX

Для специалиста в данной области будет понятно, что возможны вариации любой из реакционных схем, реагентов и процессов, желательных или необходимых для некоторых осуществлений изобретения. Такие вариации входят в объем данного изобретения.

Приведенные ниже примеры иллюстрируют получение соединений согласно изобретению. Примеры служат для дальнейшей иллюстрации только и не рассматриваются как ограничивающие объема настоящего изобретения никоим образом.

П р и м е р 1. А. Получение (±)-1-бензоил-6-циано-4-(ди-н-пропиламино)-1,2,2a, 3,4,5-гексагидробенз- (c,d)-индола К раствору (±)-1-бензоил-6-бром-4-(ди-н-пропиламино)-гексагидробенз-(cd)-индола (5,5 г, 12,5 ммоль) в диметилформамиде (100 мл) в атмосфере азота добавляли 3,4 г (37,5 ммоль) цианистой меди и 7,1 г (37,5ммоль) иодистой меди. Затем реакционную смесь перемешивали при 140°C 6 ч. Реакционную смесь выливали в лед, разбавленный водой, добавляли дихлорметан и перемешивали 30 мин. Смесь фильтровали через слой целита и фильтрат два раза экстрагировали дихлорметаном. Органический раствор два раза промывали насыщенным раствором хлористого натрия. Дихлорметановый раствор сушили над сульфатом магния, затем выпаривали и получали 4 г твердого вещества. Хроматография этого неочищенного продукта через силикагель смесью метанол-дихлорметан в отношении 1:19 в качестве элюента давала 3,0 г (62%) продукта. Т.пл. 122-124°C.

B. Получение (-)-(2aR, 4S)-1-бензоил-6-циано-4-(ди-н-пропиламино)-1,2,2a,3,4,5-гексагидробенз- (cd)-индола

К раствору (-)-6-бромосоединения (30,0 г, 0,068 моль) в 500 мл дихлорформамида добавляли цианистую медь (18,3 г, 0,2 моль) и иодистую медь (38,0 г, 0,2 моль). Реакционную смесь затем перемешивали при 140°C 6 ч. Реакционную смесь выливали в воду (4 л). Преципитат собирали и несколько раз промывали водой. Преципитат суспендировали в разбавленной гидроокиси аммония и взвешивали этилацетатом. Всю смесь фильтровали через слой целита. Этилацетатный раствор сушили (сульфат магния), концентрировали досуха и получали 21,3 г (-)-6-нитрила.

C. Получение (+)(2aS, 4R)-6-циано-антипода соединения по примеру 1B.

Способом, аналогичным описанному в примере 1B, (+)-6-бромсоединение (17,1 г, 0,039 моль) подвергали взаимодействию с цианистой медью (10,75 г, 0,12 моль) и иодистой медью (22,8 г, 0,12 моль) в 300 мл диметилформамида и получали 11,6 г (+)-6-цианосоединение.

П р и м е р 2. Получение (+)-6-циано-4-(ди-н-пропиламино)-1,2,2a, 3,4,5-гексагидробенз-(cd)- индола

К перемешанному раствору 4,8 г (0,0124 моль) (±)-1-бензоил-6-циано-4-(ди-н-пропиламино)-1,2,2a, 3,4,5-гексагидробенз-(cd)-индола в 200 мл тетрагидрофурана, охлажденного до -78°C, в атмосфере азота добавляли 16 мл (0,025 моль) 1,6 м раствор н-бутиллития в гексане. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин, затем нагревали до -20°C. В реакционную смесь добавляли 100 мл 1 н. хлористоводородной кислоты. Смесь экстрагировали один раз этиловым эфиром. Кислый раствор подщелачивали добавлением холодной 5 н. гидроокиси натрия. Основную смесь два раза экстрагировали дихлорметаном. Объединенный органический раствор промывали насыщенным раствором хлористого натрия. Дихлорметановый раствор сушили над сульфатом магния, выпаривали и получали 4,0 г масла. Хроматографией этого масла на силикагеле с этилацетатом в качестве элюента получали 3,0 г (85%) продукта в виде масла, которое отверждалось при выдерживании.

П р и м е р 3. Получение (+)(2aS, 4R)-1-тритил-6-циано-4-(ди-н-пропиламино)-1,2,2a,3,4,5-гексагидробенз-(cd) -индола

К раствору (+)(2aS, 4R)-6-циано-4-(ди-н-пропиламино)-1,2,2a,3,4,5 -гексагидробенз-(cd)- индола (12,8 г, 0,045 моль) и триэтиламина (4,5 г, 0,045 моль) в 400 мл хлористого метилена по каплям добавляли раствор хлористого трифенилметила (хлористого тритила) (12,6 г, 0,045 моль) в 100 мл хлористого метилена при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 16 ч. Реакционную смесь экстрагировали водой и холодной 1 н. хлористоводородной кислотой. Органический раствор промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия и насыщенным солевым раствором. Органический слой сушили (сульфат магния), концентрировали досуха в вакууме и получали остаток. Остаток суспендировали в теплом гексане, осаждали и фильтровали для удаления нерастворимых веществ. Фильтрат концентрировали до масла. Масло хроматографировали (силикагель, 20% этилацетат в гексане) и получали 20,6 г (+)-трифенилметилнитрила.

П р и м е р 4. Получение (+)(2aS, 4R)-6-ацетил-4-(ди-н-пропиламино)-1,2,2a,3,4, 5-гексагидробенз-(cd)- индола

Раствор 2,4 г (4,6 ммоль) (+)-1-тритил-6-циано-4-(ди-н-пропиламино)-1,2 ,2a,3,4,5-гексагидробенз (cd)-индола в 100 мл тетрагидрофурана обрабатывали 25 мл

RU 2059621 C1

RU 2059621 C1

2,0 М бромистого метилмагния в диэтиловом эфире. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником 16 ч. Реакционную смесь охлаждали и избыток реактива Гриньяра разлагали добавлением насыщенного раствора хлористого аммония. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический раствор выпаривали до масла. Масло растворяли в 25 мл 5 М хлористоводородной кислоты и раствор перемешивали при комнатной температуре 30 мин. Кислый раствор подщелачивали добавлением избытка раствора гидроокиси аммония. Основную смесь два раза экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический раствор промывали один раз насыщенным раствором хлористого натрия и сушили над сульфатом магния. Ацетатный раствор выпаривали и получали 1,4 г масла. Хроматографией этого масла на силикагеле с этилацетатом в качестве элюента получали 1,2 г (87%) продукта. Перекристаллизацией из гексана получали 840 мг соединения (+)-кетона. Точка плавления 121-122°С.

Пример 5. Получение (±)-6-ацетил-4-(ди-н-пропиламино)-1,2,2а, 3,4,5-гексагидробенз-(cd)- индола.

Раствор 0,5 г (1,8 ммоль) (±)-6-циано-4-(ди-н-пропиламино)- 1,2,2а, 3,4,5-гексагидробенз-(cd)-индола в 75 мл бензола обрабатывали 5 мл 2,0 М метилмагнийбромида в диэтиловом эфире. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником 2 ч. Реакционную смесь охлаждали и избыток реактива Гриньяра разлагали добавлением насыщенного раствора хлористого аммония. Бензольный слой отделяли и промывали один раз насыщенным раствором хлористого натрия. Органический слой выпаривали до масла. Масло растворяли в 25 мл 5 н. хлористоводородной кислоты и раствор перемешивали при комнатной температуре 30 мин. Кислотный раствор подщелачивали добавлением избытка концентрированного раствора гидроокиси аммония. Основной раствор два раза экстрагировали дихлорметаном. Объединенный органический раствор промывали один раз насыщенным раствором хлористого натрия и сушили над сульфатом магния. Дихлорметановый раствор выпаривали и получали 0,5 г масла. Хроматографией этого масла на силикагеле с этилацетатом в качестве элюента получали 0,4 г (75%) продукта в виде масла, которое отверждалось при выдерживании. Т.пл. 76-77 °С.

Пример 6. Получение (±)(2aS, 4R)-6-(3-пиразил)-4-(ди-н-пропиламино)-1,2,2а,3,4,5-гексагидробенз-(cd) -индола, ди-гидрохлорида

Раствор (+)-1-трифенилметил-5-ацетил-4-(ди-н-пропил амино) 1,2,2а, 3,4,5-гексагидробенз-(cd)-индола (1,67 г, 3 ммоль) и 3 мл трис-(диметиламино)-метана в 50 мл толуола нагревали с обратным холодильником пять часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток растворяли в 100 мл метанола. В метаноловый раствор добавляли 2 мл 85%-ного гидразина и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 16 ч. К реакционной смеси добавляли 50 мл 1 н. хлористоводородной кислоты и дополнительно перемешивали один час. Раствор концентрировали в вакууме для удаления метанола и кислотный раствор экстрагировали этилацетатом. Кислотный раствор отделяли и подщелачивали добавлением избытка концентрированной гидроокиси аммония. Основную смесь экстрагировали этилацетатом. Этилацетатный раствор промывали раствором хлористого натрия, сушили (сульфат магния), концентрировали в вакууме и получали 900 мг масла. Неочищенный продукт хроматографировали на силикагеле (испарительная колонка, этилацетат) и получали 700 мг пиразольного соединения. Масло растворяли в 50 мл метанола и к раствору добавляли 2 экв. 0,1 н. хлористоводородной кислоты. Раствор концентрировали в вакууме и остаток кристаллизовали из смеси этанол-этиловый спирт. Выход составил 400 мг. Температура плавления 260 °С, разлагается. Масс-спектр: m/e 324 (FD).

Элементный анализ для $C_{20}H_{28}N_4 \cdot 2HCl$

Вычислено, С 60,45; Н 7,61; N 14,1;

Найдено, С 60,21; Н 7,60; N 14,28

Пример 7. Получение (±)-6-(5-изоксазолил)-4-(ди-н-пропиламино)-1,2,2а,3,4,5-гексагидробенз-(cd)-индола, дигидрохлорида.

К раствору (±)-6-ацетил-4-(ди-н-пропиламино)-1,2,2а,3, 4,5- гексагидробенз-(cd)-индола (2,3 г, 7,7 ммоль) и триэтиламина (1,1 мл, 8 ммоль) в 90 мл дихлорметана в атмосфере азота по каплям добавляли раствор 2,2,2-трихлорэтиловый эфир хлормуравьиной кислоты. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре один час. Дихлорметановый раствор экстрагировали водой и 1 н. хлористоводородной кислотой. Органический раствор промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия и раствором хлористого натрия. Дихлорметановый раствор сушили (сульфат магния), концентрировали в вакууме и получали 3,3 г 1-карбамилиндолина.

Раствор этого 1-карбамилиндолина (3,3 г, 7,7 ммоль) и трис- (диметиламино)-метана (5 мл) в 70 мл толуола перемешивали при нагревании с обратным холодильником 16 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха в вакууме. Остаток растворяли в 50 мл уксусной кислоты и добавляли гидрохлорид гидроксиламина (2,5 г, 36 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 16 ч и затем концентрировали в вакууме досуха. Остаток суспендировали в воде и к смеси добавляли избыток концентрированной гидроокиси аммония. Щелочную смесь экстрагировали дихлорметаном. Органический раствор промывали раствором хлористого натрия, сушили (сульфат магния), концентрировали в вакууме и получали 3,1 г масла. Неочищенный продукт хроматографировали (испарительная колонка, силикагель, 20% гексан в этилацетате) и получали 2,0 г (±)-1-карбамил-6- изоксазолилиндолина.

Этот изоксазолкарбамат растворяли в 20 мл уксусной кислоты и добавляли одной порцией 1,0 г цинкового порошка.

RU 2059621 C1

RU 2059621 C1

Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 4 часа. Затем реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали досуха в вакууме. Остаток суспендировали в насыщенном растворе бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном.

Органический раствор промывали раствором хлористого натрия, сушили (сульфат магния) и концентрировали до масла. Неочищенный материал хроматографировали (испарительная колонка, силикагель, этилацетат) и получали 500 мг изоксазолиндолина. Продукт растворяли в 50 мл метанола и добавляли 2 экв. 0,1 н. хлористоводородной кислоты. Раствор концентрировали досуха и остаток кристаллизовали из смеси этанол-этилацетат и получали 85 мг изоксазолзамещенного продукта в форме дигидрохлорида. Точка плавления 226°С, разлагается.

Масс-спектр: m/e 325 (FD).

Элементный анализ для $C_{20}H_{27}N_3O \cdot 2HCl$

Вычислено, С 60,30; Н 7,34; N 10,55

Найдено, С 58,83; Н 7,18; N 10,01

П р и м е р 8. Получение (+)(2aS, 4R)-6-(3-изоксазолил)-4-(ди-н-пропиламино)-1,2,2a,3,4,5-гексагидробенз-(cd) -индола, дигидрохлорида

Раствор (+)-1-трифенилметил-6-ацетил-4-(ди-н-пропиламино)- 1,2,2a, 3,4,5-гексагидробенз-(cd)-индола (3,33 г, 6 ммоль), 5,0 г гидрохлорида гидроксиламина, 20 мл пиридина и 30 мл этанола нагревали с обратным холодильником 16 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха в вакууме и остаток растворяли в 5 н. хлористоводородной кислоте. Кислотную смесь экстрагировали этилацетатом. Кислый раствор подщелачивали избытком раствора гидроокиси аммония и экстрагировали этилацетатом. Этилацетатный раствор промывали раствором соли, сушили (сульфат магния), концентрировали в вакууме и получали 1,5 г неочищенного продукта, который хроматографировали (испарительная колонка, силикагель, этилацетат) и получали 1,2 г оксима. Температура плавления 129-130 °С.

К раствору этого оксима (1,2 г, 3,8 ммоль) в 100 мл тетрагидрофурана, охлажденного до -5°С в атмосфере азота по каплям добавляли 7,5 мл н-бутиллития (1,6 М в гексане) при помешивании. Реакционную смесь перемешивали с продолжающимся охлаждением один час. К реакционной смеси добавляли 2 мл (26 ммоль) диметилформамида одной порцией и затем перемешивали один час при комнатной температуре. Реакционную смесь выливали в 50 мл 1 н. серной кислоты и кислотный раствор нагревали на паровой бане один час. Кислотный раствор охлаждали, экстрагировали этиловым эфиром и затем подщелачивали избытком 5 н. гидроокиси натрия. Основную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали рассолом, сушили (сульфат магния), концентрировали в вакууме и получали 1,0 г масла. Масло хроматографировали (испарительная колонка, силикагель, этилацетат) и получали 500 мг продукта в виде масла. Масло растворяли в 50 мл метанола и добавляли два эквивалента 0,1 н. хлористоводородной кислоты. Раствор концентрировали досуха в вакууме и остаток кристаллизовали из смеси этанол-этиловый эфир. Кристаллизация давала 300 мг дигидрохлорида 6-изоксазолильного соединения. Точка плавления 215 °С разлагается. Масс-спектр: m/e 325 (FD).

П р и м е р 9. Получение (±)-1-бензоил-6-[4-(2-аминотиазолил)]-4-(ди-н-пропиламино)-1,2,2a,3,4,5-гексагидробенз-(cd)-индола.

К раствору (±)-6-ацетил-4-(ди-н-пропиламино)-1,2,2a,3,4,5- гексагидробенз-(cd)-индола (205 мг, 0,7 ммоль) и триэтиламина (81 мг, 0,8 ммоль) в 20 мл дихлорметана добавляли раствор хлористого бензоила (112 мг, 0,8 ммоль) в 20 мл дихлорметана. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 2 ч. Реакционную смесь последовательно промывали водой, насыщенным раствором бикарбоната натрия, раствором хлористого натрия и сушили (сульфат магния). Органический слой концентрировали досуха в вакууме и получали 200 мг 1-бензоильного производного.

Раствор этого N-бензоильного соединения (200 мг, 0,5 ммоль) в 20 ил уксусной кислоты насыщали газообразным бромистым водородом. К раствору по каплям добавляли раствор брома (0,2 мл) в 5 мл уксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 30 мин и затем концентрировали досуха в вакууме. Остаток растворяли в 30 мл этанола, затем добавляли 500 мг тиомочевины и смесь нагревали с обратным холодильником 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме досуха и остаток растворяли в воде. Кислый раствор подщелачивали добавлением избытка концентрированной гидроокиси аммония. Основную смесь экстрагировали дихлорметаном. Органический раствор промывали раствором хлористого натрия, сушили (сульфат магния), выпаривали досуха и получали 200 мг масла. Масло хроматографировали (испарительная колонка, силикагель, этилацетат) и получали 140 мг целевого 6-аминотиазолильного соединения.

Масс-спектр: m/e 480 (FD).

П р и м е р 10. Получение (+)-(2aS,4R)-6-(5-изоксазолил)-4-(ди-н-пропиламино)-1,2,2a,3,4,5-гексагидробенз-(cd)-индола, дигидрохлорида.

К раствору (+)(2aS, 4R)-6-ацетил-4-(ди-н-пропиламино)-1,2,2a,3,4, 5-гексагидробенд-(cd)- индола (1,7 г, 5,7 ммоль) и триэтиламина (0,8 мл, 6 ммоль) в 90 мл дихлорметана по каплям добавляли раствор 2,2,2-трихлорэтилхлорформиата (1,3 г, 6 ммоль) в 10 мл дихлорметана. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре один час и затем экстрагировали водой и 1 н. хлористоводородной кислотой. Органический раствор промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, насыщенным раствором хлористого натрия. сушили над сульфатом магния, затем концентрировали в вакууме и получали 2,5 г 1-карбамилиндолина.

Раствор 1-карбомилиндолина (2,5 г, 5,7 ммоль) и трис-(диметиламинометана) (5 мл) в 100 мл толуола перемешивали при

RU 2059621 C1

RU 2059621 C1

нагревании с обратным холодильником 16 ч. Через 16 ч реакционную смесь концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток растворяли в 50 мл уксусной кислоты и добавляли 1,5 г (22 ммоль) раствора гидрохлорида гидроксиламина. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 16 ч и затем концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток суспендировали в воде и для подщелачивания смеси добавляли избыток концентрированного раствора гидроокиси аммония. Основную смесь затем экстрагировали дихлорметаном и полученный органический экстракт промывали насыщенным раствором хлористого натрия, сушили над сульфатом магния, затем концентрировали в вакууме и получали 2,1 г масла. Это масло хроматографировали (испарительная колонка, силикагель, этилацетат) и получали 1,9 г (+)(2aS, 4R)-6-изоксазолилиндолина. Полученное соединение растворяли в 30 мл уксусной кислоты и одной порцией добавляли 1,5 г цинковой пыли. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 4 ч и затем фильтровали через слой целита. Полученный таким образом фильтрат концентрировали затем досуха в вакууме. Полученный остаток суспендировали в насыщенном растворе бикарбоната натрия, который затем экстрагировали дихлорметаном. Органический экстракт затем промывали насыщенным раствором хлористого натрия, сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме до масла. Это масло хроматографировали (испарительная колонка, силикагель, этилацетат) и получали 400 мг изоксазолилиндолина. Это соединение растворяли в 50 мл метанола и добавляли два эквивалента 0,1 н. хлористоводородной кислоты. Полученный раствор концентрировали досуха в вакууме и полученный остаток затем кристаллизовали из смеси этанол-диэтиловый эфир и получали 170 мг целевого соединения, указанного в названии примера. Точка плавления 235 °C, разлагается. Масс-спектра: m/e 325 (FD), $(\alpha)_D$ +27,29° (метанол).

Элементный анализ для $C_{20}H_{27}N_3C \cdot 2HCl$:

Вычислено, C 60,30; H 7,34; N 10,55

Найдено, C 60,53; H 7,54; N 10,26.

П р и м е р 11. Получение (-)(2aR, 4S)-6-(5-изоксазолил)-4-(ди-н-пропиламино)-1,2,2a,3,4,5-гексагидробенз-(cd) -индола, дигидрохлорида.

Целевое соединение, указанное в названии примера, получали, в основном, по методу, описанному в примере 10 выше, используя 2,5 г (8,3 ммоль) (-)(2aR, 4S)-6-ацетил-4-(ди-н-пропиламино)- 1,2,2a, 3,4,5-гексагидробенз-(cd)-индол (полученный по существу методом, описанным в примере 4) и 1,5 г (22 ммоль) раствора гидрохлорида гидроксиламина. Такая последовательность реакций дает 500 мг целевого соединения.

Т.пл. 235°C, разлагается. Масс-спектр: m/e 325 (FD) $(\alpha)_D$ -29,18°(метанол).

Элементный анализ для $C_{20}H_{27}N_3O \cdot 2HCl$:

Вычислено, C 60,30; H 7,34; N 10,55

Найдено, C 60,11; H 7,41; N 10,43.

П р и м е р 12. Получение (-)(2aR, 4S)-6-(3-фенилоксадиазол-5-ил)-4-(ди-н-пропиламино)-1,2,2a,3,4,5-гексагидробенз-(cd)-индола.

Раствор этилата натрия готовили растворением 49 мг (2,1 ммоль) натрия в 35 мл этанола. К раствору этилата натрия добавляли фенилгидроксамидин (1,73 г, 12,71 ммоль) и 6-этоксикарбонил-4-(ди-н-пропиламино)-1,2,2a ,3,4,5-гексагидробенз- (cd)-индол (890 мг, 2,1 ммоль) и полученный раствор нагревали с обратным холодильником при помешивании при этой температуре 6,25 ч и затем оставляли на ночь при комнатной температуре. На следующее утро добавляли дополнительный раствор этилата натрия (50 мг натрия в 10 мл этанола) и реакционную смесь оставляли на ночь при нагревании с обратным холодильником и перемешиванием. На следующее утро к реакционной смеси добавляли воду и полученный раствор экстрагировали затем этилацетатом. Органический экстракт последовательно промывали водой и насыщенным раствором хлористого натрия, сушили над сульфатом магния, затем концентрировали в вакууме и получали 2,33 г коричневого масла. Это масло очищали испарительной хроматографией (2,5%-ный изопропанол в хлороформе и гидроокись аммония) и получали 260 мг целевого соединения в виде светло-желтого твердого вещества. Этот продукт очищали перекристаллизацией из гексана.

Элементный анализ для $C_{25}H_{30}N_4O$

Вычислено, C 74,59; H 7,51; N 13,92.

Найдено, C 74,59; H 7,52; N 13,90.

П р и м е р 13. Получение (-)(2aR, 4S)-6-(2-фурил)-4-(ди-н-пропиламино)-1,2,2a,3 ,4,5-гексагидробенз-(cd)- индола.

В герметичную колбу с резьбой, содержащую 13 мл сухого тетрагидрофурана, добавляли 1,2 г (2,46 ммоль) (+)(2aS, 4R-1-бензил-6-иод-4-(ди-н-пропиламино)-1,2,2 a,3,4,5-гексагидробенз- (cd)-индола, 968 мл (2,71 ммоль) хлористого 2-(трибутилстаннил)-фурана и 200 мл бис-(трифенилфосфин)палладия (II). Затем полученную смесь деаэрировали аргоном в течение 15 мин. После удаления воздуха колбу герметизировали тефлоновым колпаком и ее содержимое нагревали с обратным холодильником 24 ч. Через 24 ч реакционную смесь охлаждали, фильтровали и концентрировали в вакууме до получения вязкого оранжевого масла. Испарительной хроматографией этого масла через силикагель с 60%-ным этилацетатом в гексане, плюс 0,5% гидроокиси аммония в качестве элюента получали защищенный аналог целевого соединения, указанного в названии примера, с 61%-м выходом.

Упомянутый выше защищенный аналог (635 мг, 1,4 ммоль) растворяли в 10 мл сухого тетрагидрофурана и полученный раствор охлаждали до -78°C. К охлажденному раствору по каплям с помощью шприца добавляли 1,5 мл (2,39 ммоль) 1,7 М раствора н-бутиллития в гексане. По окончании добавляли н-бутиллития реакционную смесь нагревали до комнатной температуры. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор кислого углекислого натрия и затем распределяли между этилацетатом и водой. Водный слой экстрагировали этилацетатом и

RU 2059621 C1

RU 2059621 C1

органические слои объединяли, промывали насыщенным раствором хлористого натрия, сушили над сульфатом натрия, затем концентрировали в вакууме и получали вязкое оранжевое масло. Это масло хроматографировали через силикагель (элюировали 20% этилацетатом в гексане, плюс 0,5% гидроокиси аммония) и получали 161 мг целевого соединения, указанного в названии примера, в виде бледно-желтого масла. Масс-спектр: m/e: 324 (FD). (α)D -45,63° (метанол).

Элементный анализ для $C_{21}H_{28}N_2O$:

Вычислено, С 77,74; Н 8,70; N 8,63

Найдено, С 78,74; Н 8,82; N 8,27

П р и м е р 14. Получение (+)(2aS, 4R)-6-(2-фурил)-4-(ди-н-пропиламино)-1,2,2a,3,4,5-гексагидробенз-(cd) -индола.

Соединение, указанное в названии примера, получали в основном согласно методу, представленному в примере 13 выше, используя 1,5 г (3,07 ммоль) (-)(2aR, 4S)-1-бензил-6-иодо-4-(ди-н-пропиламино)-1,2,2a,3,4,5-гексагидробенз-(cd)-индола, 250 мг хлористого бис-(трифенилфосфин)-палладия (II) и 1,21 (3,38 ммоль) 2-(трибутилстаннил)-фурана для получения 592 мг целевого соединения в виде вязкого коричневого масла. Масс-спектр: m/e 325,22 (FD). $(\alpha)_D$+42,0° (метанол).

Элементный анализ для $C_{21}H_{28}N_2O$

Вычислено, С 77,74; Н 8,70; N 8,63

Найдено, С 77,59; Н 8,10; N 8,83.

П р и м е р 15. Получение (-)(2aR, 4S)-6-(3-фурил)-4-(ди-н-пропиламино)-1,2,2a,3 ,4,5-гексагидробенз- (cd)-индола.

Соединение, указанное в названии примера, получали в основном согласно методу, описанному в примере 13 выше, используя 1,50 г (3,07 ммоль) (+) (2aS, 4R--1-бензил-6-иодо-4-(ди-н-пропиламино)-1,2,2a,3,4,5-гексагидробенз-(cd)-индола, 1,21 г (3,38 ммоль) 3-(трибутилстаннил)-фурана и 250 мг хлористого бис-(трифенилфосфин)-палладия (II) для получения 711 мг целевого соединения в виде бледно-желтого вязкого масла. Масс-спектр: m/e 324 (FD).

Элементный анализ для $C_{21}H_{28}N_2O$

Вычислено, С 77,24; Н 8,70; N 8,63

Найдено, С 77,49; Н 8,68; N 8,45.

Соединение, указанное в названии примера, получали по существу согласно методу, описанному в примере 13 выше,используя 1,5 г (3,1 ммоль) (-)(2aR, 4S)-1-бензил-6-иодо-4-(ди-н-пропиламино)-1,2,2a, 3,4,5-гексагидробенз-(cd)-индола, 150 мг хлористого бис-(трифенилфосфин)-палладия (II) и 1,27 г (3,41 ммоль) 2-(трибутилстаннил)-тиофена для получения 719 мг целевого соединения в виде светло-коричневого вязкого масла. Масс-спектр m/e 341 (FD).

Элементный анализ для $C_{21}H_{28}N_2S$

Вычислено, С 74,07; Н 8,29; N 18,60; S 9,42

Найдено, С 74,24; Н 8,60; N 7,52; S 9,15.

П р и м е р 17. Получение (+)(2aS, 4R)-6-(2-пиридинил)-4-(ди-н-пропиламино)-1,2,2a,3,4,5-гексагидробенз-(cd) -индола.

Соединение, указанное в названии примера, получали по существу согласно методу, описанному в примере 13 ниже, используя 1,50 г (3,07 ммоль) (-)(2aR, 4S)-1-бензил-6-иод-4-ди-н-пропиламино)-1,2,2a,3,4,5-гексагидробенз-(cd)-индола, 250 мг хлористого бис-(трифенилфосфин)-палладия (II) и 1,24 г (3,38 ммоль) 2-(трибутилстаннил)-пиридина для получения 474 мг целевого соединения в виде бесцветной пены. Гидрохлоридную соль целевого соединения получали растворением пены в диэтиловом эфире и затем обработкой полученного раствора насыщенным раствором хлористоводородной кислоты в метаноле. Желтую пену, содержащую такую соль, получали после концентрирования в вакууме. Масс-спектр: m/e 336,24 (FD).

Элементный анализ для $C_{22}H_{29}N_3HCl$

Вычислено, С 71,04; Н 8,13; N 11.30

Найдено, С 70,60; Н 8,46; N 10,58.

П р и м е р 18. Получение (+)(2aS, 4R)-6-(3-пиридил)-4-(ди-н-пропиламино)-1,2,2a,3,4,5-гексагидробенз-(cd) -индола.

Соединение, указанное в названии примера, получали по существу согласно процедуре, изложенной в примере 13 выше, используя 1,50 г (3,07 ммоль) (-)(2aR, 4S)-1-бензил-6-иодо-4-(ди-н-пропиламино)-1,2,2a,3,4,5-гексагидробенз-(cd)-индола, 250 мг хлористого бис-(трифенилфосфин)-палладий (II) и 1,24 г (3,38 ммоль) 3-(трибутилстаннил)-пирридина для получения 475 мг целевого соединения в виде бледно-желтого масла. Дигидрохлорид целевого соединения получали растворением масла в диэтиловом эфире и затем добавлением по каплям раствора хлористоводородной кислоты в метаноле. После добавления избытка хлористоводородной кислоты смесь концентрировали в вакууме до получения бледно-желтой пены. Масс-спектр: m/e 336,24 (FD).

Элементный анализ для $C_{22}H_{29}N_32HCl$.

Вычислено, С 64,70; Н 7,65; N 10,29;

Найдено, С 65,84; Н 7,55; N 9,76.

П р и м е р 19. Получение (-)(2aR, 4S)-6-(2-оксазолил)-4-(ди-н-пропиламино)-1,2,2a,3,4,5-гексагидробенз-(cd) -индола

А. 2-Трибутилстаннилоксазол.

Раствор 1,0 г (14,5 ммоль) оксазола в 25 мл тетрагидрофурана при -78°С обрабатывали 10,2 мл (14,6 ммоль) 1,43 М бутиллития в гексане. После перемешивания в течение 30 мин добавляли 3,93 мл (14,5 ммоль) хлористого трибутилолова и раствор нагревали до комнатной температуры. Перемешивание продолжали еще один час, после чего большую часть растворителя выпаривали в вакууме. Полученный остаток растворяли в 50 мл гексана и полученный осадок отделяли фильтрацией через фильтрующий элемент. Выпаривание растворителя из фильтрата давало 5,13 г бесцветного масла, которое было идентифицировано методом ядерного магнитного резонанса как 2-станнилпропизводное, плюс небольшое количество тетрабутилстаннина.

В. (-)(2aR, 4S)-1-бензоил-6-(2-оксазолил)-4-(ди-н-пропил амино)- 1,2,2a, 3,4,5-гексагидробенз (cd)-индол.

Раствор 5,0 г (13,8 ммоль) неочищенного

RU 2059621 C1

RU 2059621 C1

2-трибутилстаннилоксазола, полученного выше, и 6,8 г (13,9 ммоль) (+)(2aS, 4R)-1-бензоил-6-иодо-4-(ди-н-пропиламино)-1, 2,2a, 3,4,5- гексагидробенз-(cd)-индола в 100 мл толуола обрабатывали 0,7 г (0,6 ммоль) тетракис-(трифенилфосфин)-палладия, затем нагревали с обратным холодильником в атмосфере азота 20 часов. После охлаждения реакционную смесь промывали насыщенным раствором хлористого натрия и затем сушили над сульфатом натрия. Концентрированием в вакууме получали вязкое масло, которое хроматографировали на колонке силикагеля, используя градиент растворителя, возрастающий от толуола до смеси толуолэтилацетат в отношении 1:1. Продукт из колонки растворяли в 1 М хлористоводородной кислоты. Этот раствор промывали затем эфиром, подщелачивали 5 М гидроокиси натрия и экстрагировали дихлорметаном. Концентрированием экстракта в вакууме получали около 4,0 г коричневого масла. Если это масло растворяли в пентане, то отделялось небольшое количество красно-коричневой смолы, оставляя прозрачный желтый раствор. Смолу выделяли и пентан выпаривали для получения остатка. Остаток кристаллизовали растворением в небольшом количестве дихлорметана и медленно добавляя изооктан. Кристалл (-)(2aR, 4S) 1-бензоил-6-(2-оксазолил)-4-(ди-н-пропиламино)-1,2,2a, 3,4,5-гексагидробенз-(cd)-индола, полученные за четыре операции сбора, весили 2,63 г. Температура плавления 103-104 °C.

C. (-)(2aR, 4S)-6-(2-оксазолил)-4-(ди-н-пропиламино)-1,2, 2a, 3,4,5- гексагидробенз-(cd)-индол.

Раствор 1,0 г (2,33 ммоль) полученного выше бензоильного соединения в 25 мл тетрагирофурана перемешивали при -78°C, добавляя при этом 3,0 мл (4,29 ммоль) 1,43 М бутиллития в гексане. Полученный раствор нагревали до 0°C, затем выливали в воду и экстрагировали дихлорметаном. Затем дихлорметановый экстракт в свою очередь экстрагировали 1 М хлористоводородной кислоты. Полученный водный экстракт подщелачивают 1 М гидроокиси натрия и в свою очередь экстрагировали дихлорметаном. После просушивания над сульфатом натрия экстракт концентрировали в вакууме и получали целевое соединение в виде вязкого масла. Масс-спектр: m/e 326 (FD). (α)D-60° (метанол).

Элементный анализ для $C_{20}H_{27}N_3O$

Вычислено, C 73,81; H 8,36; N 12,91

Найдено, C 73,37; H 8,26; N 12,09

П р и м е р 20. Получение (-)(2aR, 4S)-6-(5-изоксазолил)-4-[ди-(циклопропилметил)-амино]-1,2,2a,3,4,5-гексагидробенз-(cd)-индола

К раствору (-)(2aR, 4S)-6-ацетил-4-[ди-(циклопропилметил)амино] 1,2,2a, 3,4,5-гексагидробенз-(cd)-индола (2,5 г, 7,7 ммоль) и триэтиламина (1,1 мл, 8 ммоль) в 90 мл дихлорметана по каплям добавляли раствор 2,2,2-трихлорэтилового эфира хлормуравьиной кислоты (1,7 г, 8 ммоль) в 10 мл дихлорметана. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре один час и затем экстрагировали водой и 1 н. хлористоводородной кислотой. Органический раствор промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, насыщенным раствором хлористого натрия, сушили над сульфатом магния, затем концентрировали досуха в вакууме и получали 3,1 г 1-карбамилиндолина.

Раствор 1-карбамилиндолина (3,1 г, 6,2 ммоль) и трис-(ди-метиламино)-метана (5 мл) в 100 мл толуола перемешивали при нагревании с обратным холодильником 16 ч. Через 16 ч реакционную смесь концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток растворяли в 50 мл уксусной кислоты и добавляли 2,0 г (29 ммоль) раствора гидрохлорида гидроксиламина. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 16 ч и затем концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток суспендировали в воде и для подщелачивания смеси добавляли концентрированный раствор гидроокиси аммония. Основную смесь затем экстрагировали дихлорметаном и полученный экстракт промывали насыщенным раствором хлористого натрия, сушили над сульфатом магния и затем концентрировали в вакууме, получая 2,1 г масла. Это масло хроматографировали (испарительная колонка, силикагель, этилацетат) и получали 1,7 г защищенного (-)(2a, R, 4S)-6-изоксазолиндола.

Упомянутое выше соединение (1,7 г, 3,2 ммоль) растворяли в 30 мл уксусной кислоты и одной порцией добавляли 1,5 г цинковой пыли. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 4 ч и затем фильтровали через слой цеолита. Полученный при этом фильтрат концентрировали затем в вакууме досуха. Полученный остаток суспендировали в насыщенном растворе бикарбоната натрия, который экстрагировали дихлорметаном. Затем органический экстракт промывали насыщенным раствором хлористого натрия, сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме до масла. Это масло хроматографировали (испарительная колонка, силикагель, этилацетат) и получали 660 мг указанного в названии примера соединения.

П р и м е р 21. Получения (+)(4S)-6-(3-изоксазолил)-4-ди-н-пропиламино) -1,3,4,5-тетрагидробенз- (cd)-индола.

Смесь (+)-6-(3-изоксазолил)-4-(ди-н-пропиламино)-1, 2,2a, 3,4,5- гексагидробенз-(cd)-индола (180 мг, 0,5 ммоль) и 1,0 г двуокиси марганца в 40 мл дихлорметана обрабатывали ультразвуком при 50-55 КГц 2 ч. В это время реакционную смесь нагревали с обратным холодильником. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали досуха в вакууме. Остаток хроматографировали (испарительная колонка, силикагель, этилацетат) и получали 50 мг изоксазолиндольного соединения в виде масла.

П р и м е р 22. Получение (-)(4R)-6-(3-изоксазолил)-4-(ди-н-пропиламино)-1,3,4,5-тетрагидробенз- (cd)-индола

Смесь (-)(2aR, 4S)-6-(3-изоксазолил)-4-(ди-н-пропиламино)-1, 2,2a, 3,4,5-гексагидробенз- (cd)-индола (400 мг, 1,2 ммоль) и 1,0 г двуокиси марганца в

RU 2059621 C1

RU 2059621 C1

100 мл дихлорметана обрабатывали ультразвуком при частоте 50-55 КГц 4 ч. Реакционную смесь в это время нагревали с обратным холодильником. Через 4 ч реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали в вакууме досуха. Полученный остаток хроматографировали (испарительная хроматография, силикагель, этилацетат) и получали 55 мг целевого соединения в виде масла. Масс-спектр: m/e 323 (FD).

Спектр ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 0,90 (т, 6Н), 1,2-1,6 (м, 5Н), 2,2-3,6 (м, 8Н), 6,6 (с, 1Н), 6,9 (с, 1Н), 7,2 (д, 1Н), 7,4 (д, 1Н), 8,0 (широкий синглет, 1Н), 8,4 (с, 1Н).

П р и м е р 23. Получение (-)(4R)-6-(5-изоксазолил)-4-(ди-н-пропиламино)1,3,4,5-тетрагидробенз- (cd)-индола

Смесь (-)(2aR, 4S)-6-(5-изоксазолил)-4-(ди-н-пропиламино)-1, 2,2a, 3,4,5-гексагидробенз- (cd)-индола (253 мг, 0,8 миллимоля) и 1,0 г двуокиси марганца в 100 мл дихлорметана обрабатывали ультразвуком с частотой 50-55 КГц в течение 4 ч. Реакционную смесь в этом время нагревали с обратным холодильником. Через 4 ч реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток хроматографировали (испарительная колонка, силикагель, этилацетат) и получали 130 мг целевого соединения. Перекристаллизацией из гексана получали 60 мг очищенного целевого продукта. Т.пл. 126-127°С.

Масс-спектр: m/e 323 (FD).

Элементный анализ для $C_{20}H_{25}N_3O$.

Вычислено, С 74,27; Н 7,79; N 12,99

Найдено, С 74,44; Н 7,71; N 12,78.

П р и м е р 24. Получение (-)(4R)-6-(5-изоксазолил)-4-[ди-(циклопропилметил)амино]-1,3,4,5-тетрагидро бенз-(cd)-индола.

Смесь (-)(2aR, 4S)-6-(5-изоксазолил)-4-[ди-(циклопропилмети л)-амино]-1,2,2a,3,4,5-гексагидробенз-(cd)-индол а (660 мг, 1,9 ммоль) и 3,0 г двуокиси марганца в 100 мл дихлорметана обрабатывали звуком с частотой 50-55 КГц в течение 4 ч. В этом время реакционную смесь нагревали с обратным холодильником. Через 4 ч реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток хроматографировали (испарительная колонка, силикагель, этилацетат) и получали 300 мг целевого соединения. Перекристаллизация из гексана давала 125 мг очищенного продукта. Т.пл. 146-147°С. Масс-спектр: m/e 347 (FD).

Элементный анализ для $C_{22}H_{25}N_3O$

Вычислено, С 76,05; Н 7,25; N 12,09

Найдено, С 76,09; Н 7,37; N 12,10.

П р и м е р 25. Получение (-)(4R)-6-(3-пиразил)-4-[ди-(циклопропилметил)-амино]-1,3,4,5- тетрагидробенз-(cd)-индола.

Раствор (-)(4R)-6-ацетил-4-[ди-(циклопропилметил)-ам ино] -1,3,4,5- тетрагидробенз-(cd)-индола (0,5 г, 1,6 ммоль) и 2 мл трис-(диметиламино)-метана в 100 мл толуола нагревали с обратным холодильником 16 ч. Через 16 ч реакционный раствор концентрировали досуха в вакууме и полученный остаток растворяли в 100 мл этанола. К этаноловому раствору добавляли 2 мл 85%-ного раствора гидразина и полученную реакционную смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником два часа. Через 2 ч. реакционный раствор снова концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток растворяли затем в 50 мл 1 н.хлористоводородной кислоты и кислый раствор экстрагировали этилацетатом. После экстрагирования этилацетатом кислый раствор затем подщелачивали добавлением избытка концентрированного раствора гидроокиси натрия. Щелочную смесь затем экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт промывали насыщенным раствором хлористого натрия, сушили над сульфатом магния, концентрировали досуха в вакууме и получали 500 мг масла. Это масло очищали хроматографией (силикагель, испарительная колонка,этилацетат) и получали 400 мг целевого соединения, указанного в названии примера, в виде масла. Масс-спектр: m/e 346 (FD).

Спектр ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 0,1 (шир. с, 4Н), 0,5 (м, 4Н), 0,95 (м, 2Н), 1,3 (дд, 1Н), 2,6-3,8 (м, 9Н), 6,4 (с, 1Н), 6,9 (с, 1Н), 7,2 (д, 1Н), 7,3 (д, 1Н), 7,6 (с, 1Н), 8,2 (шир.с, 1Н).

П р и м е р 26. Получение (-)(4R)-6-(3-пиразил)-4-(ди-н-пропиламино)-1, 2,2a,3,4,5 -гексагидробенз- (cd)-индола.

Раствор (-)(4R)-6-ацетил-4-(ди-н-пропиламино)-1,3,4,5 -тетрагидробенз-(cd)- индола (0,4 г, 1,3 ммоль) и 2 мл трис-(диметиламино)-метана в 100 мл толуола нагревали с обратным холодильником 16 ч. После этого времени реакционный раствор концентрировали досуха в вакууме и полученный остаток растворяли в 100 мл этанола. К этаноловому раствору добавляли 2 мл 85%-ного раствора гидразина и полученную реакционную смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником два часа. Через два часа реакционный раствор концентрировали досуха в вакууме и полученный остаток растворяли в 50 мл 1 н. хлористоводородной кислоты. Кислотный раствор экстрагировали этилацетатом и затем подщелачивали добавлением избытка концентрированного раствора гидроокиси аммония. Основную смесь затем экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт промывали насыщенным раствором хлористого натрия, сушили над сульфатом магния и затем концентрировали в вакууме до получения масла. Это масло очищали хроматограграфией (силикагель, испарительная колонка, этилацетат) и получали 400 мг соединения, указанного в названии примера, в виде масла. Масс-спектр: m/e 322 (FD).

Спектр ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 1,5 (м, 4Н), 2,4-2,6 (м, 4Н), 2,8 (дд, 1Н), 3,0 (м, 2Н), 3,1-3,3 (м, 2Н), 6,5 (с, 1Н), 6,9 (с, 1Н), 7,1 (д, 1Н), 7,3 (шир. с, 1Н), 7,7 (д, 1Н), 8,1 (широкий синглет, 1Н).

П р и м е р 27. Получение (-)(4R)-6-(3-фенилоксадиазол-5-ил-(дипропиламино)-1,3,4,5-тетрагидробенз-(cd)-индола.

Двуокись магния (200 мг) добавляли к раствору (-)(2aR, 4S)-6-(3-

RU 2059621 C1

RU 2059621 C1

фенилоксадиазол-5-ил)-4-(ди-н-пропиламино) -1,2,2а, 3,4,5-гексагидробенз- (cd)-индола (40 мг, 0,10 ммоль) в 15 мл гексана. Полученную смесь затем обрабатывали ультразвуком с частотой 50-55 КГц, поддерживая температуру реакционного раствора в интервале 25-35°С в течение 135 мин. По истечении этого времени реакционную смесь фильтровали через целит и выделенное твердое вещество последовательно промывали гексаном и дихлорметаном. Фильтрат объединяли с органическими промывочными жидкостями и полученный раствор последовательно промывали водой и насыщенным раствором хлористого натрия, сушили над сульфатом натрия, затем концентрировали в вакууме и получали 30 мг оранжевой пленки. Эту пленку очищали испарительной хроматографией (смесь эфиргексана и гидроокись аммония в отношении 2:3) и получали 70 мг целевого соединения. Этот продукт очищали перекристаллизацией из смеси дихлорметан-гексан и получали 50 мг целевого соединения в виде светло-зеленого твердого вещества. Т.пл. 154-155°С.

Элементный анализ для $C_{25}H_{28}N_4O \cdot 0{,}25H_2O$

Вычислено, С 74,14; Н 7,09; N 13,83

Найдено, С 74,21; Н 7,01; N 13,58.

Пример 28. Получение (-)(4R)-6-(2-оксазолил)-4-(ди-н-пропиламино)-1,3,4,5-тетрагидробенз- (cd)-индола.

Смесь (-)(2aR, 4S)-6-(2-оксазолил-4-(ди-н-пропиламино)-1,2,2 а,3,4,5-гексагидробенз-(cd)- индола (650 мг, 2,0 ммоль) и 2,5 г двуокиси марганца в 30 мл дихлорметана обрабатывали ультразвуком при 50-53 КГц в течение 5 ч. Через 5 ч реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток хроматографировали (испарительная колонка, силикагель, смесь этилацетат-толуол в отношении 1:9) и получали твердое вещество, которое после кристаллизации из изооктана давало 240 мг соединения, указанного в названии примера. Т.пл. 73-74 °С.

Масс-спектр: m/e 324 (FD): $(\alpha)_D$ -60° (метанол).

Элементный анализ для $C_{20}H_{25}N_3O$

Вычислено, С 74,27; Н 7,79; N 12,99.

Найдено, С 73,97; Н 7,84; N 12,90

Было установлено, что соединение формулы I согласно изобретению имеют избирательное средство к рецепторам 5-окситриптамина в головном мозге при гораздо меньшем сродстве к другим рецепторам. Благодаря своей способности избирательно связывать рецепторы 5-окситриптамина, соединения формулы I полезны при лечении болезненных состояний, которые требуют изменения функции рецепторов 5-окситриптамина, в особенности 5-OT_{1A} и/или 5-$OT_{1Д}$, но не вызывая побочных эффектов, которые могут быть связаны с менее избирательными соединениями. Эти изменения могут включать репродукцию (агонист) или ингибирование (антагонист) функции серотонина. Эти болезненные состояния включают боязнь, депрессию, секрецию желудочных кислот, гипертонию, тошноту, расстройство половой функции, предродовые расстройства, старческое слабоумие, мигрень, расстройства пищеварения, такие как расстройство аппетита, алкоголизм, и курение. Приведенные выше состояния лечат фармацевтически эффективным количеством соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

Термин "фармацевтически эффективное количество", использованный в описании, представляет количество соединения согласно изобретению, которое способно ослабить неблагоприятные симптомы конкретного заболевания. Конкретная доза вводимого соединения согласно изобретению, разумеется, будет определена, исходя из конкретных обстоятельств, окружающих заболевание, включая подлежащее введению соединение, путь введения. Конкретное состояние, подлежащее лечению и аналогичные соображения. Соединения могут быть введены различными путями, включая пероральный, ректальный, чрезкожный, подкожный, внутривенный, внутримышечный или введение через нос. Типичная однократная доза профилактического лечения, однако, будет содержать от 0,01 до 50 мг/кг активного соединения согласно изобретению при пероральном пути введения. Предпочтительные пероральные дозы будут содержать 0,01-3,0 мг/кг, в идеале 0,01-0,1 мг/кг. Если настоящее соединение вводят перорально, то может возникнуть необходимость введения соединения более одного раза в день, например через каждые 8 ч. При четырехкратном введении с пищей доза может составлять от 10 мкг/кг до 300 мкг/кг, предпочтительно от 20 до 50 мкг/кг.

Следующие ниже эксперименты были проведены для демонстрации способности соединений формулы I связывать рецепторы 5-окситриптамина. Такие эксперименты показывают полезность соединений формулы I при лечении болезненных состояний (таких, как приведенные выше), которые требуют изменения функции рецепторов 5-окситриптамина.

Сродство некоторых соединений формулы I с центральными рецепторами 5-OT_{1A} определяли, используя модификацию теста на связывание, описанного Тейлором и соавторами в J.Pharmacol Exp.Ther. 236, 118-125 (1986). Мембраны для проведения теста на связывание получали от самцов крыс линии Sprague-Dawley (150-250 г). Животных умерщвляли обезглавливанием и головной мозг быстро иссекали и охлаждали для гиппокампов. Мембраны из гиппокампа либо готовили в тот же день, или гиппокамп хранили замороженным (-70°С) до дня приготовления. Мембраны получали гомогенизацией ткани в 40 объемах охлажденного льдом трис-HCl-буфера (50 мМ, pH 7,4 при 22° С), используя гомогенизатор Techmar Tissunizer (65 тактов за 15 с) и гомогенат центрифугировали при 39800xg в течение 10 мин. Полученный осадок затем суспендировали в таком же буфере и процесс центрифугирования и ресуспендирования повторения дополнительно три раза для отмывания мембран. Между второй и третьей промывками ресуспендированные мембраны инкубировали 10 мин при 37°С, чтобы облегчить удаление эндогенных лигандов.

RU 2059621 C1

RU 2059621 C1

Конечный осадок суспендировали в 67 миллимолях трис-HCl, pH 7,4 до концентрации 2 мг веса сырой первоначальной ткани в 200 мкл. Этот гомогенат хранили замороженным (-70°C) до дня проведения теста на связывание. Каждая пробирка для теста на связывание имела конечный объем 800 мкл и содержала следующее: трис-HCl-буфер (50 ммоль), паргилин (10 мк моллей), $CaCl_2$ (3 ммоль), меченый тритием 8-OH-ДРАТ (1,0 наномоль), соответствующие разбавления интересующих лекарственных средств и эквивалент ресуспензии мембран двум мг веса первоначальной сырой ткани до конечного pH 7,4. Экспериментальные пробирки инокулировали в течение 10 мин при 37°C и содержимое пробирок быстро фильтровали через GF/B фильтры (предварительно обработанные 0,5%-ным полиэтиленимином) с последующими четырехкратными промывками по 1 мл охлажденного льдом буфера. Радиоактивность, уловленную фильтрами, количественно оценивали методом жидкостной сцинтилляционной спектрометрии и специфическое связывание меченого тритием 8-OH-ДРАТ локализациями 5-OT_{1A} определяли как разницу между меченым тритием 8-OH-ДРАТ, связанным в присутствии и в отсутствии 10 микромолей 5-окситрипамина.

Результаты оценки различных соединений формулы I в системе испытаний, описанной выше, представлены в табл.1 ниже. В табл.1 первая колонка представляет номер примера получения оцениваемого соединения, тогда как вторая колонка показывает количество испытываемого соединения (выращенное в наномолярной концентрации), требуемое для игибирования связывания меченого тритием 8-OH-ДРАТ на 50% (показано как ингибирующая концентрация $ИК_{50}$).

Сродство некоторых соединений формулы I к локализациям связывания 5-$OT_{1Д}$ мозга определяли, используя модифицированный тест на связывание, описанный Heuring и Peroutka, J.Neurosci 7, 894 (1987). Мозги теленка получали, иссекали хвостатое ядро и замораживали при -70°C до того времени, когда мембраны будут готовить к экспериментам на связывание. В это время ткани гомогенизировали в 40 объемах охлажденного льдом трис-HCl-буфера (50 ммоль, pH 7,4 при 22°C) на гомогенизаторе Techmar Tissumizzer (65 проходов за 15 с) и гомогенат центрифурировали при 39800xg в течение 10 мин. Полученный остаток затем повторно суспендировали в том же буфере и центрифугирование и ресуспендирование дополнительно три раза, чтобы промыть мембраны. Между второй и третьей промывками ресуспендированные мембраны инкубировали в течение 10 мин при 37°C для облегчения удаления эндогенного 5-окситриптамина. Конечный остаток ресуспендировали в трис-буфере до концентрации 25 мг веса первоначальной сырой ткани в 1,0 мл для использования в тесте на связывание. Каждая пробирка для проведения теста на связывание имела конечный объем 800 микролитров и содержала следующее: трис-HCl (50 ммоль), паргилин (10 мкмоль), аскорбат (5,7 ммоль), $CaCl_2$ (3 ммоля), 8-OH-ДРАТ (100 нмоль для маскировки 5-OT_{1A}-рецепторов), мезулергин (100 нмоль для маскировки рецепторов 5-OT_{1C}), меченый тритием 5-окситриптамин (1,7-1,9 нмоль),соответствующие разбавления интересующих лекарственных средств и эквивалент ресуспензии мембран пяти мг первоначального веса сырой ткани до конечного pH 7,4. Экспериментальные пробирки инкулировали 10 мин при 37°C и затем их содержимое быстро фильтровали через СГ/В фильтры (предварительно обработанные 0,5%-ным полиэтиленимином), с последующими четырьмя промывками охлажденным льдом буфером по 1 мл каждая. Радиоактивность, уловленную на фильтрах, количественно оценивали методом жидкостной сцинтилляционной спектрометрии и специфическое связывание меченного тритием 5-окситриптамина с локализациями 5-OT1Д определяли как разницу между меченым тритием 5-окситриптамином, связанным в присутствии и в отсутствии 10 мкмоль 5-окситриптамина.

Результаты оценки различных соединений формулы I в описанной выше системе испытаний представлены в табл.2. В таблице 2 первая колонка представляет номер примера получения оцениваемого соединения, тогда как вторая колонка показывает количество испытываемого соединения (выраженное в наномолярной концентрации), требующее для ингибирования связывания меченного тритием 5-окситриптамина на 50% (показано как ингибирующая концентрация $ИК_{50}$).

Соединения согласно изобретению предпочтительно готовят в лекарственных формах перед введением. Поэтому еще одним осуществлением настоящего изобретения является фармацевтическая лекарственная форма, содержащая соединение согласно изобретению и фармацевтически приемлемый носитель.

Настоящие фармацевтические композиции получают известными методами с использованием широко известных и легко доступных ингредиентов. При приготовлении лекарственных форм согласно настоящему изобретению активный ингредиент обычно смешивают с носителем, разбавляют носителем или включают в носитель, служащий и как наполнитель, который может быть в форме капсулы, саше, бумаги или другого контейнера. Если наполнитель служит в качестве разбавителя, то он может быть твердым, полутвердым или жидким материалом, который служит как носитель, наполнитель или среда для активного ингредиента. Таким образом, композиции могут быть в форме таблеток, пилюль, порошков, облаток, саше, капсул, эликсиров, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (как твердых веществ или в жидкой среде), мазей, содержащих например, до 10 весовых процентов активнго соединения, мягких и твердых желатиновых капсул, суппозиториев, стерильных растворов для инъекций и стерильных упакованных порошков.

Некоторые примеры подходящих носителей включают лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбит, маннит, крахмал, аравийскую камедь, фосфат кальция, алгинаты, трагакант, желатин, силикат кальция, микрокристаллическую целлюлозу,

RU 2059621 C1

RU 2059621 C1

поливинлпирролидон, целлюлозу, воду, сироп и метилцеллюлозу. Лекарственные формы могут дополнительно включать смазки, такие как тальк, стеарат магния и минеральное масло, смачиватели, эмульгаторы и диспергаторы, консерванты, такие как метил- и пропилоксибензоаты, сладости и ароматические средства. Композиции согласно изобретению могут быть приготовлены в лекарственных формах, обеспечивающих быстрое, умеренное или замедленное высвобождение активного ингредиента после введения пациенту, используя процессы, широко известные в данной области.

Композиции в лекарственных формах готовят предпочтительно в стандартной дозированной форме, каждая доза содержит от 0,5 до 50 мг, более обычно от 1,0 до 10 мг активного ингредиента. Термин "стандартная дозированная форма" относится к физически дискретным единицам, пригодным для унифицированного дозирования человеку и другим млекопитающим, каждая единица содержит заранее заданное количество активного материала, рассчитанное на получение желаемого терапевтического действия в сочетании с подходящим фармацевтическим наполнителем.

Лекарственная форма 1.

Твердые желатиновые капсулы получали, используя следующие ингредиенты, мг/капсула:

(+)-6-(3-изоксазолил)-4-
(ди-н-пропиламино)
-1,3,4,5-тетрагидробенз- (cd)-индол 25 Крахмал сушеный 425 Стеарат магния 10 Всего 460 мг

Перечисленные выше ингредиенты смешивали и смесью наполняли твердые желатиновые капсулы по 460 мг в каждую.

Лекарственная форма 2.

Композицию в форме таблеток готовили, используя следующие ниже ингредиенты, мг/табл.

(+)-6-[3-(5-аминотиазолил)]
-4-(ди-н-пропиламино)-
1,3,4,5- тетрагидробенз- (cd)-индол 25
Целлюлоза микрокристал- лическая 625 Двуокись кремния коллоидная 10 Стеариновая кислота 5

Компоненты смешивали и прессовали в форме таблеток массой 665 мг каждая.

Лекарственная форма 3.

Композицию для ингаляции в форме сухого порошка готовили с содержанием следующих компонентов, мас.

(±)-6-(5-изоксазолил)-
4-(ди-н-пропиламино)-
1,3,4,5-тетрагидробенз- (cd)-индол 5 Лактоза 95

Активное соединение смешивали с лактозой и смесь добавляли в устройство для ингаляции в форме сухого порошка.

Лекарственная форма 4.

Таблетки, содержащие 60 мг активного ингредиента каждая, готовили следующим образом, мг:

(+)-6-(2-пиразолил)-4-
(ди-н-пропиламино)-
1,3,4,5-тетрагидробенз- (cd)-индол 60 Крахмал 45
Целлюлоза микрокристал- лическая 35
Поливинилпирролидон (как 10%-ный раствор в воде) 4 Натрийкарбоксиметилкрахмал 4,5 Стеарат магния 0,5 Тальк 1,0 Всего 150

Активный ингредиент, крахмал и целлюлозу пропускали через сито N 20 меш США и тщательно смешивали. Раствор поливинилпирролидона смешивали с полученным порошком, которые затем пропускали через сито N 4 меш США. Полученные таким образом гранулы сушили при 50-60°С и пропускали через сито N 16 меш США. Натриевую соль карбоксиметилкрахмала, стеарат магния и тальк, предварительно пропущенные через сито N 30 меш США, добавляли затем к гранулам, которые, после смешивания прессовали на таблеточной машине и получали таблетки, весившие 150 мг каждая.

Лекарственная форма 5.

Капсулы, содержащие 20 мг медикамента кальция, готовили следующим образом, мг:

(±)-6-(5-оксазиазолил)-
4-(ди-н-метиламино)-
1,3,4,5-тетрагидробенз- (cd)-индол 20 Крахмал 169 Стеарат магния 1,0 Всего 190

Активный ингредиент, целлюлозу, крахмал, и стеарат магния смешивали, пропускали через сито N 20 меш США и смесью заполняли твердые желатиновые капсулы по 190 мг в каждую.

Лекарственная форма 6.

Суппозитории, содержащие 225 мг активного ингредиента каждый, готовили следующим образом, мг:

(+)-6-(4-пиридинил)-4- (ди-н-пропиламино)-
1,3,4,5-тетрагидробенз- (cd)-индол 225 Глицериды насыщенных жирных кислот до 2000

Активный ингредиент пропускали через сито N 60 меш США и суспендировали в глицеридах насыщенных жирных кислот, предварительно нагретых с использованием минимально необходимого количества тепла. Затем смесь выливали в форму для отливки суппозиториев с номинальной емкостью 2 г и давали время для охлаждения.

Лекарственная форма 7.

Суспензии, содержащие 50 мг лекарственного средства в 5 мл дозе, получали следующим образом, мг:

(±)-6-(2-типзолил)-4-(ди- -н-пропиламино)-
1,3,4,5-тетрагидробенз- (cd)-индол 50 Ксантановаая камедь 4 Натриевая соль карбоксил- метилцеллюлозы 50 Сахароза 1,75 Бензоат натрия 10 Ароматическое средство По желанию Краситель По желанию Очищенная вода до 5 мл

Медикамент, сахарозу и ксантановую камедь смешивали, пропускали через сито N 10 меш США и затем смешивали с предварительно приготовленным раствором натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы в воде. Бензоат натрия, ароматические и красящие вещества разбавляли небольшим количеством воды и при помешивании добавляли к полученной выше смеси. Затем добавляли достаточное количество воды до получения требуемого объема.

Лекарственная форма 8.

Капсулы, содержащие 50 мг медикамента, готовили следующим образом, мг:

(+)-6-(5-изоксазолил)-4- (ди-метиламино)-
1,3,4,5-тетрагидробенз- (cd)-индол 50 Крахмал 507 Стеарат магния 3 Всего 560

Активный ингредиент, целлюлозу, крахмал

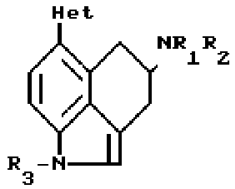
RU 2059621 C1

RU 2059621 C1

и стеарат магния смешивали, пропускали через сито N 20 меш США и смесью заполняли твердые желатиновые капсулы.

Формула изобретения:

1. 6-Гетероциклические 4-амино-1,3,4,5-тетрагидробенз(cd)индолы общей формулы



где R_1 -C_1-C_4-алкил или циклопропилметил;

R_2 C_1-C_4-алкил или циклопропилметил;

R_3 водород или аминозащитная группа, такая, как бензоил;

Het ароматическое пяти- или шестичленное гетероциклическое кольцо, имеющее от одного до трех гетероатомов, одинаковых или различных, выбранных из группы, включающей атомы серы, кислорода и азота, при условии, что шестичленное гетероциклическое кольцо может содержать только углерод и азот и что пятичленное кольцо содержит не более одного атома кислорода или одного атома серы, но не оба кислорода и серу, в виде рацемата или стереоизомеров или их фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1, отличающееся тем, что Het представляет собой изоксазол, пиразол, пиридин, тиазол, фуран, тиофен, оксадиазол или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по п. 1 или 2, отличающееся тем, что R_1 и R_2 независимо друг от друга являются C_1 C_3-алкилом, или его фармацевтически приемлемая соль.

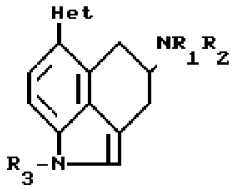
4. Соединение по одному из пп.1-3, отличающееся тем, что R_3 представляет собой водород или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Относительно чистый стереоизомер соединения по любому из пп.1-5 или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что оно выбрано из группы, включающей (+)(4S)-6-(3-изоксазолил)-4-(ди-н-пропиламино) -1,3,4,5,-тетрагидробенз-(cd)-индол, (-) (4R)-6-(5-изоксазолил)-4-(ди-н-пропиламино)-1 ,3,4,5-тетрагидробенз- (cd)-индол, (+)-6-(3-пиразолил)-4-(ди-н-пропиламино) -1,3,4,5-тетрагидробенз-(cd)-индол, (-)(4R)-6-(4-диметиламино (-1,3,4,5-тетрагидробенз-(cd)-индол, (-) (4R)-6-(4-пиридинил)-4-(ди-н-пропиламино) -1,3,4,5-тетрагидробенз-(cd)-индол, (+)-6-(2-пиридинил)-4-(ди-н-пропиламино)-1,3, 4,5- тетрагидробенз-(cd)-индол, (-)(4R)-6-(2-тиазолил)-4-(ди-н-пропиламино)-1,3,4,5-тетрагидробенз-(cd)-инд ол, (-) (4R)-6-(5-тиазолил)-4-(ди-н-пропиламино)-1,3, 4,5-тетрагидробенз -(cd)-индол, (-)(4R)-6-(2-оксадиазолил)-4-(ди-н-пропиламино)-1,3,4,5-тетрагидробенз-(cd)-инд ол, (-) (4R)-6-(5-изоксазолил)-4-(ди-(циклопропилмет ил)-амино)-1,3,4,5-тетрагидробенз-(cd)-индол, (-) (4R)-6-(3-изоксазолил)-4-(ди-н-пропиламино)-1,3,4,5-тетрагидробенз-(cd)-индол, (-) (4R)-6-(3-пиразолил)-4-(ди-(циклопропилмети л)-амино)-1,3,4,5-тетрагидробенз-(cd)-индол, (-)(4R)-6-(3-пиразолил)-4-(ди-н-пропиламино)-1,3,4,5-терагидробенз-(cd)-индол, (-) (4R)-6-(3-фенилоксадиазол-5-ил)-4-(ди-н-пропиламино-1,3,4,5-тетрагидробенз-(cd)-индол, (-) (4R)-6-(2-оксазолил)-4-(ди-н-пропиламино)-1,3,4,5-тетрагидробенз-(cd)-индол, или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Соединение по любому из пп.1-6, обладающее свойством модифицировать функцию серотонина.

8. Способ получения соединения общей формулы



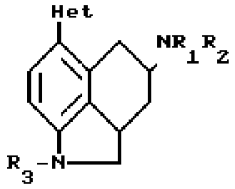
где R_1 C_1 C_4-алкил или циклопропилметил;

R_2 водород, C_1 C_4-алкил или циклопропилметил;

R_3 водород или аминозащитная группа;

Het ароматическое 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, причем указанное кольцо имеет от одного до трех гетероатомов, одинаковых или различных, выбранных из группы, состоящей из серы, кислорода и азота, при условии, что 6-членное гетероциклическое кольцо может содержать только углерод и азот и что 5-членное кольцо содержит не более одного атома кислорода или одного атома серы, но не оба кислород и сера,

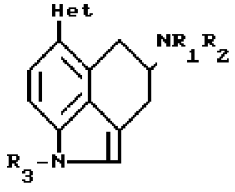
или его фармацевтически приемлемой соли, отличающийся тем, что окисляют соединение общей формулы



где Het, R_1, R_2 и R_3 определены выше,

а затем необязательно образуют соль такого соединения с фармацевтически приемлемой органической или неорганической кислотой.

9. Способ получения соединения общей формулы



где R_1 C_1 C_4-алкил или циклопропилметил;

R_2 C_1 C_4-алкил или циклопропилметил;

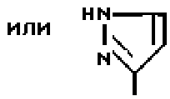
R_3 водород или аминозащитная группа;

Het гетероциклическое кольцо формулы

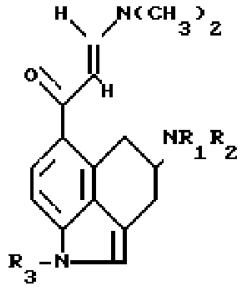


RU 2059621 C1

RU 2059621 C1

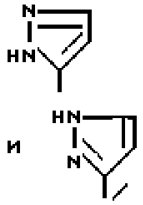


отличающийся тем, что осуществляют взаимодействие соединения общей формулы



где R_1, R_2 и R_3 определены выше,

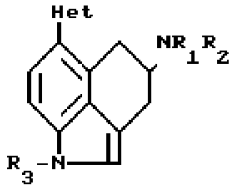
с гидразином для получения соединений, в которых Het представляет



и

и необязательно разделяют соединения друг от друга, и затем необязательно образуют соль таких соединений с фармацевтически приемлемой органической или неорганической кислотой.

10. Способ получения соединения общей формулы



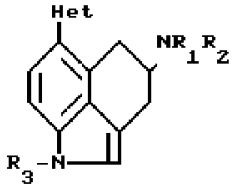
где R_1 C_1 C_4- алкил или циклопропилметил;

R_2 C_1 C_4-алкил или циклопропилметил;

R_3 водород;

Het ароматическое 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, причем указанное кольцо имеет от одного до трех гетероатомов, одинаковых или различных, выбранных из группы, состоящей из серы, кислорода и азота, при условии, что 6-членное гетероциклическое кольцо может содержать только углерод и азот, и что 5-членное кольцо содержит не более одного атома кислорода или одного атома серы, но не оба кислород или сера,

или его фармацевтически приемлемой соли, отличающийся тем, что удаляют защитную группу в соединении общей формулы



где Het, R_1 и R_2 определены выше;

R_3 аминозащитная группа,

и затем необязательно образуют соль такого соединения с фармацевтически приемлемой органической или неорганической кислотой.

RU 2059621 C1

RU 2059621 C1

Таблица 1

Номер примера	Связывание in vitro 5-OT_{1A} ($ИК_{50}$), нМ
21	0,61
23	0,10
27	7,1

Таблица 2

Номер примера	Связывание in vitro 5-OT_{1A} ($ИК_{50}$), нМ
21	18,60
23	46,36

RU 2059621 C1

RU 2059621 C1