

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **016592**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2012.06.29

(21) Номер заявки
200970849

(22) Дата подачи заявки
2008.03.13

(51) Int. Cl. **C07D 471/06** (2006.01)
C07D 487/06 (2006.01)
A61K 31/4745 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)

(54) ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ИЗОХИНОЛИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОЖИРЕНИЯ

(31) 0700611-7; 61/002,029

(32) 2007.03.13; 2007.11.05

(33) SE; US

(43) 2010.04.30

(86) PCT/EP2008/053002

(87) WO 2008/110598 2008.09.18

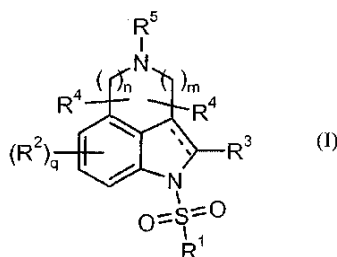
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
БИОВИТРУМ АБ (ПАБЛ) (SE)

(72) Изобретатель:
**Ангбрант Йохан, Брандт Петер,
Рингом Руне, Линдквист Бенгт (SE)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) US-A-6133287
US-A1-2003/229069
US-A-3833591
US-A-3950343
R.E. BOWMAN ET AL.: "1,3,4,5-Tetrahydrobenz[cd]indoles and Related Compounds", JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1, no. 15, 1972, pages 1926-1932, XP009101189, page 1928, compound 35
L. STREKOWSKI ET AL.: "Synthesis of Analogs of the Ergot Alkaloids", JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY, vol. 37, 2000, pages 1495-1499, XP009101190, page 1496, compounds 17-19
Y. YOKOYAMA ET AL.: "Optically Active Total Synthesis of Clavicipic Acid.", JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 60, 1995, pages 1486-1487, XP002483151, page 1487, compound 14

(57) Настоящее изобретение относится к новым соединениям формулы (I)



в которой значения R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 приведены в настоящем описании, фармацевтическим композициям, включающим указанные соединения, способам их получения, а также к применению соединений для приготовления лекарственного средства против заболеваний, связанных с 5-HT₆ рецептором.

B1**016592****016592****B1**

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к новым соединениям, к фармацевтическим композициям, включающим указанные соединения, а также к применению указанных соединений для получения лекарственного средства от заболеваний, связанных с 5-HT₆-рецептором.

Уровень техники

Ожирение представляет собой заболевание, характеризующееся увеличением содержания жира в организме, что приводит к избыточной массе тела, превышающей общепринятые нормы. Ожирение является основным заболеванием, связанным с нарушением питания в западных странах, и представляет главную угрозу здоровью во всех промышленно развитых странах. Данное заболевание приводит к повышенной смертности из-за повышения частоты возникновения таких заболеваний, как сердечно-сосудистые заболевания, нарушения пищеварения, заболевания органов дыхания, рак и диабет II типа. Поиск соединений, которые снижают массу тела, продолжался в течение многих десятилетий. Одно из направлений исследования было связано с активацией серотонинергических систем, либо путем прямой активации подтипов серотониновых рецепторов, либо путем ингибирования обратного захвата серотонина. Однако точный требуемый профиль подтипа рецептора пока не известен.

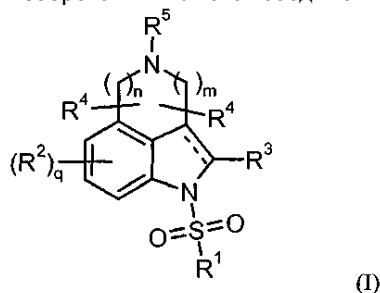
Серотонин (5-гидрокситриптамиин или 5-HT), ключевой нейромедиатор периферической и центральной нервной системы, модулирует широкий диапазон физиологических и патологических функций, включая страх, регуляцию сна, агрессию, питание и депрессию. Были идентифицированы и клонированы многочисленные подтипы серотонинового рецептора. Один из них, 5-HT₆-рецептор, был клонирован несколькими группами в 1993 (Ruat, M. et al. (1993) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 193: 268-276; Sebben, M. et al. (1994) *NeuroReport* 5: 2553-2557). Указанный рецептор положительно соединен с аденилатциклазой и обладает аффинностью к таким антидепрессантам, как клозапин. Сообщалось об эффекте антагониста 5-HT₆ и 5-HT₆-антисмысловых олигонуклеотидов, вызывающих уменьшение потребления пищи у крыс (Bentley, J.C. et al. (1999) *Br. J. Pharmacol. Suppl.* 126, P66; Bentley, J.C. et al. (1997) *J. Psychopharmacol. Suppl.* A64, 255; Woolley M.L. et al. (2001) *Neuropharmacology* 41: 210-219).

Соединения с повышенной аффинностью и селективностью к 5-HT₆-рецептору были идентифицированы, например, в WO 00/34242, а также в работе Isaac, M. et al. (2000) 6-Bicyclopiperazinyl-1-arylsulphonylindoles and 6-Bicyclopiperidinyl-1-arylsulphonylindoles derivatives as novel, potent and selective 5-HT₆ receptor antagonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 10: 1719-1721 (2000), *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 13: 3355-3359 (2003), *Expert Opinion Therapeutic Patents* 12(4) 513-527 (2002).

Описание изобретения

Неожиданно обнаружили, что соединения согласно настоящему изобретению обладают аффинностью к 5-HT₆-рецептору в наномолярном диапазоне. Соединения согласно настоящему изобретению, а также их фармацевтически приемлемые соли обладают антагонистической, агонистической и частичной агонистической активностью в отношении 5-HT₆-рецептора, предпочтительно антагонистической активностью, и могут найти применение в лечении или профилактике заболеваний, связанных с 5-HT₆-рецептором.

Одним из объектов настоящего изобретения является соединение формулы (I)



где $\text{---}\text{---}\text{---}$ обозначает двойную связь;

m и n, каждый независимо, выбраны из 1 и 2 при условии, что $m + n \leq 3$;

R¹ представляет собой группу, выбранную из фенила, пиридила, фуранила, тиенила, тиадиазолила, оксазолила, бензофуранила, бензотиенила, бензотиазолила, имидазолила, имидазотиазолила и дигидрофуранила, каждый из которых необязательно независимо замещен по одному или нескольким положениям заместителем, выбранным из следующих:

- (a) галоген,
- (b) C₁₋₄-алкил,
- (c) C₁₋₄-алкокси,
- (d) -CF₃ и
- (e) -CN;

q выбран из 0, 1 и 2;

каждый R² независимо выбран из следующих:

- (a) галоген,

- (b) C₁₋₄-алкил,
- (c) фтор-C₁₋₂-алкил,
- (d) C₁₋₂-алкокси,
- (e) фтор-C₁₋₂-алкокси,
- (f) гидрокси,
- (g) -OSO₂CF₃ и

(h) ацетил;

R³ представляет собой водород,

каждый R⁴ независимо выбран из следующих:

- (a) водород,
- (b) метил,
- (c) оксо и
- (d) гидрокси,

при условии, что когда R⁴ представляет собой оксо, то m или n равно 2, и R⁴ не присоединен к углероду в альфа-положении относительно атома азота в кольце;

R⁵ представляет собой группу, выбранную из следующих:

- (a) водород,
- (b) C₁₋₃-алкил,
- (c) -N(R⁶)₂-C₂₋₄-алкил,
- (d) имидазолилметил и
- (e) пирролидинилметил;

каждый R⁶ представляет собой группу, независимо выбранную из следующих:

- (a) водород и
- (b) метил,

а также его фармацевтически приемлемые соли.

Предпочтительные соединения формулы (I) включают такие соединения, в которых R¹ является группой, выбранной из:

- (a) фенила или
- (b) бензотиенила,

где фенил не замещен или независимо замещен по одному или двум положениям заместителем, выбранным из следующих:

- (a) трифторметил,
- (b) хлор,
- (c) метил и
- (d) метокси;

R³ и R⁴ обозначают водород;

R⁵ является группой, выбранной из следующих:

- (a) водород,
- (b) метил,
- (c) этил,
- (d) диметиламино,
- (e) имидазолилметил и
- (f) пирролидинилметил.

Особо предпочтительными соединениями формулы (I) являются следующие:

1-(фенилсульфонил)-1,3,4,5-тетрагидропирроло[4,3,2-de]изохинолин,
 4-метил-1-(фенилсульфонил)-1,3,4,5-тетрагидропирроло[4,3,2-de]изохинолин,
 4-(1H-имидазол-2-илметил)-1-(фенилсульфонил)-1,3,4,5-тетрагидропирроло[4,3,2-de]изохинолин,
 N,N-диметил-2-[1-(фенилсульфонил)-1,5-дигидропирроло[4,3,2-de]изохинолин-4(3H)-ил]этанамин,
 4-этил-1-(фенилсульфонил)-1,3,4,5-тетрагидропирроло[4,3,2-de]изохинолин,
 1-(фенилсульфонил)-4-(пирролидин-2-илметил)-1,3,4,5-тетрагидропирроло[4,3,2-de]изохинолин,
 1-(фенилсульфонил)-4-(пирролидин-3-илметил)-1,3,4,5-тетрагидропирроло[4,3,2-de]изохинолин,
 1-[(2-хлорфенил)сульфонил]-4-этил-1,3,4,5-тетрагидропирроло[4,3,2-de]изохинолин,
 4-этил-1-{[2-(трифторметил)фенил]сульфонил}-1,3,4,5-тетрагидропирроло[4,3,2-de]изохинолин,
 1-(1-бензотиен-2-илсульфонил)-4-этил-1,3,4,5-тетрагидропирроло[4,3,2-de]изохинолин и
 4-этил-1-[2-(метокси-5-метилфенил)сульфонил]-1,3,4,5-тетрагидропирроло[4,3,2-de]изохинолин.
 Еще одну предпочтительную группу соединений формулы (I) составляют
 4-метил-1-(фенилсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидро-1H-азепино[3,4,5-cd]индол,
 4-этил-1-(фенилсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидро-1H-азепино[3,4,5-cd]индол,
 1-(фенилсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидро-1H-азепино[5,4,3-cd]индол,
 5-метил-1-(фенилсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидро-1H-азепино[5,4,3-cd]индол,
 1-(фенилсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидро-1H-азепино[3,4,5-cd]индол,
 7-метокси-6-метил-1-(фенилсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидро-1H-азепино[5,4,3-cd]индол,

6-метил-1-(фенилсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индол-7-ол,
 6-метил-1-(фенилсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индол-7-илтрифторметан-сульфонат,
 7-метокси-5,6-диметил-1-(фенилсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индол,
 7-этокси-6-метил-1-(фенилсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индол,
 1-[(2-хлор-6-метилфенил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индол,
 1-[(3-хлор-2-метилфенил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индол,
 1-[(3-хлор-4-фторфенил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индол,
 1-[(2-хлорфенил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индол,
 1-[(3-хлорфенил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индол,
 1-[(4-хлорфенил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индол,
 1-[(3-фторфенил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индол,
 1-[(4-фторфенил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индол,
 1-[(2,6-дифторфенил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индол,
 1-[(2,5-дифторфенил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индол,
 1-[(3,5-дифторфенил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индол,
 1-[(2,4-дифторфенил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индол,
 1-[(3,4-дифторфенил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индол,
 1-[(2-метилфенил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индол,
 1-[(4-метилфенил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индол,
 1-[(2,5-диметил-3-тиенил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индол,
 1-[(2,5-диметилфенил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индол,
 1-[(3,5-диметилфенил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индол,
 1-{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]сульфонил}-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индол,
 1-(1-бензофуран-2-илсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индол,
 1-(1,3-бензотиазол-6-илсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индол,
 1-[(1-метил-1Н-имидазол-4-ил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индол,
 1-[(6-хлоримидазо[2,1-Ь][1,3]тиазол-5-ил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индол,
 1-{[2-(трифторметил)фенил]сульфонил}-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индол,
 1-(1-бензотиен-2-илсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индол,
 1-[(5-фтор-2-метилфенил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индол,
 1-{[3-(трифторметил)фенил]сульфонил}-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индол,
 1-{[4-(трифторметил)фенил]сульфонил}-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индол,
 4-метил-2-(3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индол-1-илсульфонил)бензонитрил,
 1-[(4,5-дихлор-2-тиенил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индол,
 1-[(4-трет-бутилфенил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индол,
 1-[(2,5-диметил-3-фурил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индол,
 1-[(3,4-диметил-1,3-тиазол-5-ил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индол,
 1-[(3,5-диметилизоксазол-4-ил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индол,
 1-[(5-хлор-2-тиенил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индол,
 4-(3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индол-1-илсульфонил)бензонитрил,
 3-(3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индол-1-илсульфонил)бензонитрил,
 1-[(4-метоксифенил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индол,
 1-[(2-метокси-6-метилфенил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индол,
 1-[(2-метокси-5-метилфенил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индол,
 1-[(2-метокси-4-метилфенил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индол,
 1-(1-бензотиен-3-илсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индол,
 1-[(4-изопропилфенил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индол,
 1-[(4-пропилфенил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индол,
 1-[(5-этил-2-метоксифенил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индол,
 1-[(5-бром-2,3-дигидро-1-бензофуран-7-ил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индол,
 1-[(5-хлор-3-метил-1-бензотиен-2-ил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индол,
 1-[(2-этокси-5-изопропилфенил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индол,
 6-метил-1-(фенилсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индол,
 1-(фенилсульфонил)-1,4,5,6-тетрагидро-3Н-азепино[5,4,3-сd]индол-3-он,
 1-[(1,2-диметил-1Н-имидазол-4-ил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индол,
 2-фтор-5-(3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индол-1-илсульфонил)бензонитрил,
 1-(пиридин-3-илсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индол и
 1-(фенилсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индол-3-ол.

Соединения формулы (I) могут быть агонистами, частичными агонистами или антагонистами 5-HT₆-рецептора. Предпочтительно соединения действуют как частичные агонисты или антагонисты 5-

HT₆-рецептора. Более предпочтительно соединения действуют как антагонисты 5-HT₆-рецептора. Термин "частичный агонист 5-HT₆-рецептора" означает соединение, которое связывается с 5-HT₆-рецептором человека и не полностью препятствует образованию 5-HT-индуцированного цАМФ в анализе собственной активности, описанном в настоящем документе (см. "Биологические тесты").

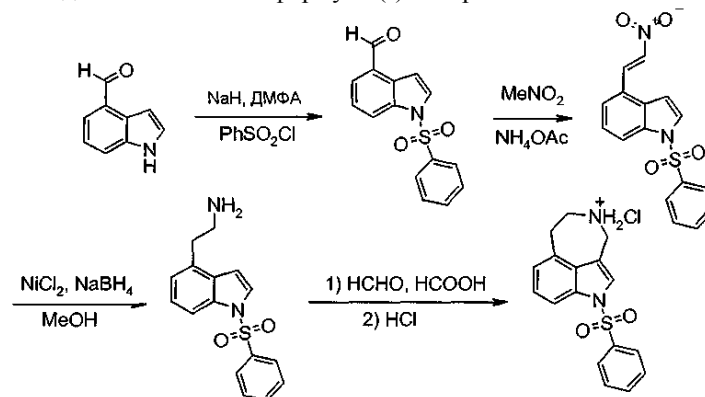
Другим объектом настоящего изобретения является применение соединения формулы (I) для изготовления лекарственного средства для лечения или профилактики заболевания, связанного с 5-HT₆-рецептором.

Предпочтительно лекарственное средство предназначено для снижения массы тела или уменьшения прибавления массы тела.

Примеры связанных с 5-HT₆-рецептором заболеваний включают ожирение, диабет II типа, расстройства центральной нервной системы, такие как тревожное состояние, депрессия, приступы паники, нарушения памяти, когнитивные расстройства, эпилепсия, расстройства сна, мигрень, анорексия, булимия, психогенное переедание, обсессивно-компульсивное расстройство, психозы, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, хорea Хантингтона, шизофрения, синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), синдром отмены при наркотической зависимости (например, кокаиновой, амфетаминовой зависимости) и/или никотиновой зависимости), нейродегенеративные заболевания, характеризующиеся нарушением роста нейронов, а также боль.

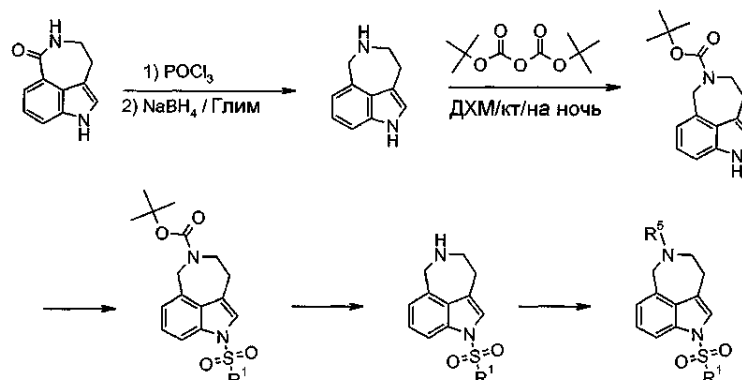
Другим объектом настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, включающая соединение формулы (I) в качестве активного компонента, в комбинации с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

Способ получения соединения согласно формуле (I) изобретения включает следующие стадии:



и необязательно, после этого, образование фармацевтически приемлемой соли соединения формулы (I).

Еще один способ получения соединения согласно формуле (I) изобретения включает следующие стадии:



и необязательно, после этого, образование фармацевтически приемлемой соли соединения формулы (I).

Способы выполнения вышеуказанных реакций известны специалистам в данной области техники и/или приведены в настоящем описании.

Химические вещества, используемые в путях синтеза, описанных в настоящем документе, могут включать, например, растворители, реагенты, катализаторы, а также защитные группы и реагенты для удаления защитной группы. Способы, описанные выше, могут также дополнительно включать стадии, либо до, либо после стадий, конкретно описанных в настоящем документе, с целью введения или удаления подходящих защитных групп, чтобы, в конечном счете, обеспечить синтез соединений.

Кроме того, различные стадии синтеза могут быть выполнены в альтернативной последовательности или другом порядке с получением требуемых соединений. Превращения синтетической химии, кото-

рые могут применяться в синтезе соответствующих соединений, известны из уровня техники и включают, например, реакции, описанные в R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); а также L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995) и последующие выпуски перечисленных изданий.

В химических структурах на схемах, приведенных в настоящем описании, показаны переменные, которые настоящим определены соответствующими химическими группами (молекулами, атомами и т.д.) в соответствующем положении в формулах соединения в настоящем описании, и либо обозначены переменной с одним и тем же названием (например, любой группой R (R^1 , R^2 и т.д.)), либо нет. Пригодность химической группы в структуре соединения для применения в синтезе соединения с другой структурой находится в компетенции среднего специалиста в данной области техники.

Соединения формулы (I) могут содержать один или несколько хиральных атомов углерода и, таким образом, они могут быть получены в форме оптических изомеров, например в виде чистого энантиомера или в виде смеси энантиомеров (рацемата) либо в виде смеси, содержащей диастереомеры. Разделение смесей оптических изомеров с целью получения чистых энантиомеров известно из уровня техники и может, например, быть достигнуто посредством фракционной кристаллизации солей с оптически активными (хиральными) кислотами или с помощью хроматографического разделения на хиральных колонках. Все возможные изомерные формы (чистые энантиомеры, диастереомеры, таутомеры, рацемические смеси и неравные смеси двух энантиомеров) описанных соединений включены в объем настоящего изобретения. Когда соединения, описанные в настоящем документе, содержат олефиновые двойные связи с геометрической асимметрией, они включают и транс-, и цис- (E и Z) геометрические изомеры.

Соединения формулы (I) могут применяться как таковые или, при необходимости, в виде соответствующих фармакологически приемлемых солей (солей присоединения кислот или оснований). Вышеуказанные фармакологически приемлемые соли присоединения включают терапевтически активные нетоксичные соли присоединения кислот и оснований, которые соединения могут образовывать. Соединения, которые обладают основными свойствами, могут быть превращены в соответствующие фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот путем взаимодействия основной формы с соответствующей кислотой. Примеры кислот включают неорганические кислоты, такие как хлористо-водородную, бромисто-водородную, иодоводородную, серную кислоту, фосфорную кислоту; и органические кислоты, такие как муравьиную кислоту, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гидроксиду уксусную кислоту, молочную кислоту, пировиноградную кислоту, гликолевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, щавелевую кислоту, бензолсульфоновую кислоту, толуолсульфоновую кислоту, метансульфоновую кислоту, трифторуксусную кислоту, фумаровую кислоту, янтарную кислоту, яблочную кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, салициловую кислоту, п-аминосалициловую кислоту, палмовую кислоту, бензойную кислоту, аскорбиновую кислоту и т.п. Примеры солей присоединения оснований включают соли натрия, калия, кальция, а также соли с фармацевтически приемлемыми аминами, такими как, например, аммиак, алкиламин, бензатин, и аминокислотами, такими как, например, аргинин и лизин. Термин "соль присоединения", используемый в настоящем описании, также включает сольваты, которые соединения и их соли способны образовывать, такие как, например, гидраты, алкоголяты и т.п.

В целях клинического применения соединения изобретения вводят в фармацевтические композиции для перорального, ректального, парентерального или другого способа введения. Фармацевтические композиции обычно готовят, смешивая активное вещество или его фармацевтически приемлемую соль с обычными фармацевтическими наполнителями. Примерами наполнителей является вода, желатин, гуммиарабик, лактоза, микрокристаллическая целлюлоза, крахмал, натриевая соль гликолята крахмала, гидрофосфат кальция, стеарат магния, тальк, коллоидный диоксид кремния и т.п. Такие композиции могут также содержать другие фармакологически активные агенты, а также обычные добавки, такие как стабилизаторы, смачивающие агенты, эмульгаторы, ароматизаторы, буферы и т.п. Обычно количество активных соединений составляет 0,1-95 мас.% препарата, предпочтительно 0,2-20 мас.% в препаратах для парентерального применения и более предпочтительно 1-50 мас.% в препаратах для перорального введения.

Композиции могут быть также приготовлены с помощью известных способов, таких как гранулирование, прессование, микрокапсулирование, нанесение покрытия распылением и т.д. Композиции могут быть приготовлены обычными способами в виде таких лекарственных форм, как таблетки, капсулы, гранулы, порошки, сиропы, суспензии, суппозитории или препараты для инъекций. Жидкие композиции могут быть приготовлены путем растворения или суспендирования активного вещества в воде или других подходящих средах. Таблетки и гранулы могут быть покрыты оболочкой обычным способом.

Уровень дозы и частота введения конкретного соединения изменяются в зависимости от различных факторов, включающих активность конкретного применяемого соединения, метаболическую стабильность и продолжительность действия указанного соединения, возраст пациента, массу тела, общее состояние здоровья, пол, питание, способ и время введения, скорость выделения, комбинацию лекарственных средств, тяжесть подвергаемого лечению заболевания, а также в зависимости от пациента, подвергаемого терапии. Ежедневная доза может, например, варьировать приблизительно от 0,001 до прибли-

тельно 100 мг на 1 кг массы тела, и может быть введена однократно или многократно дозами по, например, приблизительно от 0,01 до приблизительно 25 мг каждая.

Обычно такую дозировку применяют перорально, но также может быть выбрано парентеральное введение.

Определения

Следующие определения должны применяться по всему тексту описания и прилагаемой формулы.

Если не указано или оговорено иное, термин "C₁₋₆-алкил" обозначает линейную или разветвленную алкильную группу, включающую от 1 до 6 атомов углерода. Примеры указанного C₁₋₆-алкила включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, т-бутил, а также линейный или разветвленный пентил и гексил. В качестве элементов ряда "C₁₋₆-алкила" рассматриваются все его подгруппы, например C₁₋₅-алкил, C₁₋₄-алкил, C₁₋₃-алкил, C₁₋₂-алкил, C₂₋₆-алкил, C₂₋₅-алкил, C₂₋₄-алкил, C₂₋₃-алкил, C₃₋₆-алкил, C₄₋₅-алкил и т.д.

Если не указано иное, "фтор-C₁₋₆-алкил" обозначает C₁₋₆-алкильную группу, замещенную одним или несколькими атомами фтора. Примеры указанного фтор-C₁₋₆-алкила включают 2-фторэтил, фторметил, трифторметил и 2,2,2-трифторэтил.

Если не указано или оговорено иное, термин "C₁₋₆-алкокси" обозначает линейную или разветвленную алкоксигруппу, включающую от 1 до 6 атомов углерода. Примеры указанного C₁₋₆-алкокси включают метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси, втор-бутокси, т-бутокси, а также линейный или разветвленный пентокси и гексокси. В качестве элементов ряда "C₁₋₆-алкокси" рассматриваются все его подгруппы, такие как C₁₋₅-алкокси, C₁₋₄-алкокси, C₁₋₃-алкокси, C₁₋₂-алкокси, C₂₋₆-алкокси, C₂₋₅-алкокси, C₂₋₄-алкокси, C₂₋₃-алкокси, C₃₋₆-алкокси, C₄₋₅-алкокси и т.д.

Если не указано или оговорено иное, "фтор-C₁₋₆-алкокси" обозначает C₁₋₆-алкоксигруппу, замещенную одним или несколькими атомами фтора. Примеры указанного фтор-C₁₋₆-алкокси включают трифторметокси, дифторметокси, монофторметокси, 2-фторэтокси, 2,2,2-трифторэтокси и 1,1,2,2-тетрафторэтокси.

Если не указано или оговорено иное, термин "галоген" должен означать фтор, хлор, бром или иод.

Если не указано или оговорено иное, термин "оксо" обозначает =O (то есть атом кислорода, присоединенный к атому углерода через двойную связь).

"Необязательный" или "необязательно" означает, что впоследствии описанное событие или обстоятельство могут, но не должны непременно произойти, и что описание включает случаи, когда событие или обстоятельство происходят, и случаи, в которых они не происходят.

"Фармацевтически приемлемый" означает пригодный в приготовлении фармацевтической композиции, то есть в целом безопасный, нетоксичный и не являющийся ни биологически, ни как-либо иначе неблагоприятным, и включает применимость в ветеринарии, а также в фармацевтике.

Используемое в настоящем описании "лечение" включает профилактику указанного заболевания или патологического состояния либо уменьшение тяжести или устранение заболевания после его развития.

"Эффективное количество" относится к количеству соединения, которое оказывает терапевтическое действие в отношении субъекта, подвергаемого лечению. Терапевтическое действие может быть объективным (то есть измеряемым с помощью некоторого анализа или маркера) или субъективным (то есть субъект демонстрирует проявления действия или чувствует эффект).

Использовали следующие сокращения:

eq. - означает эквиваленты

CV - означает коэффициент вариаций,

ДХМ - означает дихлорметан,

ДМСО - означает диметилсульфоксид,

ЭДТА - означает этилендиаминтетрауксусную кислоту,

ЭГТА - означает этилен-бис-(оксиэтиленнитрил)тетрауксусную кислоту,

HEPES - означает 4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновую кислоту,

ВЭЖХ - означает высокоэффективную жидкостную хроматографию,

LSD - означает диэтиламид лизергиновой кислоты,

MeCN - означает ацетонитрил,

SPA - означает сцинтилляционный анализ сближения,

ТФУ - означает трифторуксусную кислоту,

ТГФ - означает тетрагидрофуран,

УФ - означает ультрафиолет,

MeOH - означает метанол,

MW - означает микроволновую печь,

Вос - означает т-бутоксикарбонил,

ЛАН - означает алюмогидрид лития,

ТЭА - означает триэтиламин.

Все возможные изомерные формы (чистые энантиомеры, диастереомеры, таутомеры, рацемические

смеси и неравные смеси двух энантиомеров) описанных соединений включены в объем настоящего изобретения. Такие соединения могут также существовать в виде цис- или транс-, E- или Z-изомерных форм по двойной связи. Рассматриваются все изомерные формы.

Соединения формулы (I) могут применяться как таковые или, при необходимости, в виде соответствующих фармакологически приемлемых солей (солей присоединения кислот или оснований). Вышеуказанные фармакологически приемлемые соли присоединения включают терапевтически активные нетоксичные соли присоединения кислот и оснований, которые соединения могут образовывать. Соединения, которые обладают основными свойствами, могут быть превращены в соответствующие фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот путем взаимодействия основной формы с соответствующей кислотой. Примеры кислот включают неорганические кислоты, такие как хлористо-водородную, бромисто-водородную, иодисто-водородную, серную кислоту, фосфорную кислоту; и органические кислоты, такие как муравьиную кислоту, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гидроксиуксусную кислоту, молочную кислоту, пировиноградную кислоту, гликолевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, щавелевую кислоту, бензолсульфоновую кислоту, толуолсульфоновую кислоту, метансульфоновую кислоту, трифторуксусную кислоту, фумаровую кислоту, янтарную кислоту, яблочную кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, салициловую кислоту, п-аминосалициловую кислоту, п-амовую кислоту, бензойную кислоту, аскорбиновую кислоту и т.п. Примеры солей присоединения основания включают соли натрия, калия, кальция, а также соли с фармацевтически приемлемыми аминами, такими как, например, аммиак, алкиламин, бензатин, и аминокислотами, такими как, например аргинин и лизин. Термин соль присоединения, используемый в настоящем описании, также включает сольваты, которые соединения и их соли способны образовывать, такие как, например, гидраты, алкоголяты и т.п.

В целях клинического применения соединения изобретения вводят в фармацевтические композиции для перорального, ректального, парентерального или другого способа введения. Фармацевтические композиции обычно приготавливают, смешивая активное вещество или его фармацевтически приемлемую соль с обычными фармацевтическими наполнителями. Примерами наполнителей является вода, желатин, гуммиарабик, лактоза, микрокристаллическая целлюлоза, крахмал, натриевая соль гликолята крахмала, гидрофосфат кальция, стеарат магния, тальк, коллоидный диоксид кремния и т.п. Такие композиции могут также содержать другие фармакологически активные агенты, а также обычные добавки, такие как стабилизаторы, смачивающие агенты, эмульгаторы, ароматизаторы, буферы и т.п. Обычно количество активных соединений составляет 0,1-95 мас.% препарата, предпочтительно 0,2-20 мас.% в препаратах для парентерального применения и более предпочтительно 1-50 мас.% в препаратах для перорального введения.

Композиции могут быть также приготовлены с помощью известных способов, таких как гранулирование, прессование, микрокапсулирование, нанесение покрытия распылением и т.д. Композиции могут быть приготовлены обычными способами в виде таких лекарственных форм, как таблетки, капсулы, гранулы, порошки, сиропы, суспензии, суппозитории или препараты для инъекций. Жидкие композиции могут быть приготовлены путем растворения или суспендирования активного вещества в воде или других подходящих средах. Таблетки и гранулы могут быть покрыты оболочкой обычным способом.

Соединения формулы (I) выше могут быть получены с помощью стандартных методов или по аналогии с ними.

Способы могут быть выполнены с целью получения соединения изобретения в форме свободного основания или в форме соли присоединения кислоты. Фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты может быть получена путем растворения свободного основания в подходящем органическом растворителе и обработки раствора кислотой в соответствии со стандартными методами получения солей присоединения кислоты из основных соединений. Примеры кислот, образующих соли присоединения, приведены выше.

Соединения формулы (I) могут содержать один или несколько хиральных атомов углерода и, таким образом, они могут быть получены в форме оптических изомеров, например в виде чистого энантиомера или в виде смеси энантиомеров (рацемата) либо в виде смеси, содержащей диастереомеры. Разделение смесей оптических изомеров с целью получения чистых энантиомеров известно из уровня техники и может, например, быть достигнуто посредством фракционной кристаллизации солей с оптически активными (хиральными) кислотами, или с помощью хроматографического разделения на хиральных колонках.

Химические вещества, используемые в путях синтеза, описанных в настоящем документе, могут включать, например, растворители, реагенты, катализаторы, а также защитные группы и реагенты для удаления защитной группы. Способы, описанные выше, могут также дополнительно включать стадии либо до, либо после стадий, конкретно описанных в настоящем документе, с целью введения или удаления подходящих защитных групп, чтобы, в конечном счете, обеспечить синтез соединений.

Кроме того, различные стадии синтеза могут быть выполнены в альтернативной последовательности или другом порядке с получением требуемых соединений. Превращения синтетической химии, которые могут применяться в синтезе соответствующих соединений, известны из уровня техники и включают, например, реакции, описанные в R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons

(1994); а также L. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995) и последующие выпуски перечисленных изданий.

Необходимые исходные вещества для получения соединения формулы (I) либо являются известными, либо могут быть получены по аналогии с получением известных соединений. Уровень дозы и частота введения конкретного соединения изменяются в зависимости от различных факторов, включающих активность конкретного применяемого соединения, метаболическую стабильность и продолжительность действия указанного соединения, возраст пациента, массу тела, общее состояние здоровья, пол, питание, способ и время введения, скорость выделения, комбинацию лекарственных средств, тяжесть подвергаемого лечению заболевания, а также в зависимости от пациента, подвергаемого терапии. Ежедневная доза может, например, варьировать приблизительно от 0,001 до приблизительно 100 мг на 1 кг массы тела, и может быть введена однократно или многократно дозами по, например, приблизительно от 0,01 мг до приблизительно 25 мг каждая. Обычно такую дозировку применяют перорально, но также может быть выбрано парентеральное введение.

Далее изобретение описано посредством следующих неограничивающих примеров. Конкретные примеры, приведенные ниже, следует рассматривать лишь в качестве иллюстративных и не ограничивающих настоящее описание каким-либо образом. Без дополнительного уточнения предполагается, что специалист в данной области, на основании описания, приведенного в настоящем документе, сумеет применить настоящее изобретение в наиболее полном объеме. Все публикации, процитированные в настоящем документе, настоящим включены путем отсылки в полном объеме.

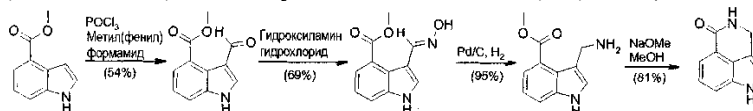
Методы

Спектры ^1H ядерного магнитного резонанса (ЯМР) и ^{13}C ЯМР регистрировали на спектрометре Bruker Advance DPX 400 при 400,1 и 100,6 МГц соответственно, или, альтернативно, на спектрометре Varian Inova 400 при 400 и 100,5 МГц соответственно, или, альтернативно, на спектрометре Bruker NMR 500 при 500,1 и 125,1 МГц соответственно, или, альтернативно, на спектрометре JEOL eclipse 270 при 270,0 и 67,5 МГц соответственно. Все спектры регистрировали, используя в качестве внутреннего стандарта остатки растворителя.

Препаративную ВЭЖХ/МС выполняли с помощью системы Waters/Micromass Platform ZQ, а препаративную ВЭЖХ/УФ выполняли на приборе Gilson в соответствии с описанием экспериментов, приведенных в примерах. Аналитическую ВЭЖХ-МС выполняли с использованием жидкостного хроматографа/масс-селективного детектора (МСД) Agilent 1100 с получением псевдомолекулярного $[\text{M} + \text{H}]^+$ иона целевых молекул. Препаративную флеш-хроматографию выполняли на силикагеле Merck 60 (230-400 меш). Соединения называли с использованием ACD Name 6.0 (или более поздней версии). Реакции под воздействием микроволн выполняли с помощью Personal Chemistry Smith Creator, используя Smith Process Vials 0,5-2 или 2-5 мл, снабженные алюминиевыми крышками с мембраной.

Промежуточное соединение 1. 3,4-Дигидропирроло[4,3,2-de]изохинолин-5(1H)-он.

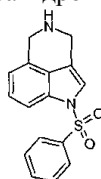
Данное промежуточное соединение получали согласно методике, описанной в литературе (M.E. Flaugh, T.A. Crowell, J.A. Clemens, B.D. Sawyer J. Med. Chem. 1979, 22, 63-68).



Промежуточное соединение 2. 1-(Фенилсульфонил)-3,4-дигидропирроло[4,3,2-de]изохинолин-5(1H)-он.

Бензолсульфонилхлорид (140 мг, 0,79 ммоль), NBu_4HSO_4 (24 мг, 0,07 ммоль) и 4 М водн. NaOH (2 мл), в таком же порядке, добавляли к 3,4-дигидропирроло[4,3,2-de]изохинолин-5(1H)-ону, промежуточному соединению 1 (124 мг, 0,72 ммоль) в ДХМ (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, а затем экстрагировали водой и ДХМ ($\times 2$). Продукт, как оказалось, был только частично растворим в ДХМ, и некоторое количество твердого вещества отфильтровывали из водного слоя и добавляли к слою ДХМ, который концентрировали и сушили, получив 227 мг соединения, соответствующего заголовку, в виде светло-коричневого твердого вещества. МС m/z 313 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

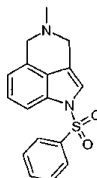
Пример 1. 1-(Фенилсульфонил)-1,3,4,5-тетрагидропирроло[4,3,2-de]изохинолин



$\text{BH}_3\text{:SMe}_2$ (205 мкл, 2,2 ммоль) добавляли по каплям через 5 мин при кипячении с обратным холодильником к смеси 1-(фенилсульфонил)-3,4-дигидропирроло, [4,3,2-de]изохинолин-5(1H)-она, промежуточного соединения 2 (225 мг, 0,72 ммоль), в безводном ТГФ (10 мл) с непрерывным кипячением с обратным холодильником в течение 2,5 ч. Затем добавляли (2,5 ч кипячения с обратным холодильником между добавлениями) две дополнительные части $\text{BH}_3\text{:SMe}_2$ (100 мкл $\times 2$). Кипячение с обратным холо-

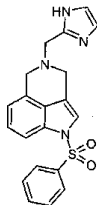
дильником продолжали в течение 5 ч после последнего добавления, после чего оставляли на ночь при комнатной температуре. Реакцию останавливали добавлением HCl в MeOH (1,25 М, 4 мл), а затем кипятили в течение 1 ч. Растворитель выпаривали, а неочищенную смесь экстрагировали ДХМ (×2) и нас. Na₂CO₃ (водн.). Органические слои объединяли, высушивали и концентрировали. Очистку выполняли с помощью колоночной флеш-хроматографии (3-5% MeOH в ДХМ), получив 66 мг соединения, соответствующего заголовку, в виде бежевого твердого вещества. MS m/z 299 [M + H]⁺.

Пример 2. 4-Метил-1-(фенилсульфонил)-1,3,4,5-тетрагидропирроло[4,3,2-de]изохинолина трифторацетат



Формальдегид (37% раствор в воде, 55 мкл, 0,76 ммоль) и NaBH₃CN (104 мг, 1,65 ммоль) добавляли к 1-(фенилсульфонил)-1,3,4,5-тетрагидропирроло[4,3,2-de]изохинолину, пример 1 (23 мг, 0,07 ммоль), в безводном MeCN (3 мл). Реакционную смесь облучали микроволнами в течение 10 мин при 130°C, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (УМСcolumn 150×30 мм, 20-50% MeCN, 0,1% ТФУ). Это привело к получению 17 мг соединения, соответствующего заголовку, в виде коричневой клейкой массы. MS m/z 313 [M + H]⁺.

Пример 3. 4-(1H-Имидазол-2-илметил)-1-(фенилсульфонил)-1,3,4,5-тетрагидропирроло[4,3,2-de]изохинолин-бис-(трифторацетат)

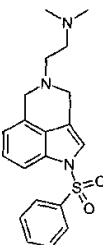


Эксперимент после примера 2 продолжали, используя 1H-имидазол-2-карбальдегид (16 мг, 0,18 ммоль), AcOH (46 мкл, 0,81 ммоль), Na(OAc)₃BH₃ (51 мг, 0,24 ммоль) и 1-(фенилсульфонил)-1,3,4,5-тетрагидропирроло[4,3,2-de]изохинолин, пример 1 (27 мг, 0,08 ммоль), в безводном ТГФ (4 мл). Препаративная ВЭЖХ (УМСcolumn 150×30 мм, 32-62% MeCN, 0,1% ТФУ). В результате получили 1,7 мг соединения, соответствующего заголовку, в виде коричневой клейкой массы. MS m/z 379 [M + H]⁺.

Промежуточное соединение 3. 1,3,4,5-Тетрагидропирроло[4,3,2-de]изохинолин.

ЛАН (1 М в ТГФ, 8,7 мл, 8,7 ммоль) добавляли к 3,4-дигидропирроло[4,3,2-de]изохинолин-5(1H)-ону, промежуточное соединение 1 (300 мг, 1,72 ммоль), в безводном ТГФ (только частично растворился) под атмосферой N₂. Смесь перемешивали с кипячением в течение 2 ч и через 1 ч наблюдали изменение цвета от светло-коричневого до зеленого. Воду (330 мкл), NaOH (водн., 15%, 330 мкл) и воду (1,0 мл), в таком же порядке, добавляли и полученный осадок отфильтровывали. Элюат сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Вещество использовали без дальнейшей очистки.

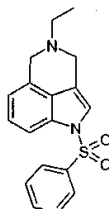
Пример 4. N,N-Диметил-2-[1-(фенилсульфонил)-1,5-дигидропирроло[4,3,2-de]изохинолин-4(3H)-ил]этанамин-бис-(трифторацетат)



1,3,4,5-Тетрагидропирроло[4,3,2-de]изохинолин, промежуточное соединение 3 (45 мг, 0,28 ммоль), NEt₃ (236 мкл, 1,71 ммоль) и гидрохлорид N,N-диметилглицилхлорида (90 мг, 0,57 ммоль) растворяли в безводном ДХМ (10 мл) при обработке ультразвуком и перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Смесь экстрагировали ДХМ (×2) и водн. нас. Na₂CO₃/NaCl. Органические слои объединяли, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали с получением 69 мг неочищенного вещества. 2/5 полученного вещества (28 мг, 0,12 ммоль) добавляли к безводному ТГФ (3 мл, без растворения), а затем добавляли ЛАН (1 М в ТГФ, 0,575 мл, 0,575 ммоль). Смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 60 мин (прозрачный раствор). Затем добавляли воду (22 мкл), 15%-ный водн. NaOH (22 мкл) и воду (66 мкл), после чего полученный осадок удаляли с помощью фильтрации. Элюат

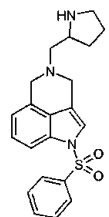
сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали с получением 26 мг неочищенного вещества. Половину полученного вещества (13 мг, 0,057 ммоль) растворяли в безводном ТГФ (2 мл) и добавляли NaNH (60%-ная дисперсия в минеральном масле, 11 мг, 0,28 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 50 мин, затем добавляли фенилсульфонилхлорид (8 мл, 0,06 ммоль) в безводном ТГФ (0,5 мл) с непрерывным перемешиванием в течение 1 ч. Затем реакционную смесь охлаждали в ледяной бане и вливали 2 капли воды, подкисленной 1 каплей конц. HCl , после чего концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (ACEcolumn 50×21,1 мм, 16-46% MeCN , 0,1% ТФУ). В результате получили 15 мг соединения, соответствующего заглавию, в виде бесцветного твердого вещества. МС m/z 370 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Пример 5. 4-Этил-1-(фенилсульфонил)-1,3,4,5-тетрагидропирроло[4,3,2-de]изохинолина трифторацетат



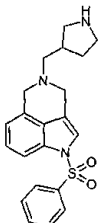
Ацетальдегид (11 мкл, 0,18 ммоль), AcOH (34 мкл, 0,60 ммоль) и $\text{Na(OAc)}_3\text{BH}_3$ (52 мг, 0,24 ммоль) добавляли к 1-(фенилсульфонил)-1,3,4,5-тетрагидропирроло[4,3,2-de]изохинолину, пример 1 (18 мг, 0,06 ммоль), в безводном ТГФ (3 мл). Реакционную смесь облучали микроволнами в течение 12 мин при 130°C , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (ACEcolumn 50×21,1 мм, 15-45% MeCN , 0,1% ТФУ). В результате получили 8 мг соединения, соответствующего заголовку, в виде бесцветной клейкой массы. МС m/z 127 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Пример 6. 1-(Фенилсульфонил)-4-(пирролидин-2-илметил)-1,3,4,5-тетрагидропирроло[4,3,2-de]изохинолин-бис-(трифторацетат)



трет-Бутил-2-формилпирролидин-1-карбоксилат (18 мг, 0,09 ммоль), AcOH (17 мкл, 0,30 ммоль) и $\text{Na(OAc)}_3\text{BH}_3$ (26 мг, 0,12 ммоль) добавляли к 1-(фенилсульфонил)-1,3,4,5-тетрагидропирроло[4,3,2-de]изохинолину, пример 1 (9 мг, 0,03 ммоль), в безводном ТГФ (3 мл). Реакционную смесь облучали микроволнами в течение 12 мин при 130°C , фильтровали и концентрировали. Осадок растворяли в MeOH/конц. HCl (4:1, 1,5 мл) и облучали микроволнами в течение 3 мин при 100°C , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (АСЕ колонка 50×21,1 мм, 11-41% MeCN , 0,1% ТФУ). В результате получили 11 мг соединения, соответствующего заголовку, в виде светло-желтой клейкой массы. МС m/z 382 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Пример 7. 1-(Фенилсульфонил)-4-(пирролидин-3-илметил)-1,3,4,5-тетрагидропирроло[4,3,2-de]изохинолина трифторацетат



Эксперимент после примера 6 продолжали, используя трет-бутил 3-формилпирролидин-1-карбоксилат (18 мг, 0,09 ммоль). Препаративная ВЭЖХ (АСЕ колонка 50×21,1 мм, 9-39% MeCN , 0,1% ТФУ). В результате получили 11 мг соединения, соответствующего заголовку, в виде бесцветной клейкой массы. МС m/z 382 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 4. 4-Этил-1,3,4,5-тетрагидропирроло[4,3,2-de]изохинолин.

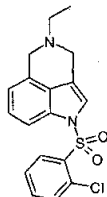
LiAlH_4 (0,440 г, 11,6 ммоль) добавляли по частям к раствору 3,4-дигидропирроло[4,3,2-de]изохинолин-5(1H)-она, промежуточное соединение 1 (0,4 г, 2,32 ммоль), в безводном ТГФ (20 мл). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч, охлаждали, разбавляли водным ТГФ и фильтровали. Твердый фильтрационный осадок промывали ТГФ (×2), а фильтрат выпаривали с получением светло-коричневого твердого вещества. Указанное коричневое твердое вещество растворяли в MeOH (20 мл), а затем добавляли ацетальдегид (0,334 г, 7,6 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (0,482 г, 2,3

ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч, выпаривали до половины объема и разделяли между 1н. Na_2CO_3 и дихлорметаном. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили (MgSO_4) и выпаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью флеш-хроматографии с использованием градиента 10% MeOH до 50% MeOH в дихлорметане с 1% NEt_3 . Выход: 142 мг. Серое твердое вещество. MS m/z 187 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Общая методика сульфонилирования, используемая в примерах 8-11.

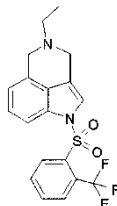
4-Этил-1,3,4,5-тетрагидропирроло[4,3,2-de]изохинолин, промежуточное соединение 4 (0,015 г, 0,081 ммоль), требуемый сульфонилхлорид (0,16 ммоль) и гидросульфат тетрабутиламмония (5 мг, 0,016 ммоль) растворяли в дихлорметане (1 мл), а затем добавляли NaOH (0,01 г, 0,24 ммоль) в воде (0,3 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, после чего в каждый флакон добавляли воду (1 мл), а затем отбирали органическую фазу, выпаривали и очищали, как описано ниже.

Пример 8. 1-[(2-Хлорфенил)сульфонил]-4-этил-1,3,4,5-тетрагидропирроло-[4,3,2-de]изохинолин



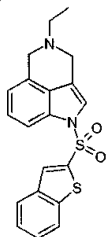
Сульфонилхлорид: 2-хлорфенилсульфонилхлорид (34 мг, 0,16 ммоль). Очищенные с помощью обращено-фазовой препаративной ВЭЖХ с использованием XTerra Prep MS C18 5 мкм 19×50 мм, поток 25 мл/мин, 50 mM pH10 $\text{NH}_3\text{HCO}_3/\text{ACN}$ фракции собрали на основе УФ-сигнала (254 нм). Начальная точка препаративного градиента 37. Конечная точка препаративного градиента 67. Наиболее чистые фракции объединяли и выпаривали ацетонитрил. Выход: 8,6 мг. Светло-желтое твердое вещество. MS m/z 361 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Пример 9. 4-Этил-1-{[2-(трифторметил)фенил]сульфонил}-1,3,4,5-тетрагидропирроло[4,3,2-de]изохинолин



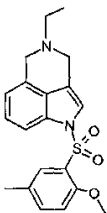
Сульфонилхлорид: 2-(трифторметил)бензолсульфонилхлорид (39 мг, 0,16 ммоль). Очищали с помощью обращено-фазовой препаративной ВЭЖХ с использованием XTerra Prep MS C18 5 мкм 19×50 мм, поток 25 мл/мин, 50 mM pH10 $\text{NH}_4\text{HCO}_3/\text{ACN}$, фракции собрали на основе УФ-сигнала (254 нм). Начальная точка препаративного градиента 39. Конечная точка препаративного градиента 69. Наиболее чистые фракции объединяли и выпаривали. Выход: 6,7 мг. Коричневое твердое вещество. MS m/z 395 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Пример 10. 1-(1-Бензотиен-2-илсульфонил)-4-этил-1,3,4,5-тетрагидропирроло-[4,3,2-de]изохинолин



Сульфонилхлорид: 1-бензотиофен-2-илсульфонилхлорид (38 мг, 0,16 ммоль). Очищали с помощью обращено-фазовой препаративной ВЭЖХ с использованием XTerra Prep MS C18 5 мкм 19×50 мм, поток 25 мл/мин, 50 mM pH10 $\text{NH}_4\text{HCO}_3/\text{ACN}$, фракции собрали на основе УФ-сигнала (254 нм). Начальная точка препаративного градиента 44. Конечная точка препаративного градиента 74. Наиболее чистые фракции объединяли и выпаривали. Выход: 1,1 мг. Желтое твердое вещество. MS m/z 383 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Пример 11. 4-Этил-1-[(2-метокси-5-метилфенил)сульфонил]-1,3,4,5-тетрагидропирроло[4,3,2-de]изохинолин



Сульфонилхлорид: 6-метокси-м-толуолсульфонилхлорид (0,035 г, 0,16 ммоль). Очищали с помощью обращено-фазовой препаративной ВЭЖХ с использованием XTerra Prep MS C18 5 мкм 19×50 мм, поток 25 мл/мин, 50 mM pH10 $\text{NH}_4\text{HCO}_3/\text{ACN}$, фракции собирали на основе УФ-сигнала (254 нм). Начальная точка препаративного градиента 36. Конечная точка препаративного градиента 66. Наиболее чистые фракции объединяли и выпаривали. Выход: 0,5 мг. Грязно-белое твердое вещество. MS m/z 371 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 5. 1-(Фенилсульфонил)-1H-индол-4-карбальдегид.

1H-Индол-4-карбальдегид (24,8 г, 0,17 моль) растворяли в безводном ДМФА (500 мл), охлаждали в ледяной бане и добавляли NaH (7,5 г (60%-ная суспензия в масле), 0,19 моль, 1,1 экв.). После перемешивания в течение нескольких минут холодную баню убирали и перемешивали г/п смесь при комнатной температуре в течение 40 мин под атмосферой Ar. Нерастворимые комки NaH переводили в раствор посредством обработки ультразвуком в течение нескольких минут. Смесь охлаждали в ледяной бане и по каплям с интервалом 3 мин добавляли бензолсульфонилхлорид (23,9 мл, 0,188 моль, 1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем медленно вливали в смесь воды (1 л) и EtOAc (200 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (5×100 мл), органическую фазу промывали солевым раствором (200 мл), сушили над Na_2SO_4 и выпаривали. Сухой остаток очищали с помощью флеш-колонок на силикагеле, используя петролейный эфир/EtOAc (1:1), получив продукт в виде бесцветного прозрачного твердого вещества. Выход: 45,5 г. MS m/z 286 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 6. 4-[(E)-2-Нитровинил]-1-(фенилсульфонил)-1H-индол.

1-(Фенилсульфонил)-1H-индол-4-карбальдегид, промежуточное соединение 5 (45,4 г, 0,159 моль) растворяли в нитрометане (300 мл) и добавляли ацетат аммония (4,9 г, 0,064 моль, 0,4 экв.). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч и оставляли на ночь при комнатной температуре. Затем добавляли воду (150 мл) и отделяли органическую фазу. Водную фазу экстрагировали ДХМ (3×50 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором и сушили над Na_2SO_4 . Неочищенное вещество (чистота ВЭЖХ 85%) пропускали через колонку с силикагелем, используя в качестве элюента смесь ДХМ/EtOAc (8:1). Фракции, содержащие продукт, выпаривали до небольшого объема, пока не началась кристаллизация. Желтые кристаллы отфильтровывали, промывали смесью петролейного эфира/EtOAc (2:1) и сушили в вакууме. Выход: 33,1 г. MS m/z 329 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 7.

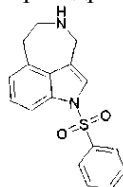
2-[1-(Фенилсульфонил)-1H-индол-4-ил]этанамин.

4-[(E)-2-нитровинил]-1-(фенилсульфонил)-1H-индол, промежуточное соединение 6 (32,1 г, 97,8 ммоль), смешивали с безводным ТГФ (100 мл), перемешивали в течение 5 мин, а затем добавляли безводный MeOH (400 мл). Смесь охлаждали в ледяной бане и добавляли боргидрид натрия (14,8 г, 0,39 моль) маленькими порциями в течение 30 мин.

Получение NiB_2 катализатора: гексагидрат хлорида никеля(II) (46,5 г, 0,196 моль) растворяли в MeOH (200 мл), раствор охлаждали в ледяной бане и при интенсивном перемешивании в течение 30 мин маленькими порциями добавляли боргидрид натрия (22,3 г, 0,587 моль) (важно: реакция чрезвычайно экзотермическая, с мощным выделением газов). Черную суспензию перемешивали еще в течение 15 мин при комнатной температуре.

Полученную суспензию катализатора добавляли к основной реакционной смеси при 0°C, после чего осторожно, маленькими порциями в течение 1 ч добавляли боргидрид натрия (38 г, 1,0 моль). Реакционную смесь перемешивали в течение еще 2 ч при комнатной температуре, фильтровали через слой силикагеля, пропитанного MeOH/ NH_3 (водн.). Слой силикагеля промывали MeOH/ NH_3 (водн.), а затем из фильтрата выпаривали в вакууме MeOH. К остатку добавляли воду (500 мл) и экстрагировали смесь диэтиловым эфиром. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , выпаривали, а остаток очищали на силикагеле, используя ДХМ/MeOH/ NH_3 (водн.) (40:8:0,5), получив требуемый амин в виде густой жидкости. Выход: 12,2 г. MS m/z 301 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

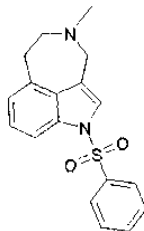
Пример 12. 1-(Фенилсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидро-1H-азеино[3,4,5-cd]индола гидрохлорид



2-[1-(Фенилсульфонил)-1H-индол-4-ил]этанамин, промежуточное соединение 7 (7,05 г, 23,5 ммоль), растворяли в муравьиной кислоте (70 мл) и добавляли раствор формальдегида (14 мл, в виде 37% раствора в воде, 187 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч, вливали в воду (700 мл) и экстрагировали ДХМ. ДХМ экстракт промывали 2%-ным раствором NaOH в воде (500 мл), солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и выпаривали. Остаток очищен на силикагеле, используя ДХМ/MeOH/ NH_3 (водн.) (50:5:0,5), получив требуемый амин в виде густой жидкости. Полученное вещество растворяли в EtOAc и по каплям добавляли насыщенный раствор HCl в диоксане, пока осаждение не было завершено. Раствор разбавляли диэтиловым эфиром, соль выделяли с помощью

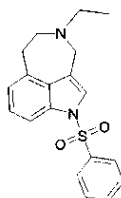
фильтрации, промывали диэтиловым эфиром и сушили. Сухую соль растворяли в смеси i-PrOH/MeOH при нагревании, MeOH удаляли на ротационном испарителе и добавляли диэтиловый эфир, в результате чего медленно выпадал кристаллический грязно-белый осадок целевого продукта, который фильтровали, промывали эфиром и сушили в вакууме. Выход: 4,2 г. МС m/z 313 [M + H]⁺.

Пример 13. 4-Метил-1-(фенилсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азеино[3,4,5-cd]индола гидрохлорид



1-(Фенилсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азеино[3,4,5-cd]индола гидрохлорид, пример 12 (100 мг, 0,3 ммоль), растворяли в ТГФ (4 мл) перед добавлением триацетоксиборгидрида натрия (203 мг, 1,0 ммоль) и уксусной кислоты (191 мг, 3,2 ммоль). Затем добавляли водный формалин (37%, 1 мл) и нагревали реакционную смесь в MW при 70°C в течение 300 с. Реакционную смесь выпаривали и неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с использованием системы В, 100 mM NH₄HCO₃/MeCN (36-66% MeCN). Продукт выделяли и превращали в гидрохлорид. 15,2 мг чистого продукта выделяли в виде желтого масла, выход 12%. МС m/z 327 [M + H]⁺.

Пример 14. 4-Этил-1-(фенилсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азеино[3,4,5-cd]индола гидрохлорид



1-(Фенилсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азеино[3,4,5-cd]индола гидрохлорид, пример 12 (70 мг, 0,2 ммоль), растворяли в ТГФ (4 мл) перед добавлением триацетоксиборгидрида натрия (142 мг, 0,7 ммоль) и уксусной кислоты (134 мг, 2,2 ммоль). Затем добавляли ацетальдегид (14,7 мг, 0,3 ммоль) и нагревали реакционную смесь в MW при 70°C в течение 600 с. Реакционную смесь выпаривали и очищали неочищенный продукт с помощью препаративной ВЭЖХ (33-63), используя колонку Xterra. Продукт выделяли и превращали в гидрохлорид. 12,9 мг чистого выделяли в виде прозрачного масла. МС m/z 341 [M + H]⁺.

Промежуточное соединение 8. 2-Нитроэтилацетат.

Данное соединение получали согласно методике M.E. Flaugh, T.A. Crowell, J.A. Clemens, B.D. Sawyer J. Med. Chem., 1979, 22, p. 63-68. Уксусный ангидрид (8,06 г, 79,0 ммоль) и NaOAc (1,45 г, 17,7 ммоль) смешивали и нагревали. Добавляли две капли пиридина. 2-нитроэтанол (6,45 г, 70,8 ммоль) осторожно добавляли к суспензии при 30-35°C в течение 30 мин. После этого смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. На следующее утро смесь содержала нерастворенный NaOAc и новый оранжевый осадок. Реакционную смесь разделяли между CHCl₃ и водой, промывали ×1 водой, ×1 солевым раствором и сушили MgSO₄. Затем растворитель выпаривали при пониженном давлении при 40°C. Оставшееся оранжевое масло подвергали совместному выпариванию сначала с хлороформом, а затем пять раз с толуолом и, наконец, с хлороформом, получив 6,90 г чистого соединения.

Промежуточное соединение 9. Метил-3-(2-нитроэтил)-1Н-индол-4-карбоксилат.

Раствор метил-1Н-индол-4-карбоксилата (7,34 г, 41,9 ммоль), 2-нитроэтилацетат (6,90 г, 51,9 ммоль) и 4-трет-бутилкатахина (0,026 г, 0,16 ммоль) в ксилоле (50 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 6 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением в остатке темного маслянистого неочищенного продукта, который очищали с помощью хроматографии на короткой колонке с силикагелем, используя в качестве элюента смесь этилацетата и петролейного эфира. Продукт получали в виде желтоватого твердого вещества с выходом 79%. Тп: 103°C. МС m/z 249 [M + H]⁺.

Промежуточное соединение 10. 1,3,4,5-Тетрагидро-6Н-азеино[5,4,3-cd]индол-6-он.

Метил-3-(2-нитроэтил)-1Н-индол-4-карбоксилат, промежуточное соединение 9 (7,38 г, 29,8 ммоль), растворяли в метаноле (200 мл) при нагревании и добавляли водный раствор 2 М HCl (460 мл). Цинковый порошок (46,2 г, 706 ммоль) добавляли порциями при интенсивном перемешивании. Полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. Горячую реакционную смесь фильтровали, а фильтрат обрабатывали водным раствором 2 М NaOH (560 мл) и снова фильтровали. Фильтрационный осадок промывали метанолом. Метанол удаляли при пониженном давлении, а водную смесь трижды экстрагировали этилацетатом. Органический раствор промывали водой и солевым раствором, сушили суль-

фатом магния, фильтровали и выпаривали досуха. В результате получали желтоватое кристаллическое вещество с выходом 4,62 г. После перекристаллизации из смеси дихлорметана и метанола получали продукт очень высокой чистоты. Тпл.: 234°C. МС m/z 187 $[M + H]^+$.

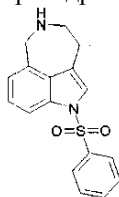
Промежуточное соединение 11. 1,3,4, 5-Тетрагидро-6Н-азепино[5,4,3-сд]индол и 2,2а,3,4,5,6-гексагидро-1Н-азепино[5,4,3-сд]индол.

Промежуточное соединение 10 (175 мг, 0,94 ммоль) добавляли к фосфорилхлориду (1 мл) при комнатной температуре. Раствор перемешивали в течение 15 мин, а затем удаляли избыток фосфорилхлорида при комнатной температуре под вакуумом. Полученное масло помещали в высокий вакуум на 20 мин, чтобы удалить остаточный фосфорилхлорид, а затем растворяли в глиме (4 мл). Раствор охлаждали во льду и при интенсивном перемешивании добавляли боргидрид натрия (114 мг, 3 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры, перемешивали в течение 1 ч и охлаждали во льду, после чего по каплям добавляли 10% хлористо-водородную кислоту (2 мл). Глим выпаривали и добавляли воду. После экстрагирования эфиром к водному раствору добавляли гидроокись натрия (приблизительно до pH 10), после чего снова экстрагировали эфиром. Основные экстракты сушили над $MgSO_4$ и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 ; $CHCl_3:MeOH:NH_3$ 95:4,5:0,5) и использовали непосредственно в следующей стадии. При указанном разделении возвращали 30% исходного вещества.

Промежуточное соединение 12. трет-Бутил-1,3,4,6-тетрагидро-5Н-азепино[5,4,3-сд]индол-5-карбоксилат.

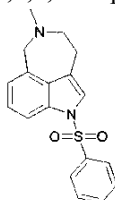
Чистую смесь (1:1) 1,3,4,5-тетрагидро-6Н-азепино[5,4,3-сд]индола и 2,2а,3,4,5,6-гексагидро-1Н-азепино[5,4,3-сд]индола, промежуточное соединение 11 (172 мг, 1 ммоль), растворяли в ДХМ (10 мл) и добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (436 мг, 2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли, а остаток очищали с помощью хроматографии (SiO_2 , этилацетат:циклогексан 1:5). Ожидаемый продукт трет-бутил-1,3,4,6-тетрагидро-5Н-азепино[5,4,3-сд]индол-5-карбоксилат выделяли из неочищенной смеси продуктов, при этом он был достаточно чистым для следующей стадии синтеза.

Пример 15. 1-(Фенилсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сд]индол



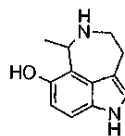
NaN (60% в минеральном масле, 66 мг, 0,4 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-1,3,4,6-тетрагидро-5Н-азепино[5,4,3-сд]индол-5-карбоксилата, промежуточное соединение 12 (51 мг, 0,2 ммоль), в 800 мкл безводного ДМФА. Реакционную смесь встряхивали при комнатной температуре в течение 10 мин, а затем добавляли фенилсульфонилхлорид (66,2 мг, 0,4 ммоль, в 600 мкл безводного ДМФА). Реакционную смесь встряхивали при комнатной температуре в течение 10-20 мин. Реакцию останавливали добавлением 4 мл смеси метанола и уксусной кислоты (1:1). Удаление Вос-группы выполняли путем добавления 4 мл раствора ТФУ/ДХМ (1:1). 2 М NH_3 в MeOH добавляли к неочищенной реакционной смеси (2×10 мл) и удаляли растворитель под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с использованием системы В, 100 мМ $NH_4HCO_3/MeCN$ (10-50% MeCN). 50 мг чистого продукта выделяли в виде грязно-белого твердого вещества. МС m/z 313 $[M + H]^+$.

Пример 16. 5-Метил-1-(фенилсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сд]индол



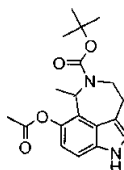
1-(Фенилсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сд]индол, пример 15 (34,4 мг, 0,11 ммоль), растворяли в ДМЭА (2 мл) и добавляли формальдегид (37 мас.% водный раствор, 0,1 мл, 1,1 ммоль), уксусную кислоту (0,05 мл, 0,7 ммоль) и триацетоксидборгидрид натрия (156 мг, 0,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакцию останавливали добавлением 1 М NaOH (5 мл). Водную фазу (pH приблизительно 14) отделяли, а затем экстрагировали ДХМ (3×5 мл). Объединенные органические фазы промывали водой и солевым раствором и сушили $MgSO_4$. Растворитель удаляли под вакуумом. Чистый продукт (20 мг) получали в виде грязно-белого твердого вещества. МС m/z 327 $[M + H]^+$.

Промежуточное соединение 13. 6-Метил-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сд]индол-7-ол



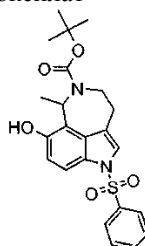
К раствору серотонина \times HCl (5,02 г, 23,6 ммоль) в MeOH (200 мл) добавляли ТЭА (200 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем реакционную смесь помещали в атмосферу кислорода (баллон) и перемешивали при температуре кипения с обратным холодильником (68°C) в течение 24 ч. Растворитель из коричневой смеси выпаривали при пониженном давлении, а полученное масло (10 г) наносили слоем на колонку с силикагелем (L=90 мм, q=60 мм) и элюировали первоначально смесью $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/(\text{водн. } 25\% \text{ NH}_3)$ 90/10/1, приблизительно два объема колонки, а затем 80/20/2. Чистые фракции объединяли и выпаривали растворитель при пониженном давлении, получив 0,41 г коричневого твердого вещества. МС m/z 203 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 14. трет-Бутил-7-(ацетилокси)-6-метил-1,3,4,6-тетрагидро-5Н-азепино[5,4,3-сd]индол-5-карбоксилат



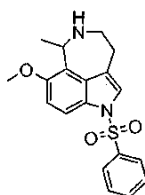
К раствору 6-метил-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индол-7-ола, промежуточное соединение 13 (340 мг, 1,7 ммоль), в MeOH (10 мл) добавляли $(\text{BOC})_2\text{O}$ (513 мг, 2,4 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 30 мин (95%-ное превращение). Затем добавляли пиридин (0,5 мл) и оставляли смесь при комнатной температуре на ночь. Растворитель выпаривали при пониженном давлении, а полученный остаток растворяли в пиридине (4 мл), охлаждали на ледяной бане, добавляли As_2O (1 мл) и оставили перемешиваемую смесь медленно нагреваться до комнатной температуры на ночь. Смесь концентрировали при пониженном давлении, а остаток подвергали дважды совместному выпариванию с толуолом. Темно-коричневое масло (0,9 г) очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем, первоначально 100%-ным CHCl_3 , а затем смесью $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 99,5/0,5. Выпаривание чистых объединенных фракций привело к получению 241 мг соединения, соответствующего заголовку, в виде светло-желтого масла. МС m/z 289 $[\text{M} + \text{H-изобутен}]^+$.

Промежуточное соединение 15. трет-Бутил-7-гидроксид-6-метил-1-(фенилсульфонил)-1,3,4,6-тетрагидро-5Н-азепино[5,4,3-сd]индол-5-карбоксилат



Раствор трет-бутил-7-(ацетилокси)-6-метил-1,3,4,6-тетрагидро-5Н-азепино[5,4,3-сd]индол-5-карбоксилата, промежуточное соединение 14 (241 мг, 0,7 ммоль) в безводном ДМФА (4 мл) охлаждали в ледяной бане, добавляли бензолсульфонилхлорид (210 мг, 1,2 ммоль), а затем небольшими порциями в течение 1 мин NaH (34 мг, 1,4 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 мин, после чего добавляли 2 М NaOH (0,5 мл) и оставляли смесь при комнатной температуре на ночь. Смесь разбавляли водой (10 мл) и к коричневому мутному раствору осторожно добавляли HOAc (0,5 мл), что привело к осаждению грязно-белого твердого вещества. Затем добавляли еще воды (20 мл), после чего твердые частицы выделяли путем фильтрования и сушили, получив 245 мг грязно-белых кристаллов. МС m/z 343 $[\text{M} + \text{H-BOC}]^+$.

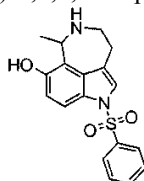
Пример 17. 7-Метокси-6-метил-1-(фенилсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индола трифторацетат



К раствору трет-бутил-7-гидроксид-6-метил-1-(фенилсульфонил)-1,3,4,6-тетрагидро-5Н-азепино[5,4,3-сd]индол-5-карбоксилата, промежуточное звено 15 (39 мг, 0,079 ммоль), в ацетоне (10 мл) добавляли K_2CO_3 (110 мг, 0,79 ммоль), а затем MeI (79 мг, 0,55 ммоль), и кипятили смесь с обратным холодильником в течение ночи. Растворитель из отфильтрованного раствора выпаривали при понижен-

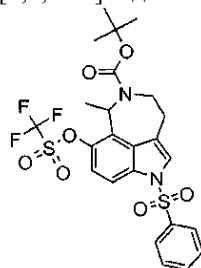
ном давлении, а полученное масло растворяли в ДХМ/ТФУ 50/50 (1 мл) и оставляли при комнатной температуре на ночь. Растворитель выпаривали при пониженном давлении, полученное масло растворяли в MeOH с каплей 25%-ного водного раствора NH_3 , а неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Xterra C18, 10 mM NH_4CO_3 (pH 10) - CH_3CN), получив 11,9 мг соединения, соответствующего заголовку, в виде коричневого масла. МС m/z 357 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Пример 18. 6-Метил-1-(фенилсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидро-1H-азепино[5,4,3-cd]индол-7-ол



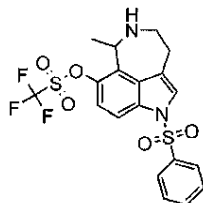
Смесь 50/50 ДХМ/ТФУ (1 мл) добавляли к трет-бутил-7-гидрокси-6-метил-1-(фенилсульфонил)-1,3,4,6-тетрагидро-5H-азепино[5,4,3-cd]индол-5-карбоксилату, промежуточное соединение 15 (16 мг, 0,036 ммоль), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении, а неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Xterra C18, 10 mM NH_4CO_3 (pH 10) - CH_3CN), получив 6,9 мг соединения, соответствующего заголовку. МС m/z 343 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 16. трет-Бутил-6-метил-1-(фенилсульфонил)-7-[[[(трифторметил)сульфонил]окси]-1,3,4,6-тетрагидро-5H-азепино[5,4,3-cd]индол-5-карбоксилат



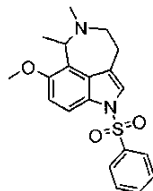
трет-Бутил-7-гидрокси-6-метил-1-(фенилсульфонил)-1,3,4,6-тетрагидро-5H-азепино[5,4,3-cd]индол-5-карбоксилат, промежуточное соединение 15 (80 мг, 0,18 ммоль), N-фенилтрифторметансульфонимид (129 мг, 0,36 ммоль), ДХМ (3 мл) и N,N-диизопропилэтиламин (ДИПЭА) (70 мг, 0,54 ммоль) смешивали в 16-мм пробирке с завинчивающейся крышкой. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, добавлен дополнительный эквивалент N-фенилтрифторметансульфонимида и ДИПЭА вместе с дополнительным количеством ДХМ (6 мл), после чего мутную смесь перемешивали в течение еще двух дней. Прозрачный раствор промывали подкисленной (pH <1, HCl) ледяной водой и соевым раствором. Растворитель выпаривали при пониженном давлении, а полученное твердое вещество растирали с малым количеством холодного MeOH (1 мл). Белые кристаллы удаляли фильтрованием и сушили с получением 60 мг продукта. МС m/z 519 $[\text{M} + \text{H-изобутен}]^+$.

Пример 19. 6-Метил-1-(фенилсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидро-1H-азепино[5,4,3-cd]индол-7-илтрифторметансульфоната трифторацетат



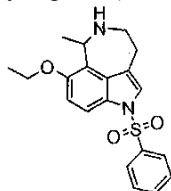
трет-Бутил-6-метил-1-(фенилсульфонил)-7-[[[(трифторметил)сульфонил]окси]-1,3,4,6-тетрагидро-5H-азепино[5,4,3-cd]индол-5-карбоксилат, промежуточное соединение 16 (12,6 мг, 0,022 ммоль), растворяли в смеси 50/50 ДХМ/ТФУ (1 мл) и оставляли при комнатной температуре на 1 ч. Выпаренный неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (ACE C8 5 мм, вода, содержащая 0,1% ТФУ - CH_3CN), получив 7,2 мг соединения, соответствующего заголовку, в виде светло-коричневого масла. МС m/z 474 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Пример 20. 7-Метокси-5,6-диметил-1-(фенилсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидро-1H-азепино[5,4,3-cd]индол



К 7-Метокси-6-метил-1-(фенилсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индолу, пример 17 (11,4 мг, 0,032 ммоль), в ДХЭ (2 мл) добавляли триацетоксиборгидрид натрия (20 мг, 0,096 ммоль) с последующим добавлением капли водного раствора формальдегида (11 мг, 0,10 ммоль) и перемешивали смесь при 40°C в течение 1 ч. Органическую фазу дважды промывали 0,1 М NaOH, а масло от выпаренной органической фазы очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Xterra C18, 10 mM NH₄CO₃ (pH 10) - CH₃CN), получив 7,5 мг соединения, соответствующего заголовку, в виде грязно-белого масла. МС m/z 371 [M + H]⁺.

Пример 21. 7-Этокси-6-метил-1-(фенилсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индол

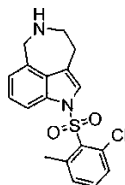


трет-Бутил-7-гидрокси-6-метил-1-(фенилсульфонил)-1,3,4,6-тетрагидро-5Н-азепино[5,4,3-сd]индол-5-карбоксилат, промежуточное соединение 15 (16 мг, 0,036 ммоль), ацетон (5 мл), K₂CO₃ (50 мг, 0,36 ммоль) и EtI (34 мг, 0,22 ммоль) добавляли в 16-мм пробирку с завинчивающейся крышкой, после чего суспензию перемешивали при 62°C в течение ночи. Растворитель из фильтрованной смеси выпаривали при пониженном давлении, а остаток растворяли в ДХМ/ТФУ 50/50 (1 мл) и оставляли при комнатной температуре на 2 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении, а неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Xterra C18, 10 mM NH₄CO₃ (pH 10) - CH₃CN), получив 9,0 мг (67%) соединения, соответствующего заголовку, в виде коричневого масла. МС m/z 371 [M + H]⁺.

Общая методика сульфонилирования, используемая в примерах 22-70.

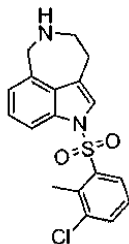
NaH (95%; приблизительно 3 мг, 0,125 ммоль, 2,5 экв.) добавляли к суспензии трет-бутил-1,3,4,6-тетрагидро-5Н-азепино[5,4,3-сd]индол-5-карбоксилата, промежуточного соединения 12 (14 мг, 0,050 ммоль), в безводном CH₃CN (350 мкл). Флакон сразу наполняли N₂, запечатывали и встряхивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. К реакционной смеси добавляли (через мембрану) раствор сульфонила (0,75 ммоль, 1,5 экв.), растворенного в безводном CH₃CN (150 мкл), после чего встряхивание продолжали в течение 3 ч. ТФУ (100 мкл) добавляли к реакционной смеси с получением в результате деблокированного продукта через 2-16 ч реакции. Реакционную смесь разбавляли H₂O (100 мкл) и MeOH (~1000 мкл) и очищали с помощью препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (ACE C₈, 5 мкм 21×50 мм, поток 25 мл/мин, 0,1% ТФУ в H₂O (MilliQ) - CH₃CN), получив продукт в форме соответствующей трифторацетатной соли. Сульфонила, которые не были растворимы в CH₃CN, добавляли непосредственно в реакционные смеси в твердом виде.

Пример 22. 1-[(2-Хлор-6-метилфенил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индола трифторацетат



Соединение, соответствующее заголовку, получали из трет-бутил-1,3,4,6-тетрагидро-5Н-азепино[5,4,3-сd]индол-5-карбоксилата, промежуточного соединения 12 (14 мг, 0,05 ммоль) и 2-хлор-6-метилбензолсульфонилхлорида (17 мг, 0,75 ммоль), как описано в общей методике выше, получив 13,3 мг продукта. МС (ESI) m/z 361 [M + H]⁺.

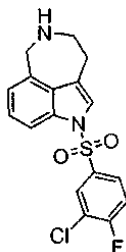
Пример 23. 1-[(3-Хлор-2-метилфенил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индола трифторацетат



Соединение, соответствующее заголовку, получали из трет-бутил-1,3,4,6-тетрагидро-5Н-азепино[5,4,3-сd]индол-5-карбоксилата, промежуточного соединения 12 (14 мг, 0,05 ммоль) и 3-хлор-2-метилбензолсульфонилхлорида (17 мг, 0,75 ммоль), как описано в общей методике выше, получив 5,2 мг продукта. МС (ESI) m/z 361 [M + H]⁺.

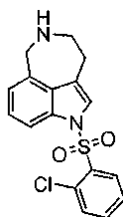
Пример 24. 1-[(3-Хлор-4-фторфенил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индола

трифторацетат



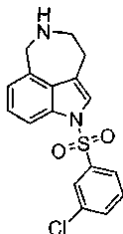
Соединение, соответствующее заголовку, получали из трет-бутил-1,3,4,6-тетрагидро-5Н-азепино[5,4,3-сd]индол-5-карбоксилата, промежуточного соединения 12 (14 мг, 0,05 ммоль) и 3-хлор-4-фторбензолсульфонилхлорида (17 мг, 0,75 ммоль), как описано в общей методике выше, получив 10,1 мг продукта. МС (ESI) m/z 365 $[M + H]^+$.

Пример 25. 1-[(2-Хлорфенил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индола трифтор-ацетат



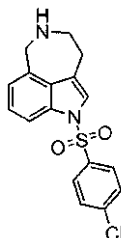
Соединение, соответствующее заголовку, получали из трет-бутил-1,3,4,6-тетрагидро-5Н-азепино[5,4,3-сd]индол-5-карбоксилата, промежуточного соединения 12 (14 мг, 0,05 ммоль) и 2-хлорбензолсульфонилхлорида (16 мг, 0,75 ммоль), как описано в общей методике выше, получив 11,7 мг продукта. МС (ESI) m/z 347 $[M + H]^+$.

Пример 26. 1-[(3-Хлорфенил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индола трифтор-ацетат



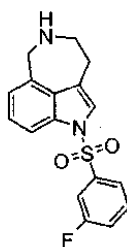
Соединение, соответствующее заголовку, получали из трет-бутил-1,3,4,6-тетрагидро-5Н-азепино[5,4,3-сd]индол-5-карбоксилата, промежуточного соединения 12 (14 мг, 0,05 ммоль) и 3-хлорбензолсульфонилхлорида (16 мг, 0,75 ммоль), как описано в общей методике выше, получив 1,2 мг продукта. МС (ESI) m/z 347 $[M + H]^+$.

Пример 27. 1-[(4-Хлорфенил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индола трифтор-ацетат



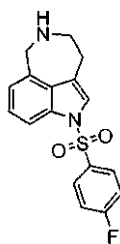
Соединение, соответствующее заголовку, получали из трет-бутил-1,3,4,6-тетрагидро-5Н-азепино[5,4,3-сd]индол-5-карбоксилата, промежуточного соединения 12 (14 мг, 0,05 ммоль) и 4-хлорбензолсульфонилхлорида (16 мг, 0,75 ммоль), как описано в общей методике выше, получив 13,1 мг продукта. МС (ESI) m/z 331 $[M + H]^+$.

Пример 28. 1-[(3-Фторфенил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индола трифтор-ацетат



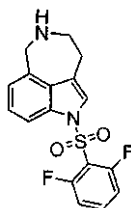
Соединение, соответствующее заголовку, получали из трет-бутил-1,3,4,6-тетрагидро-5Н-азепино[5,4,3-сд]индол-5-карбоксилата, промежуточного соединения 12 (14 мг, 0,05 ммоль) и 3-фторбензолсульфонилхлорида (15 мг, 0,75 ммоль), как описано в общей методике выше, получив 9,7 мг продукта. МС (ESI) m/z 347 $[M + H]^+$.

Пример 29. 1-[(4-Фторфенил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сд]индола трифторацетат



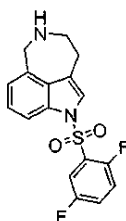
Соединение, соответствующее заголовку, получали из трет-бутил-1,3,4,6-тетрагидро-5Н-азепино[5,4,3-сд]индол-5-карбоксилата, промежуточного соединения 12 (14 мг, 0,05 ммоль) и 4-фторбензолсульфонилхлорида (15 мг, 0,75 ммоль), как описано в общей методике выше, получив 12,0 мг продукта. МС (ESI) m/z 331 $[M + H]^+$.

Пример 30. 1-[(2,6-Дифторфенил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сд]индола трифторацетат



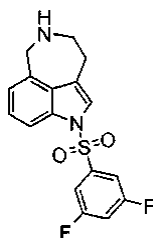
Соединение, соответствующее заголовку, получали из трет-бутил-1,3,4,6-тетрагидро-5Н-азепино[5,4,3-сд]индол-5-карбоксилата, промежуточного соединения 12 (14 мг, 0,05 ммоль) и 2,6-дифторбензолсульфонилхлорида (16 мг, 0,75 ммоль), как описано в общей методике выше, получив 10,8 мг продукта. МС (ESI) m/z 349 $[M + H]^+$.

Пример 31. 1-[(2,5-Дифторфенил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сд]индола трифторацетат



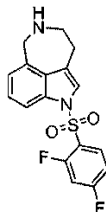
Соединение, соответствующее заголовку, получали из трет-бутил-1,3,4,6-тетрагидро-5Н-азепино[5,4,3-сд]индол-5-карбоксилата, промежуточного соединения 12 (14 мг, 0,05 ммоль) и 2,5-дифторбензолсульфонилхлорида (16 мг, 0,75 ммоль), как описано в общей методике выше, получив 9,4 мг продукта. МС (ESI) m/z 349 $[M + H]^+$.

Пример 32. 1-[(3,5-Дифторфенил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сд]индола трифторацетат



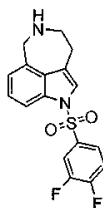
Соединение, соответствующее заголовку, получали из трет-бутил-1,3,4,6-тетрагидро-5Н-азепино[5,4,3-сd]индол-5-карбоксилата, промежуточного соединения 12 (14 мг, 0,05 ммоль) и 3,5-дифторбензолсульфонилхлорида (16 мг, 0,75 ммоль), как описано в общей методике выше, получив 9,9 мг продукта. МС (ESI) m/z 349 $[M + H]^+$.

Пример 33. 1-[(2,4-Дифторфенил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индола трифторацетат



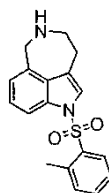
Соединение, соответствующее заголовку, получали из трет-бутил-1,3,4,6-тетрагидро-5Н-азепино[5,4,3-сd]индол-5-карбоксилата, промежуточного соединения 12 (14 мг, 0,05 ммоль) и 2,4-дифторбензолсульфонилхлорида (16 мг, 0,75 ммоль), как описано в общей методике выше, получив 9,6 мг продукта. МС (ESI) m/z 349 $[M + H]^+$.

Пример 34. 1-[(3,4-Дифторфенил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индола трифторацетат



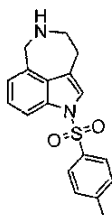
Соединение, соответствующее заголовку, получали из трет-бутил-1,3,4,6-тетрагидро-5Н-азепино[5,4,3-сd]индол-5-карбоксилата, промежуточного соединения 12 (14 мг, 0,05 ммоль) и 3,4-дифторбензолсульфонилхлорида (16 мг, 0,75 ммоль), как описано в общей методике выше, получив 7,4 мг (32%) продукта. МС (ESI) m/z 349 $[M + H]^+$.

Пример 35. 1-[(2-Метилфенил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индола трифторацетат



Соединение, соответствующее заголовку, получали из трет-бутил-1,3,4,6-тетрагидро-5Н-азепино[5,4,3-сd]индол-5-карбоксилата, промежуточного соединения 12 (14 мг, 0,05 ммоль) и 2-метилбензолсульфонилхлорида (14 мг, 0,75 ммоль), как описано в общей методике выше, получив 8,2 мг продукта. МС (ESI) m/z 327 $[M + H]^+$.

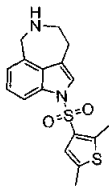
Пример 36. 1-[(4-Метилфенил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индола трифторацетат



Соединение, соответствующее заголовку, получали из трет-бутил-1,3,4,6-тетрагидро-5Н-азепино[5,4,3-сd]индол-5-карбоксилата, промежуточного соединения 12 (14 мг, 0,05 ммоль) и 4-

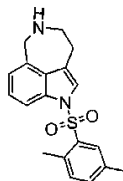
метилбензолсульфонилхлорида (14 мг, 0,75 ммоль), как описано в общей методике выше, получив 12,5 мг продукта. МС (ESI) m/z 327 $[M + H]^+$.

Пример 37. 1-[(2,5-Диметил-3-тиенил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-*cd*]индола трифторацетат



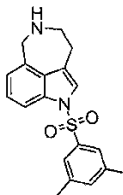
Соединение, соответствующее заголовку, получали из трет-бутил-1,3,4,6-тетрагидро-5Н-азепино[5,4,3-*cd*]индол-5-карбоксилата, промежуточного соединения 12 (14 мг, 0,05 ммоль) и 2,5-диметилтиофен-3-сульфонилхлорида (16 мг, 0,75 ммоль), как описано в общей методике выше, получив 9,8 мг продукта. МС (ESI) m/z 347 $[M + H]^+$.

Пример 38. 1-[(2,5-Диметилфенил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-*cd*]индола трифторацетат



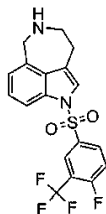
Соединение, соответствующее заголовку, получали из трет-бутил-1,3,4,6-тетрагидро-5Н-азепино[5,4,3-*cd*]индол-5-карбоксилата, промежуточного соединения 12 (14 мг, 0,05 ммоль) и 2,5-диметилбензолсульфонилхлорида (15 мг, 0,75 ммоль), как описано в общей методике выше, получив 12,1 мг продукта. МС (ESI) m/z 341 $[M + H]^+$.

Пример 39. 1-[(3,5-Диметилфенил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-*cd*]индола гидроклорид



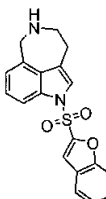
Соединение, соответствующее заголовку, получали из трет-бутил-1,3,4,6-тетрагидро-5Н-азепино[5,4,3-*cd*]индол-5-карбоксилата, промежуточного соединения 12 (14 мг, 0,05 ммоль) и 3,5-диметилбензолсульфонилхлорида (15 мг, 0,75 ммоль), как описано в общей методике выше, получив 8,9 мг продукта. МС (ESI) m/z 341 $[M + H]^+$.

Пример 40. 1-{[4-Фтор-3-(трифторметил)фенил]сульфонил}-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-*cd*]индола трифторацетат



Соединение, соответствующее заголовку, получали из трет-бутил-1,3,4,6-тетрагидро-5Н-азепино[5,4,3-*cd*]индол-5-карбоксилата, промежуточного соединения 12 (14 мг, 0,05 ммоль) и 4-фтор-3-(трифторметил)бензолсульфонилхлорида (20 мг, 0,75 ммоль), как описано в общей методике выше, получив 10,3 мг продукта. МС (ESI) m/z 399 $[M + H]^+$.

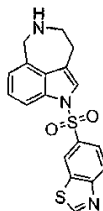
Пример 41. 1-(1-Бензофуран-2-илсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-*cd*]индола трифторацетат



Соединение, соответствующее заголовку, получали из трет-бутил-1,3,4,6-тетрагидро-5Н-

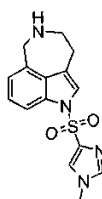
азепино[5,4,3-cd]индол-5-карбоксилата, промежуточного соединения 12 (14 мг, 0,05 ммоль) и 1-бензофуран-2-сульфонилхлорида (16 мг, 0,75 ммоль), как описано в общей методике выше, получив 3,6 мг продукта. МС (ESI) m/z 353 $[M + H]^+$.

Пример 42. 1-(1,3-Бензотиазол-6-илсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидро-1H-азепино[5,4,3-cd]индола трифторацетат



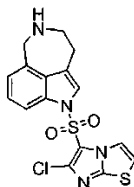
Соединение, соответствующее заголовку, получали из трет-бутил-1,3,4,6-тетрагидро-5H-азепино[5,4,3-cd]индол-5-карбоксилата, промежуточного соединения 12 (14 мг, 0,05 ммоль) и 1,3-бензотиазол-6-сульфонилхлорида (18 мг, 0,75 ммоль), как описано в общей методике выше, получив 3,6 мг продукта. МС (ESI) m/z 370 $[M + H]^+$.

Пример 43. 1-[(1-Метил-1H-имидазол-4-ил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1H-азепино[5,4,3-cd]индола трифторацетат



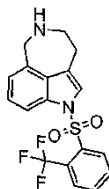
Соединение, соответствующее заголовку, получали из трет-бутил-1,3,4,6-тетрагидро-5H-азепино[5,4,3-cd]индол-5-карбоксилата, промежуточного соединения 12 (14 мг, 0,05 ммоль) и 1-метил-1H-имидазол-4-сульфонилхлорида (14 мг, 0,75 ммоль), как описано в общей методике выше, получив 11,0 мг продукта. МС (ESI) m/z 317 $[M + H]^+$.

Пример 44. 1-[(6-Хлоримидазо[2,1-b][1,3]тиазол-5-ил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1H-азепино[5,4,3-cd]индола трифторацетат



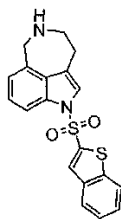
Соединение, соответствующее заголовку, получали из трет-бутил-1,3,4,6-тетрагидро-5H-азепино[5,4,3-cd]индол-5-карбоксилата, промежуточного соединения 12 (14 мг, 0,05 ммоль) и 6-хлоримидазо[2,1-b][1,3]тиазол-5-сульфонилхлорида (19 мг, 0,75 ммоль), как описано в общей методике выше, получив 3,9 мг продукта. МС (ESI) m/z 393 $[M + H]^+$.

Пример 45. 1-{[2-(Трифторметил)фенил]сульфонил}-3,4,5,6-тетрагидро-1H-азепино[5,4,3-cd]индола трифторацетат



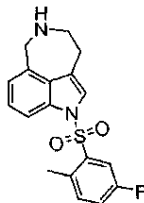
Соединение, соответствующее заголовку, получали из трет-бутил-1,3,4,6-тетрагидро-5H-азепино[5,4,3-cd]индол-5-карбоксилата, промежуточного соединения 12 (14 мг, 0,05 ммоль) и 2-(трифторметил)бензолсульфонилхлорида (18 мг, 0,75 ммоль), как описано в общей методике выше, получив 1,9 мг продукта. МС (ESI) m/z 381 $[M + H]^+$.

Пример 46. 1-(1-Бензотиен-2-илсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидро-1H-азепино[5,4,3-cd]индола трифторацетат



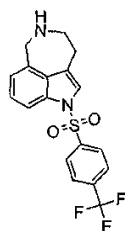
Соединение, соответствующее заголовку, получали из трет-бутил-1,3,4,6-тетрагидро-5Н-азепино[5,4,3-сd]индол-5-карбоксилата, промежуточного соединения 12 (14 мг, 0,05 ммоль) и 1-бензотиофен-2-сульфонилхлорида (18 мг, 0,75 ммоль), как описано в общей методике выше, получив 9,9 мг продукта. МС (ESI) m/z 369 $[M + H]^+$.

Пример 47. 1-[(5-Фтор-2-метилфенил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индола трифторацетат



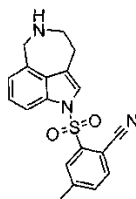
Соединение, соответствующее заголовку, получали из трет-бутил-1,3,4,6-тетрагидро-5Н-азепино[5,4,3-сd]индол-5-карбоксилата, промежуточного соединения 12 (14 мг, 0,05 ммоль) и 5-фтор-2-метилбензолсульфонилхлорида (16 мг, 0,75 ммоль), как описано в общей методике выше, получив 14,5 мг продукта. МС (ESI) m/z 345 $[M + H]^+$.

Пример 48. 1-{[4-(Трифторметил)фенил]сульфонил}-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индола трифторацетат



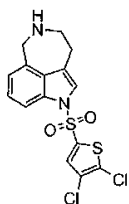
Соединение, соответствующее заголовку, получали из трет-бутил-1,3,4,6-тетрагидро-5Н-азепино[5,4,3-сd]индол-5-карбоксилата, промежуточного соединения 12 (14 мг, 0,05 ммоль) и 4-трифторметилбензолсульфонилхлорида (18 мг, 0,75 ммоль), как описано в общей методике выше, получив 13,9 мг продукта. МС (ESI) m/z 381 $[M + H]^+$.

Пример 49. 4-Метил-2-(3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индол-1-илсульфонил)бензонитрила трифторацетат



Соединение, соответствующее заголовку, получали из трет-бутил-1,3,4,6-тетрагидро-5Н-азепино[5,4,3-сd]индол-5-карбоксилата, промежуточного соединения 12 (14 мг, 0,05 ммоль) и 2-циано-5-метилбензолсульфонилхлорида (16 мг, 0,75 ммоль), как описано в общей методике выше, получив 1,3 мг продукта. МС (ESI) m/z 352 $[M + H]^+$.

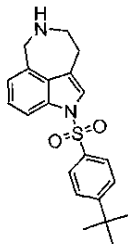
Пример 50. 1-[(4,5-Дихлор-2-тиенил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индола трифторацетат



Соединение, соответствующее заголовку, получали из трет-бутил-1,3,4,6-тетрагидро-5Н-азепино[5,4,3-сd]индол-5-карбоксилата, промежуточного соединения 12 (14 мг, 0,05 ммоль) и 4,5-

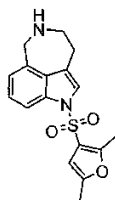
дихлортиофен-2-сульфонилхлорида (19 мг, 0,75 ммоль), как описано в общей методике выше, получив 4,0 мг продукта. МС (ESI) m/z 387 $[M + H]^+$.

Пример 51. 1-[(4-трет-Бутилфенил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-*cd*]индола трифторацетат



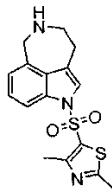
Соединение, соответствующее заголовку, получали из трет-бутил-1,3,4,6-тетрагидро-5Н-азепино[5,4,3-*cd*]индол-5-карбоксилата, промежуточного соединения 12 (14 мг, 0,05 ммоль) и 4-трет-бутилбензолсульфонилхлорида (18 мг, 0,75 ммоль), как описано в общей методике выше, получив 13,1 мг продукта. МС (ESI) m/z 369 $[M + H]^+$.

Пример 52. 1-[(2,5-Диметил-3-фурил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-*cd*]индола трифторацетат



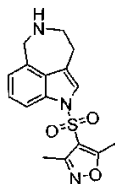
Соединение, соответствующее заголовку, получали из трет-бутил-1,3,4,6-тетрагидро-5Н-азепино[5,4,3-*cd*]индол-5-карбоксилата, промежуточного соединения 12 (14 мг, 0,05 ммоль) и 2,5-диметилфуран-3-сульфонилхлорида (15 мг, 0,75 ммоль), как описано в общей методике выше, получив 11,6 мг продукта. МС (ESI) m/z 331 $[M + H]^+$.

Пример 53. 1-[(2,4-Диметил-1,3-тиазол-5-ил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-*cd*]индола трифторацетат



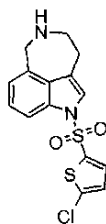
Соединение, соответствующее заголовку, получали из трет-бутил-1,3,4,6-тетрагидро-5Н-азепино[5,4,3-*cd*]индол-5-карбоксилата, промежуточного соединения 12 (14 мг, 0,05 ммоль) и 2,4-диметил-1,3-тиазол-5-сульфонилхлорида (16 мг, 0,75 ммоль), как описано в общей методике выше, получив 6,1 мг продукта. МС (ESI) m/z 348 $[M + H]^+$.

Пример 54. 1-[(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-*cd*]индола трифторацетат



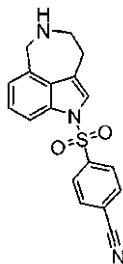
Соединение, соответствующее заголовку, получали из трет-бутил-1,3,4,6-тетрагидро-5Н-азепино[5,4,3-*cd*]индол-5-карбоксилата, промежуточного соединения 12 (14 мг, 0,05 ммоль) и 3,5-диметилизоксазол-4-сульфонилхлорида (15 мг, 0,75 ммоль), как описано в общей методике выше, получив 7,9 мг продукта. МС (ESI) m/z 332 $[M + H]^+$.

Пример 55. 1-[(5-Хлор-2-тиенил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-*cd*]индола трифторацетат



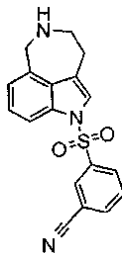
Соединение, соответствующее заголовку, получали из трет-бутил-1,3,4,6-тетрагидро-5Н-азепино[5,4,3-сd]индол-5-карбоксилата, промежуточного соединения 12 (14 мг, 0,05 ммоль) и 5-хлортиофен-2-сульфонилхлорида (16 мг, 0,75 ммоль), как описано в общей методике выше, получив 5,7 мг продукта. МС (ESI) m/z 353 $[M + H]^+$.

Пример 56. 4-(3,4,5,6-Тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индол-1-илсульфонил)бензонитрила трифторацетат



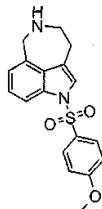
Соединение, соответствующее заголовку, получали из трет-бутил-1,3,4,6-тетрагидро-5Н-азепино[5,4,3-сd]индол-5-карбоксилата, промежуточного соединения 12 (14 мг, 0,05 ммоль) и 4-цианобензолсульфонилхлорида (15 мг, 0,75 ммоль), как описано в общей методике выше, получив 6,4 мг продукта. МС (ESI) m/z 338 $[M + H]^+$.

Пример 57. 3-(3,4,5,6-Тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индол-1-илсульфонил)бензонитрила трифторацетат



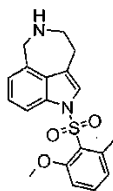
Соединение, соответствующее заголовку, получали из трет-бутил-1,3,4,6-тетрагидро-5Н-азепино[5,4,3-сd]индол-5-карбоксилата, промежуточного соединения 12 (14 мг, 0,05 ммоль) и 3-цианобензолсульфонилхлорида (15 мг, 0,75 ммоль), как описано в общей методике выше, получив 10,1 мг продукта. МС (ESI) m/z 338 $[M + H]^+$.

Пример 58. 1-[(4-Метоксифенил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индола трифторацетат



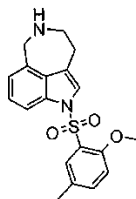
Соединение, соответствующее заголовку, получали из трет-бутил-1,3,4,6-тетрагидро-5Н-азепино[5,4,3-сd]индол-5-карбоксилата, промежуточного соединения 12 (14 мг, 0,05 ммоль) и 4-метоксифенилсульфонилхлорида (16 мг, 0,75 ммоль), как описано в общей методике выше, получив 12,3 мг продукта. МС (ESI) m/z 343 $[M + H]^+$.

Пример 59. 1-[(2-Метокси-6-метилфенил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индола трифторацетат



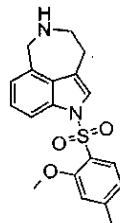
Соединение, соответствующее заголовку, получали из трет-бутил-1,3,4,6-тетрагидро-5Н-азепино[5,4,3-сd]индол-5-карбоксилата, промежуточного соединения 12 (14 мг, 0,05 ммоль) и 2-метокси-6-метилбензолсульфонилхлорида (17 мг, 0,75 ммоль), как описано в общей методике выше, получив 6,4 мг продукта. МС (ESI) m/z 357 $[M + H]^+$.

Пример 60. 1-[(2-Метокси-5-метилфенил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индола трифторацетат



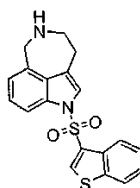
Соединение, соответствующее заголовку, получали из трет-бутил-1,3,4,6-тетрагидро-5Н-азепино[5,4,3-сd]индол-5-карбоксилата, промежуточного соединения 12 (14 мг, 0,05 ммоль) и 2-метокси-5-метилбензолсульфонилхлорида (17 мг, 0,75 ммоль), как описано в общей методике выше, получив 3,6 мг продукта. МС (ESI) m/z 357 $[M + H]^+$.

Пример 61. 1-[(2-Метокси-4-метилфенил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индола трифторацетат



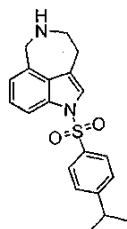
Соединение, соответствующее заголовку, получали из трет-бутил-1,3,4,6-тетрагидро-5Н-азепино[5,4,3-сd]индол-5-карбоксилата, промежуточного соединения 12 (14 мг, 0,05 ммоль) и 2-метокси-4-метилбензолсульфонилхлорида (17 мг, 0,75 ммоль), как описано в общей методике выше, получив 17,4 мг продукта. МС (ESI) m/z 357 $[M + H]^+$.

Пример 62. 1-(1-Бензотиен-3-илсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индола трифторацетат



Соединение, соответствующее заголовку, получали из трет-бутил-1,3,4,6-тетрагидро-5Н-азепино[5,4,3-сd]индол-5-карбоксилата, промежуточного соединения 12 (14 мг, 0,05 ммоль) и 1-бензотиофен-3-сульфонилхлорида (18 мг, 0,75 ммоль), как описано в общей методике выше, получив 5,2 мг продукта. МС (ESI) m/z 369 $[M + H]^+$.

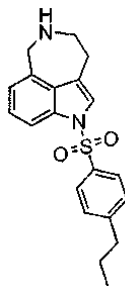
Пример 63. 1-[(4-Изопропилфенил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индола трифторацетат



Соединение, соответствующее заголовку, получали из трет-бутил-1,3,4,6-тетрагидро-5Н-азепино[5,4,3-сd]индол-5-карбоксилата, промежуточного соединения 12 (14 мг, 0,05 ммоль) и 4-изопропилбензолсульфонилхлорида (16 мг, 0,75 ммоль), как описано в общей методике выше, получив

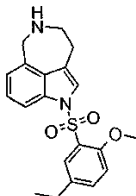
9,5 мг продукта. Спектр ЯМР содержит сигналы, по-видимому, от двух региоизомеров в соотношении 3:1. МС (ESI) m/z 355 $[M + H]^+$.

Пример 64. 1-[(4-Пропилфенил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1H-азепино[5,4,3-cd]индола трифторацетат



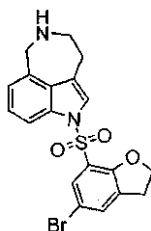
Соединение, соответствующее заголовку, получали из трет-бутил-1,3,4,6-тетрагидро-5H-азепино[5,4,3-cd]индол-5-карбоксилата, промежуточного соединения 12 (14 мг, 0,05 ммоль) и 4-н-пропилбензолсульфонилхлорида (16 мг, 0,75 ммоль), как описано в общей методике выше, получив 8,9 мг продукта. МС (ESI) m/z 355 $[M + H]^+$.

Пример 65. 1-[(5-Этил-2-метоксифенил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1H-азепино[5,4,3-cd]индола трифторацетат



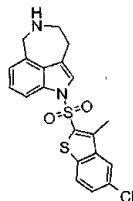
Соединение, соответствующее заголовку, получали из трет-бутил-1,3,4,6-тетрагидро-5H-азепино[5,4,3-cd]индол-5-карбоксилата, промежуточного соединения 12 (14 мг, 0,05 ммоль) и 5-этил-2-метоксibenзолсульфонилхлорида (18 мг, 0,75 ммоль), как описано в общей методике выше, получив 9,1 мг продукта. МС (ESI) m/z 371 $[M + H]^+$.

Пример 66. 1-[(5-Бром-2,3-дигидро-1-бензофуран-7-ил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1H-азепино[5,4,3-cd]индола трифторацетат



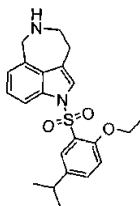
Соединение, соответствующее заголовку, получали из трет-бутил-1,3,4,6-тетрагидро-5H-азепино[5,4,3-cd]индол-5-карбоксилата, промежуточного соединения 12 (14 мг, 0,05 ммоль) и 5-бром-2,3-дигидро-1-бензофуран-7-сульфонилхлорида (22 мг, 0,75 ммоль), как описано в общей методике выше, получив 3,9 мг продукта. МС (ESI) m/z 433 $[M + H]^+$.

Пример 67. 1-[(5-Хлор-3-метил-1-бензотиен-2-ил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1H-азепино[5,4,3-cd]индола трифторацетат



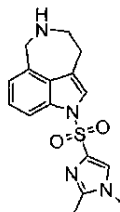
Соединение, соответствующее заголовку, получали из трет-бутил-1,3,4,6-тетрагидро-5H-азепино[5,4,3-cd]индол-5-карбоксилата, промежуточного соединения 12 (14 мг, 0,05 ммоль) и 5-хлор-3-метил-1-бензотиофен-2-сульфонилхлорида (21 мг, 0,75 ммоль), как описано в общей методике выше, получив 4,2 мг продукта. МС (ESI) m/z 417 $[M + H]^+$.

Пример 68. 1-[(2-Этокси-5-изопропилфенил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1H-азепино[5,4,3-cd]индола трифторацетат



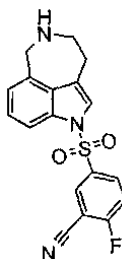
Соединение, соответствующее заголовку, получали из трет-бутил-1,3,4,6-тетрагидро-5Н-азепино[5,4,3-сд]индол-5-карбоксилата, промежуточного соединения 12 (14 мг, 0,05 ммоль) и 2-этокси-5-изопропилбензолсульфонилхлорида (20 мг, 0,75 ммоль), как описано в общей методике выше, получив 14,5 мг продукта. МС (ESI) m/z 399 $[M + H]^+$.

Пример 69. 1-[(1,2-Диметил-1Н-имидазол-4-ил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сд]индола трифторацетат



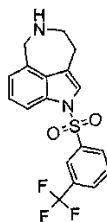
Соединение, соответствующее заголовку, получали из трет-бутил-1,3,4,6-тетрагидро-5Н-азепино[5,4,3-сд]индол-5-карбоксилата, промежуточного соединения 12 (14 мг, 0,05 ммоль) и 1,2-диметил-1Н-имидазол-4-сульфонилхлорида (15 мг, 0,75 ммоль), как описано в общей методике выше, получив 15,6 мг продукта. МС (ESI) m/z 331 $[M + H]^+$.

Пример 70. 2-Фтор-5-(3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сд]индол-1-илсульфонил)бензонитрила трифторацетат



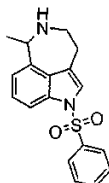
Соединение, соответствующее заголовку, получали из трет-бутил-1,3,4,6-тетрагидро-5Н-азепино[5,4,3-сд]индол-5-карбоксилата, промежуточного соединения 12 (14 мг, 0,05 ммоль) и 3-циано-4-фторбензолсульфонилхлорида (17 мг, 0,75 ммоль), как описано в общей методике выше, получив 14,6 мг продукта. МС (ESI) m/z 356 $[M + H]^+$.

Пример 71. 1-{[3-(Трифторметил)фенил]сульфонил}-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сд]индола трифторацетат



Соединение, соответствующее заголовку, получали из трет-бутил-1,3,4,6-тетрагидро-5Н-азепино[5,4,3-сд]индол-5-карбоксилата, промежуточного соединения 12 (14 мг, 0,05 ммоль) и 3-трифторметилбензолсульфонилхлорида (18 мг, 0,75 ммоль), как описано в общей методике выше, получив 1,7 мг продукта. МС (ESI) m/z 381 $[M + H]^+$.

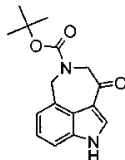
Пример 72. 6-Метил-1-(фенилсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сд]индол



Раствор трет-бутил-6-метил-1-(фенилсульфонил)-7-[[[(трифторметил)сульфонил]окси]-1,3,4,6-тетрагидро-5Н-азепино[5,4,3-сд]индол-5-карбоксилата, промежуточное соединение 16 (16 мг, 0,028

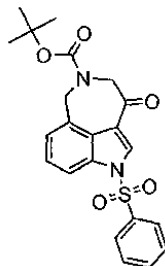
ммоль) в MeOH (4 мл) осторожно добавляли в 16 мм пробирку, содержащую Pd/C (35 мг). Суспензию продували N₂, затем в один прием добавляли формиат аммония (88 мг, 1,4 ммоль), продували смесь N₂ еще раз и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение двух дней. Промежуточное соединение после удаления трифлатной группы очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (ACE C85 мм, вода, содержащая 0,1% ТФУ - CH₃CN). Чистую фракцию выпаривали при пониженном давлении, добавляли ДХМ/ТФУ 50/50 (1 мл) и оставляли смесь при комнатной температуре на 1 ч. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Xterra C 18, 10 mM NH₄CO₃ (pH 10) - CH₃CN), получив 0,8 мг соединения, соответствующего заголовку, в виде белого масла. МС (ESI) m/z 326 [M + H]⁺.

Промежуточное соединение 17. трет-Бутил-3-оксо-1,2,3,4-тетрагидро-5Н-азепино [5,4,3-сd]индол-5-карбоксилат



трет-Бутил-1,3,4,6-тетрагидро-5Н-азепино[5,4,3-сd]индол-5-карбоксилата, промежуточное соединение 12 (100 мг, 0,37 ммоль) и 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон (DDQ) (167 мг, 0,73 ммоль) в смеси ТГФ/вода 9/1 (8 мл) перемешивали под N₂ в течение ночи при комнатной температуре. Соединение очищали на препаративной флеш-колонке Biotage, используя в качестве элюента EtOAc 15-100% в петролейном эфире 40-65°C. Получали 58 мг титульного соединения. МС (ESI +) m/z 231 [M + H-изобутен]⁺.

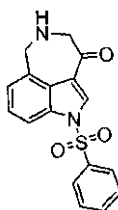
Промежуточное соединение 18. трет-Бутил-3-оксо-1-(фенилсульфонил)-1,3,4,6-тетрагидро-5Н-азепино[5,4,3-сd]индол-5-карбоксилат



трет-Бутил-3-оксо-1,3,4,6-тетрагидро-5Н-азепино[5,4,3-сd]индол-5-карбоксилат, промежуточное соединение 17 (50 мг, 0,17 ммоль), гидросульфат тетрабутиламмония (8 мг, 0,01 ммоль) и бензолсульфонилхлорид (25 мкл, 0,19 ммоль) растворяли в ДХМ (2 мл). Добавляли 2,5 М NaOH (77 мкл). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Фазу ДХМ отбирали и промывали NaHCO₃ (нас.) и водой. После выпаривания получали остаток, который очищали на силикагеле, используя в качестве элюента 8-66% EtOAc в петролейном эфире 45-60°C. В результате получали 42,4 мг титульного соединения в виде прозрачной стекловидной массы. МС (ESI⁺) m/z 371 [M + H-изобутен]⁺.

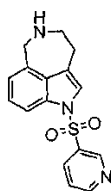
Пример 73.

1-(Фенилсульфонил)-1,4,5,6-тетрагидро-3Н-азепино[5,4,3-сd]индол-3-она трифторацетат



трет-Бутил-3-оксо-1-(фенилсульфонил)-1,3,4,6-тетрагидро-5Н-азепино[5,4,3-сd]индол-5-карбоксилат, промежуточное соединение 18 (5,0 мг, 0,012 ммоль), растворяли в ДХМ (1 мл). Затем добавляли ТФУ (0,5 мл) и нагревали раствор до кипения. Растворитель выпаривали. Получали 5,2 мг соли ТФУ. МС (ESI⁺) m/z 327 [M + H]⁺.

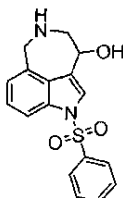
Пример 74. 1-(Пиридин-3-илсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индола бис-(трифторацетат)



К раствору трет-бутил-1,3,4,6-тетрагидро-5Н-азепино[5,4,3-сd]индол-5-карбоксилата, промежуточное соединение 12 (25 мг, 0,092 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли гидросульфат тетрабутиламмония (6,4

мг, 0,02 ммоль), 2 М NaOH (0,2 мл) и пиридин-3-сульфонилхлорид \times HCl (33 мг, 0,18 ммоль). Реакционную смесь интенсивно перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К смеси добавляли еще 2 М NaOH (1 мл), а затем по полэквивалента сульфонилхлорида каждый час в течение 4 ч. Добавляли воду (10 мл) и промывали водную фазу дважды CHCl_3 , после чего объединенные органические фазы выпаривали при пониженном давлении. К полученному маслу добавляли ТФУ/ДХМ 50/50 (1 мл) и оставили смесь перемешиваться при комнатной температуре на ночь. Растворитель удаляли при пониженном давлении, а неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (ACE C85 мм, вода, содержащая 0,1% ТФУ - CH_3CN), получив 4,6 мг соединения, соответствующего названию. МС (ESI) m/z 314 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Пример 75. 1-(Фенилсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-*cd*]индол-3-ола трифторацетат



трет-Бутил-3-оксо-1-(фенилсульфонил)-1,3,4,6-тетрагидро-5Н-азепино[5,4,3-*cd*]индол-5-карбоксилат, промежуточное соединение 18 (11 мг, 0,03 ммоль), растворяли в ДХМ (1 мл). ТФУ (0,5 мл) добавляли и нагревали раствор до кипения, а затем выпаривали. Остаток растворяли в EtOH (3 мл). Добавляли боргидрид натрия (7,5 мг, 0,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин. Раствор подкисляли уксусной кислотой и выпаривали. Стадию выпаривания повторяли дважды с добавлением метанола. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (ACE C85 мм, вода, содержащая 0,1% ТФУ - CH_3CN), получив титруемое соединение в количестве 7 мг. МС (ESI) m/z 311 $[\text{M} + \text{H} - \text{H}_2\text{O}]^+$ и m/z 329 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Биологические тесты

Способность соединения согласно изобретению связываться с 5-HT₆-рецептором и быть фармацевтически применимым может быть определена с помощью *in vivo* и *in vitro* анализов, известных из уровня техники.

а. Анализ на связывание с 5-HT₆-рецептором.

Эксперимент на определение аффинности связывания с 5-HT₆-рецептором человека выполняли на клетках HEK293, трансфицированных 5-HT₆-рецептором с использованием [³H]-LSD в качестве меченого лиганда согласно общей методике, описанной Boess F.G. et al. *Neuropharmacology* 36(4/5) 713-720, 1997.

Материалы.

Культура клеток.

Линию клеток HEK293, трансфицированных 5-HT₆-рецептором человека, выращивали на модифицированной по способу Дульбекко среде Игла, содержащей 5% диализованной эмбриональной бычьей сыворотки (Gibco BRL 10106-1), 0,5 мМ пируват натрия и 400 мкг/мл генетицина (G418) (Gibco BRL 10131-019). Клетки пересеивали 1:10, два раза в неделю.

Химические реактивы.

Радиолиганд [³H]-LSD 60-240 Ки/ммоль, полученный от Amersham Pharmacia Biotech (Buckinghamshire, England), находился в этаноле и хранился при -20°C. Соединения растворяли в 100%-ном ДМСО и разбавляли буфером для связывания.

Одноразовая посуда.

Соединения растворяли в полипропиленовых 96-луночных планшетах с V-образным дном Costar 96 (Corning Inc. Costar, NY, USA). Пробы инкубировали в Packard Optiplate (Packard Instruments B.V., Groningen, The Netherlands). Общее количество добавленного радиолиганда измеряли в 24-луночных планшетах Barex Packard (Packard Instruments B.V., Groningen, The Netherlands) в присутствии сцинтилляционной жидкости Microscint™ 20 (Packard Bioscience, Meriden, CT, USA).

Буфер.

Буфер для связывания состоял из 20 мМ HEPES, 150 мМ NaCl, 10 мМ MgCl₂ и 1 мМ ЭДТА, pH 7,4.

Методы.

Получение мембран.

Клетки выращивали приблизительно до 90% конfluence на культуральных чашках 24,5×24,5 мм. Среду аспирировали и после промывки ледяным PBS клетки снимали, используя 25 мл трис-буфера (50 мМ трис-HCl, 1 мМ ЭДТА, 1 мМ ЭГТА, pH 7,4) и скребок. Затем клетки разрушали с помощью гоменизатора Polytron, а оставшиеся твердые частицы удаляли с помощью центрифугирования на низкой скорости, 1000×g в течение 5 мин. Наконец, мембраны выделяли посредством ультрацентрифугирования (20000×g), суспендировали в буфере для связывания и замораживали в аликвотах при -70°C.

Связывание радиолиганда.

Замороженные клеточные мембраны размораживали, сразу повторно гомогенизировали гомогенизатором Polytron и связывали с гранулами агглютинина из проростков пшеницы SPA (Amersham Life Sciences, Cardiff, England) в течение 30 мин, непрерывно встряхивая пробирки. После связывания гранулы центрифугировали в течение 10 мин при 1000 g, а затем суспендировали в 20 мл буфера для связывания в 96-луночной планшете. Затем инициировали реакцию связывания, добавляя радиолиганд и анализируемые соединения к суспензии мембран на гранулах. После инкубирования при комнатной температуре аналитические планшеты подвергали сцинтилляционному измерению.

Следовали оригинальной методике SPA, за исключением того, что мембраны получали из клеток HEK293, экспрессирующих 5-HT₆-рецептор человека, вместо клеток HeLa (Dinh D.M., Zaworski P.G., Gill G.S., Schlachter S.K., Lawson C.F., Smith M.W. Validation of human 5-HT₆ receptors expressed in HeLa cell membranes: saturation binding studies, pharmacological profiles of standard CNS agents and SPA development. (The Upjohn Company Technical Report 7295-95-064 1995; 27 December). Специфичное связывание [³H]-LSD было насыщаемым, тогда как неспецифичное связывание возрастало линейно вместе с концентрацией добавляемого радиолиганда. [³H]-LSD связывался с высокой аффинностью с 5-HT₆-рецепторами. Значение K_d составило 2,6±0,2 нМ на основе четырех отдельных экспериментов.

Суммарное связывание при концентрации радиолиганда 3 нМ [³H]-LSD, используемой в конкурентных экспериментах, обычно составляло 6000 распадов/мин, а специфичное связывание - более 70%. 5-HT вызвал зависимое от концентрации ингибирование связывания [³H]-LSD с общим средним значением K_i 236 нМ при проверке с двумя различными препаратами мембран. Дисперсия в серии более чем трех экспериментов показала CV 10% со средними значениями K_i 173 нМ (SD 30) и коэффициентом Хилла 0,94 (SD 0,09). Разброс в серии анализов составил 3% (n=4). Все немеченые лиганды вытесняли специфичное связывание [³H]-LSD в зависимости от концентрации, хотя и с различной активностью. Порядок аффинности к 5-HT₆-рецептору контрольных соединений составил: метиотепин (K_i 2 нМ) > миансерин (190 нМ) ~ 5-HT (236 нМ) > метизергид (482 нМ) > месулергин (1970 нМ).

Определение концентрации белка.

Концентрации белков определяли с помощью BioRad Protein Assay (Bradford M.M. (1976) Anal. Biochem. 72:248-254). В качестве стандарта использовали бычий сывороточный альбумин.

Сцинтилляционное измерение.

Радиоактивность измеряли в сцинтилляционном счетчике Packard TopCount™ (Packard Instruments, Meriden, CT, USA) при эффективности счета приблизительно 20%. Эффективность счета определяли в отдельных сериях экспериментов.

Эксперименты по насыщению.

По меньшей мере 6 концентраций в двух образцах радиолиганда (0,1-20 нМ [³H]-LSD) использовали в экспериментах по насыщению. Специфичное связывание вычисляли как разность между суммарным связыванием и неспецифичным связыванием, которую определяли как связывание радиолиганда в присутствии 5 мкМ лизурида. В_{max} и константу диссоциации K_d определяли из нелинейного регрессионного анализа, используя уравнение 1. L_u обозначает концентрацию несвязанного радиолиганда, а y - количество связанного.

Уравнение 1

$$y = \frac{B_{\max} \cdot Lu}{Lu + K_d}$$

Эксперименты по конкурентному связыванию.

Суммарное и неспецифичное связывание радиолиганда определяли в восьми репликах каждого. Пробы, содержащие тестируемое соединение, анализировали дважды при 11 концентрациях. Инкубирование выполняли при комнатной температуре в течение 3 ч. Значение IC₅₀, то есть концентрации тестируемого соединения, при которой на 50% ингибировалось специфичное связывание радиолиганда, определяли с помощью нелинейного регрессионного анализа, а значение K_i вычисляли, используя уравнение 2 [Cheng Y.C. Biochem. Pharmacol. 22, 3099-3108, 1973].

Уравнение 2

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + \frac{L}{K_d}}$$

L - концентрация радиолиганда;

K_d - аффинность радиолиганда.

b. Анализ собственной активности 5-HT₆.

Антагонисты 5-HT₆-рецептора человека характеризовали, измеряя ингибирование 5-HT-индуцированного повышения цАМФ в клетках HEK293, экспрессирующих 5-HT₆-рецептор человека (см. Boess et al. (1997) Neuropharmacology 36: 713-720). Вкратце, HEK293/5-HT₆ клетки сеяли в 96-луночные планшеты, покрытые полилизин, при плотности 25000 на лунку и культивировали в DMEM (среде Игла, модифицированной по способу Дульбекко) (без фенолового красного), содержащей 5% диализиро-

ванной эмбриональной бычьей сыворотки, в течение 48 ч при 37°C в CO₂-инкубаторе при 5% CO₂. Затем среду аспирировали и заменяли 0,1 мл аналитической среды (сбалансированном солевом растворе Хэнкса, содержащем 20 мМ HEPES, 1,5 мМ изобутилметилксантина и 1 мг/мл бычьего сывороточного альбумина). После добавления тестируемых веществ, растворенных в 50 мкл аналитической среды, клетки инкубировали в течение 10 мин при +37°C в CO₂-инкубаторе при 5% CO₂. Среда снова аспирировали и определяли содержание цАМФ, используя набор с радиомеченным цАМФ (Amersham Pharmacia Biotech, BIOTRAK RPA559). Активность антагонистов оценивали количественно, определяя концентрацию, которая вызывала 50%-ное ингибирование 5-НТ (при [5-НТ] = 8-кратной EC₅₀) опосредованного повышения цАМФ, используя формулу $IC_{50,corr} = IC_{50} (1 + [5HT]/EC_{50})$.

Соединения в соответствии с изобретением обладают селективной аффинностью в отношении 5-НТ₆-рецепторов человека со значениями K_i и IC_{50,corr} в диапазоне 0,1 нМ-5 мкМ или показывают процент ингибирования [³H]-LSD ≥ 20% при 50 нМ и являются антагонистами, агонистами или частичными агонистами 5-НТ₆-рецептора человека.

Таблица 1
Аффинность связывания (K_i) к h5-НТ₆-рецептору

Пример	K _i (нМ)
5	21
13	6

Таблица 2
Антагонистическая активность к h5-НТ₆-рецептору

Пример	IC _{50,corr} (нМ)
3	28
15	8

с. Анализ *in vivo* снижения потребления пищи.

Для получения информации по серотонину и потреблению пищи см. обзор Blundell, J.E. and Halford, J.C.G. (1998) Serotonin and Appetite Regulation. Implications for the Pharmacological Treatment of Obesity. CNS Drugs 9:473-495.

Мышь с ожирением (ob/ob) выбирали в качестве первичной животной модели для скрининга, поскольку данная мутантная мышь потребляет большое количество пищи, что приводит к высокому соотношению сигнала - шума. Чтобы дополнительно подтвердить и сравнить данные по эффективности, действие соединений на потребление пищи также изучали на мышах дикого типа (C57BL/6J). Регистрировали количество пищи, потребляемой в течение 15 ч введения соединений.

Во всех исследованиях использовали самцов мыши (линии с ожирением C57BL/6JBom-Lep^{ob} и линии дикого типа C57BL/6JBom; Bomholtsgaard, Denmark) возрастом 8-9 недель, со средней массой тела 50 г (с ожирением) и 25 г (нормальные). Животных размещали отдельно в клетках при 23±1°C, влажности 40-60% и обеспечивали свободный доступ к воде и стандартному корму для лабораторных животных. Световой цикл 12/12-ч света/темноты устанавливали на отключение света в 17:00. Животных выдерживали при указанных условиях в течение по меньшей мере одной недели перед началом исследования.

Тестируемые соединения растворяли в растворителях, подходящих для каждого конкретного соединения, таких как циклодекстрин, циклодекстрин/метансульфоновая кислота, полиэтиленгликоль/метансульфоновая кислота, солевой раствор. Для каждого исследования готовили свежие растворы. Использовали дозы 30, 50 и 100 мг·кг⁻¹·день⁻¹. Чистота тестируемых соединений соответствовала аналитической чистоте.

Животных взвешивали в начале исследования и отбирали случайно на основании массы тела. Использовали осмотические мини-насосы Alzet (модель 2001D; скорость введения 8 мкл/ч), которые применяли, по существу, в соответствии с техническим руководством Alzet (Alza Scientific Products, 1997; Theeuwes, F. and Yam, S.I. Ann. Biomed. Eng. 4(4), 343-353, 1976). Использовали непрерывное подкожное введение продолжительностью 24 ч. Мини-насосы наполняли либо тестируемыми соединениями при различных концентрациях, растворенными в среде для введения, либо только раствором среды для введения и выдерживали в среде для введения, предварительно нагретой до 37°C (приблизительно 1 ч). Мини-насосы вживляли подкожно в области загривка при анестезии короткого действия (метофан/энфлуран). Данная операция длилась приблизительно 5 мин.

Массу кормовых гранул измеряли в 17.00 и в 20.00 в течение двух дней перед (базовая линия) и через один день после вживления осмотических мини-насосов. Взвешивание выполняли с помощью компьютерных весов Mettler Toledo PR 5002. Вносили корректировку на периодические потери пищи при рассыпании. В конце исследования животных умерщвляли путем скручивания шеи и отбирали артериальную кровь для последующего анализа концентраций лекарственного вещества в плазме.

Белки из образцов плазмы осаждали метанолом, центрифугировали и переносили супернатант во

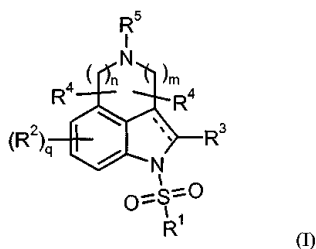
флаконы для ВЭЖХ и вводили в хромато/масс-спектрометрическую систему. Масс-спектрометр устанавливали на режим определения положительных ионов при ионизации электрораспылением и мониторинг множественных реакций. Линейный регрессионный анализ стандартов, проложенных через начало координат, использовали для вычисления концентрации неизвестных образцов.

Потребление пищи за 15 ч измеряли в течение трех последовательных дней, при этом процентные базовые значения получали для каждого животного в день до и после обработки. Значения выражали как среднее значение \pm SD и \pm SEM от восьми животных в группе, получавшей соединения. Статистическую оценку выполняли с помощью однофакторного дисперсионного анализа Крускала-Уоллиса с использованием процентных базовых значений. Если статистическая значимость достигала уровня $p < 0,05$, выполняли U-тест Манна-Уитни с целью статистического сравнения между контрольными и обработанными группами.

Соединения согласно изобретению оказывают действие (то есть снижение потребления пищи) в диапазоне 5-200 мг/кг/д.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемые соли,

где $\text{---}\text{---}\text{---}$ обозначает двойную связь;

m и n, каждый независимо, выбраны из 1 и 2 при условии, что $m + n \leq 3$;

R¹ представляет собой группу, выбранную из фенила, пиридила, фуридила, тиенила, тиадиазолила, оксазолила, бензофуридила, бензотиенила, бензотиазолила, имидазолила, имидазотиазолила и дигидрофуридила, каждый из которых необязательно независимо замещен по одному или нескольким положениям заместителем, выбранным из следующих:

- (a) галоген,
- (b) C₁₋₄-алкил,
- (c) C₁₋₄-алкокси,
- (d) -CF₃ и
- (e) -CN;

q выбран из 0, 1 и 2;

каждый R² независимо выбран из следующих:

- (a) галоген,
- (b) C₁₋₄-алкил,
- (c) фтор-C₁₋₂-алкил,
- (d) C₁₋₂-алкокси,
- (e) фтор-C₁₋₂-алкокси,
- (f) гидроксид,
- (g) -OSO₂CF₃ и
- (h) ацетил;

R³ представляет собой водород,

каждый R⁴ независимо выбран из следующих:

- (a) водород,
- (b) метил,
- (c) оксо и
- (d) гидроксид,

при условии, что когда R⁴ представляет собой оксо, то m или n равно 2, и R⁴ не присоединен к углероду в альфа-положении относительно атома азота в кольце;

R⁵ представляет собой группу, выбранную из следующих:

- (a) водород,
- (b) C₁₋₃-алкил,
- (c) -N(R⁶)₂-C₂₋₄-алкил,
- (d) имидазолилметил и
- (e) пирролидинилметил;

каждый R⁶ представляет собой группу, независимо выбранную из следующих:

- (a) водород и
- (b) метил.

2. Соединение по п.1, в котором

R¹ является группой, выбранной из:

- (a) фенила или
- (b) бензотиенила,

где фенил не замещен или независимо замещен по одному или двум положениям заместителем, выбранным из следующих:

- (a) трифторметил,
 - (b) хлор,
 - (c) метил и
 - (d) метокси;
- R³ и R⁴ обозначают водород;

R⁵ является группой, выбранной из следующих:

- (a) водород,
- (b) метил,
- (c) этил,
- (d) диметиламино,
- (e) имидазолилметил и
- (f) пирролидинилметил.

3. Соединение по п.1, которое выбрано из следующих:

- 1-(фенилсульфонил)-1,3,4,5-тетрагидропирроло[4,3,2-de]изохинолин,
- 4-метил-1-(фенилсульфонил)-1,3,4,5-тетрагидропирроло[4,3,2-de]изохинолин,
- 4-(1H-имидазол-2-илметил)-1-(фенилсульфонил)-1,3,4,5-тетрагидропирроло[4,3,2-de]изохинолин,
- N,N-диметил-2-[1-(фенилсульфонил)-1,5-дигидропирроло[4,3,2-de]изохинолин-4(3H)-ил]этанамин,
- 4-этил-1-(фенилсульфонил)-1,3,4,5-тетрагидропирроло[4,3,2-de]изохинолин,
- 1-(фенилсульфонил)-4-(пирролидин-2-илметил)-1,3,4,5-тетрагидропирроло[4,3,2-de]изохинолин,
- 1-(фенилсульфонил)-4-(пирролидин-3-илметил)-1,3,4,5-тетрагидропирроло[4,3,2-de]изохинолин,
- 1-[(2-хлорфенил)сульфонил]-4-этил-1,3,4,5-тетрагидропирроло[4,3,2-de]изохинолин,
- 4-этил-1-{[2-(трифторметил)фенил]сульфонил}-1,3,4,5-тетрагидропирроло[4,3,2-de]изохинолин,
- 1-(1-бензотиен-2-илсульфонил)-4-этил-1,3,4,5-тетрагидропирроло[4,3,2-de]изохинолин и
- 4-этил-1-[(2-метокси-5-метилфенил)сульфонил]-1,3,4,5-тетрагидропирроло[4,3,2-de]изохинолин.

4. Соединение по п.1, которое выбрано из следующих:

- 4-метил-1-(фенилсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидро-1H-азепино[3,4,5-cd]индол,
- 4-этил-1-(фенилсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидро-1H-азепино[3,4,5-cd]индол,
- 1-(фенилсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидро-1H-азепино[5,4,3-cd]индол,
- 5-метил-1-(фенилсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидро-1H-азепино[5,4,3-cd]индол,
- 1-(фенилсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидро-1H-азепино[3,4,5-cd]индол,
- 7-метокси-6-метил-1-(фенилсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидро-1H-азепино[5,4,3-cd]индол,
- 6-метил-1-(фенилсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидро-1H-азепино[5,4,3-cd]индол-7-ол,
- 6-метил-1-(фенилсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидро-1H-азепино[5,4,3-cd]индол-7-илтрифторметансульфонат,
- 7-метокси-5,6-диметил-1-(фенилсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидро-1H-азепино[5,4,3-cd]индол,
- 7-этокси-6-метил-1-(фенилсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидро-1H-азепино[5,4,3-cd]индол,
- 1-[(2-хлор-6-метилфенил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1H-азепино[5,4,3-cd]индол,
- 1-[(3-хлор-2-метилфенил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1H-азепино[5,4,3-cd]индол,
- 1-[(3-хлор-4-фторфенил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1H-азепино[5,4,3-cd]индол,
- 1-[(2-хлорфенил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1H-азепино[5,4,3-cd]индол,
- 1-[(3-хлорфенил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1H-азепино[5,4,3-cd]индол,
- 1-[(4-хлорфенил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1H-азепино[5,4,3-cd]индол,
- 1-[(3-фторфенил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1H-азепино[5,4,3-cd]индол,
- 1-[(4-фторфенил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1H-азепино[5,4,3-cd]индол,
- 1-[(2,6-дифторфенил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1H-азепино[5,4,3-cd]индол,
- 1-[(2,5-дифторфенил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1H-азепино[5,4,3-cd]индол,
- 1-[(3,5-дифторфенил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1H-азепино[5,4,3-cd]индол,
- 1-[(2,4-дифторфенил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1H-азепино[5,4,3-cd]индол,
- 1-[(3,4-дифторфенил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1H-азепино[5,4,3-cd]индол,
- 1-[(2-метилфенил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1H-азепино[5,4,3-cd]индол,
- 1-[(4-метилфенил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1H-азепино[5,4,3-cd]индол,
- 1-[(2,5-диметил-3-тиенил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1H-азепино[5,4,3-cd]индол,
- 1-[(2,5-диметилфенил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1H-азепино[5,4,3-cd]индол,

- 1-[(3,5-диметилфенил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индол,
 1-{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]сульфонил}-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индол,
 1-(1-бензофуран-2-илсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индол,
 1-(1,3-бензотиазол-6-илсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индол,
 1-[(1-метил-1Н-имидазол-4-ил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индол,
 1-[(6-хлоримидазо[2,1-Ь][1,3]тиазол-5-ил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индол,
 1-{[2-(трифторметил)фенил]сульфонил}-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индол,
 1-(1-бензотиен-2-илсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индол,
 1-[(5-фтор-2-метилфенил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индол,
 1-{[3-(трифторметил)фенил]сульфонил}-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индол,
 1-{[4-(трифторметил)фенил]сульфонил}-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индол,
 4-метил-2-(3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индол-1-илсульфонил)бензонитрил,
 1-[(4,5-дихлор-2-тиенил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индол,
 1-[(4-трет-бутилфенил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индол,
 1-[(2,5-диметил-3-фурил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индол,
 1-[(2,4-диметил-1,3-тиазол-5-ил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индол,
 1-[(3,5-диметилизоксазол-4-ил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индол,
 1-[(5-хлор-2-тиенил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индол,
 4-(3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индол-1-илсульфонил)бензонитрил,
 3-(3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индол-1-илсульфонил)бензонитрил,
 1-[(4-метоксифенил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индол,
 1-[(2-метокси-6-метилфенил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индол,
 1-[(2-метокси-5-метилфенил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индол,
 1-[(2-метокси-4-метилфенил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индол,
 1-(1-бензотиен-3-илсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индол,
 1-[(4-изопропилфенил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индол,
 1-[(4-пропилфенил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индол,
 1-[(5-этил-2-метоксифенил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индол,
 1-[(5-бром-2,3-дигидро-1-бензофуран-7-ил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индол,
 1-[(5-хлор-3-метил-1-бензотиен-2-ил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индол,
 1-[(2-этокси-5-изопропилфенил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индол,
 6-метил-1-(фенилсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индол,
 1-(фенилсульфонил)-1,4,5,6-тетрагидро-3Н-азепино[5,4,3-сd]индол-3-он,
 1-[(1,2-диметил-1Н-имидазол-4-ил)сульфонил]-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индол,
 2-фтор-5-(3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индол-1-илсульфонил)бензонитрил,
 1-(пиридин-3-илсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индол и
 1-(фенилсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-азепино[5,4,3-сd]индол-3-ол.
5. Применение соединения по любому из пп.1-4 для изготовления лекарственного средства для лечения или профилактики заболевания, связанного с 5-НТ₆-рецептором.
6. Применение соединения по любому из пп.1-4 для изготовления лекарственного средства для снижения массы тела или уменьшения прибавления массы тела.
7. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-4 в качестве активного компонента в комбинации с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

