



(51) МПК

C07D 209/14 (2006.01)

C07D 209/30 (2006.01)

C07D 209/32 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2009132657/04, 31.01.2008

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
31.01.2008

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
01.02.2007 FR 0700717

(43) Дата публикации заявки: 10.03.2011 Бюл. № 7

(45) Опубликовано: 20.10.2012 Бюл. № 29

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: WO 03/088897 A2, 30.10.2003. EP 0122157 A,
17.10.1984. WO 2004/099124 A, 18.11.2004. WO
2004/082586 A, 30.09.2004. RU 2125986 C1,
10.02.1999.(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 01.09.2009(86) Заявка РСТ:
FR 2008/000118 (31.01.2008)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2008/110690 (18.09.2008)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", Е.Е.Назиной

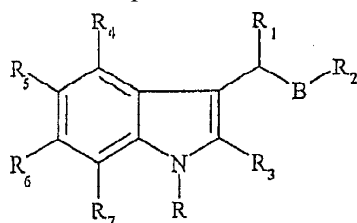
(72) Автор(ы):

ДЕНИ Жан-Ноэль Мари Леон (FR),
ГЭНШАР Ксавье Жан Жорж Мари (FR),
МОРО Урожденная ЛАФФОН Николь
Жанна (FR),
НЕВИЛЛЬ Люк (FR),
ВАЛЛЕ Янник (FR)

(73) Патентообладатель(и):

ЮНИВЕРСИТЕ ЖОЗЕФ ФУРЬЕ (FR),
САНТР НАСЬОНАЛЬ ДЕ ЛЯ РЕШЕРШ
СЪЕНТИФИК (FR)(54) НОВЫЕ ИНДОЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ИХ
ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ СРЕДСТВ

(57) Реферат:

Изобретение относится к применению, по
меньшей мере, одного соединения формулы (I):

(I)

которое способно находиться в форме солей физиологически приемлемых кислот, таких как гидрохлориды, где значения R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ и В приведены в пункте 1 формулы, для получения лекарственного средства, обладающего или антибактериальной активностью, или ингибирующей активностью в отношении эффлюксного насоса. Описаны способы получения некоторых соединений. 12 н. и 12 з.п. ф-лы.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 464 261** (13) **C2**

(51) Int. Cl.

C07D 209/14 (2006.01)

C07D 209/30 (2006.01)

C07D 209/32 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: **2009132657/04**, **31.01.2008**

(24) Effective date for property rights:
31.01.2008

Priority:

(30) Convention priority:
01.02.2007 FR 0700717

(43) Application published: **10.03.2011 Bull. 7**

(45) Date of publication: **20.10.2012 Bull. 29**

(85) Commencement of national phase: **01.09.2009**

(86) PCT application:
FR 2008/000118 (31.01.2008)

(87) PCT publication:
WO 2008/110690 (18.09.2008)

Mail address:

**129090, Moskva, ul. B.Spasskaja, 25, str.3, OOO
"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery",
E.E.Nazinoj**

(72) Inventor(s):

**DENI Zhan-Noehl' Mari Leon (FR),
GEhNShAR Ksav'e Zhan Zhorzh Mari (FR),
MORO Urozhdennaja LAFFON Nikol' Zhanna
(FR),
NEVILL' Ljuk (FR),
VALLE Jannik (FR)**

(73) Proprietor(s):

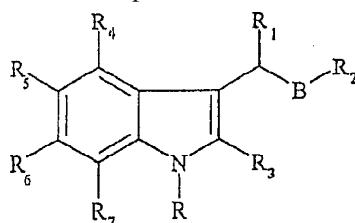
**JuNIVERSITE ZhOZEF FUR'E (FR),
SANTR NAS'ONAL' DE LJ'a REShERSh
S'ENTIFIK (FR)**

(54) NOVEL INDOLE DERIVATIVES, METHOD FOR PRODUCTION THEREOF AND USE THEREOF AS ANTIBACTERIAL AGENTS

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to use of at least one compound of formula (I):



(I)

(I), which is capable of being in form of salts of physiologically acceptable acids such as hydrochlorides, where: the values of R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ and B are given in claim 1, for producing a medicinal agent possessing either antibacterial activity or efflux pump inhibiting activity. Methods of producing certain compounds are described.

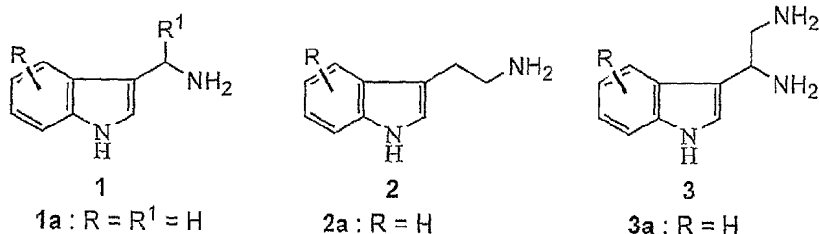
EFFECT: high activity of derivatives.

24 cl

Объектом настоящего изобретения являются новые индольные производные, обладающие антибактериальными свойствами.

Объектом настоящего изобретения также является способ получения указанных новых индольных производных.

Исследование новых биологически активных соединений вызывает возрастающий интерес в области медицины (M. Hibert, J. Haiech *Médecine/Sciences* 2000, 16, 1332-1339). Среди множества выделенных природных продуктов важное положение занимают гетероароматические азотсодержащие соединения, конкретно соединения, полученные из индола. Значительное количество этих индольных соединений содержат "нортриптаминовую" единицу (3'-индолилметиламин) формулы 1a (1, R=R¹=H) или "триптаминовую" единицу (2-(3'-индолил)этиламин) формулы 2a (2, R=H). Для поиска новых оригинальных биологически активных молекул важной областью исследования стала морская среда вследствие большого разнообразия в ней организмов: более 500000 видов организмов (D. J. Faulkner *Nat. Prod. Rep.* 2001, 18, 1-49 и описанные в ней статьи; C.-G. Yang, H. Huang, B. Jiang *Cur. Org. Chem.* 2004, 8, 1691-1720; W. Gul, M. T. Hamann *Life Sciences* 2005, 78, 442-453). Их исследование сделало возможным открытие новых индольных алкалоидов исходной структуры, характеризующейся индольной 1,2-диаминовой единицей формулы 3a (3, R=H), обозначаемой 1-(3'-индолил)-1,2-диаминоэтан.



Эффективное использование этих трех структур 1a, 2a и 3a и соответствующих производных 1, 2 и 3, ключевых звеньев промежуточных соединений в синтезе множества биологически активных индольных соединений, привела многочисленные исследовательские группы к разработке эффективных путей синтеза этих промежуточных соединений. Конкретно, введение азотсодержащей углеродной цепи непосредственно в незамещенное положение 3 индольного кольца, наиболее реактивного положения по реакции ароматического электрофильного замещения, обеспечивает получение требуемой структуры.

Таким образом, наиболее общей реакцией получения индольных производных 1, содержащих (3'-индолил)метиламиновый фрагмент 1a, является реакция Манниха. Она включает взаимодействие альдегида и амина с индольным кольцом в кислой среде. Так как ее применение ограничено (A. Heydari, H. Tavakol, S. Aslanzadeh, J. Azarnia, N. Ahmadi *Synthesis* 2005, 622-626), разработаны другие способы на основе аминометилирования и аминоалкилирования (H.-J. Grumbach, M. Arend, N. Risch *Synthesis* 1996, 883-887 и цитируемые ссылки; Y. Gong, K. Kato, H. Kimoto *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 2002, 75, 2637-3645; N. Sakai, M. Hirasawa, M. Hamajima, T. Konakahara *J. Org. Chem.* 2003, 68, 483-488 и цитируемые ссылки).

Для синтеза индольных производных 2, содержащих 2-(3'-индолил)этиламиновый фрагмент 2a, из индола необходимо несколько стадий для введения двух атомов углерода. Также описаны другие пути, конкретно - из триптофана.

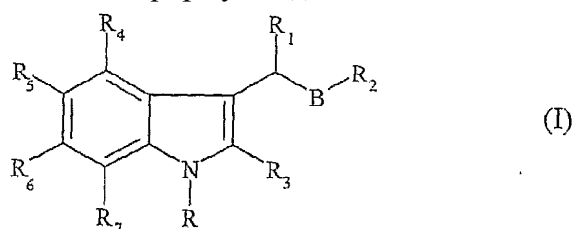
В отношении синтеза индольных производных, содержащих 1-(3'-индолил)-1,2-диаминоэтановый фрагмент 3a, насколько известно авторам изобретения, до 1997 года

описан только один способ. В 1965 году, Rajagopalan и Advani описали способ синтеза индольных 1,2-диаминов на основе реакции Штрекера (P. Rajagopalan, B. G. Advani Tetrahedron Lett. 1965, 2197-2200). Для нее необходимы несколько стадий, начиная от индола, и она приводит к защищенным производным, из которых невозможно
 5 удалить защитную группу аминов. Этот способ требует предварительной защиты индольного азота и не дает возможности получения незащищенных 1,2-диаминированных индольных производных 3.

Таким образом, одна из целей настоящего изобретения включает предоставление
 10 способов синтеза, дающих возможность получения индольных производных, содержащих 1-(3'-индолил)-1,2-диаминоэтановый фрагмент 3a.

Целью настоящего изобретения также является предоставление антибактериальных соединений с новыми структурами, образующихся в результате использования этих
 15 способов, обладающих антибактериальной активностью или с ингибирующей активностью в отношении эффлюксного насоса.

Настоящее изобретение относится к применению, по меньшей мере, одного соединения формулы (I):



25 в которой:

- R представляет собой группу, выбранную из одной из следующих групп:

* атом водорода;

* алкильная группа, содержащая от 1 до 7 атомов углерода, при необходимости
 30 замещенной галогеном (конкретно, хлором или бромом), такая как 2-хлорэтильная группа (-CH₂CH₂Cl);

* алкоксильная группа, содержащая от 1 до 7 атомов углерода, конкретно - алкоксиметильная группа, такая как -OCH₂OMe или метоксильная группа (-OMe);

* метиларильная группа, содержащая от 7 до 11 атомов углерода, конкретно -
 35 бензильная группа или группа -CH₂-C₆H₄-X' с X'=Cl, Br или OH;

* группа -CH₂-NR_aR_b, где R_a и R_b независимо друг от друга представляют собой атом водорода или алкильную группу, содержащую от 1 до 4 атомов углерода, конкретно - метильную группу; указанная группа -CH₂-NR_aR_b конкретно представляет
 40 собой одну из следующих групп: -CH₂NH₂, -CH₂NHMe или -CH₂NMe₂;

* группа -CH₂CH₂NR_aR_b, где R_a и R_b являются такими, как определено выше, указанная группа -CH₂CH₂-NR_aR_b конкретно представляет собой одну из следующих групп: -CH₂CH₂-NH₂, -CH₂CH₂-NHMe или -CH₂CH₂-NMe₂;

* группа NR_aR_b, где R_a и R_b являются такими, как определено выше;

* группа -SO₂Ar, где Ar представляет собой арильную группу, содержащую от 6 до 10 атомов углерода, Ar конкретно представляет собой фенильную группу, при необходимости замещенную метильной группой, конкретно - группой -SO₂Ph или группой -SO₂C₆H₄Me, метильная группа предпочтительно находится в пара-
 45 положении;

* группа, выбранная из: Boc, Fmoc, Cbz, Ac, CF₃CO, C₆H₅CO;

* гидроксильная или алкоксильная группа OR_f, где R_f представляет собой

алкильную группу, содержащую от 1 до 7 атомов углерода, где указанную алкильную группу при необходимости можно замещать арильной группой, содержащей от 6 до 10 атомов углерода или группой NH_2 , R_f предпочтительно представляет собой метильную группу или бензильную группу; или

* силилированная группа $\text{Si}(\text{R}_g)_3$, где группы R_g являются идентичными или различными и независимо друг от друга представляет собой алкильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода, R могут представлять собой, например, $\text{Me}_2\text{трет-BuSi}$, $\text{трет-BuPh}_2\text{Si}$ или группу $\text{Si}(\text{Et})_3$;

- R_3 представляет собой атом водорода или атом галогена, конкретно - Br, Cl, F или I;

- R_4 , R_5 , R_6 и R_7 независимо друг от друга представляют собой группу, выбранную из одной из следующих групп:

* атом водорода;

* алкильная группа, содержащая от 1 до 4 атомов углерода, конкретно - метильная группа;

* трифторметильная группа;

* гидроксильная группа;

* алкоксильная группа, содержащая от 1 до 7 атомов углерода, конкретно - метоксильная группа или бензилоксильная группа;

* гидроксиметильная ($-\text{CH}_2\text{OH}$) или алкоксиметильная ($-\text{CH}_2\text{OR}_f$) группа, где R_f является таким, как определено выше;

* трифторметоксильная группа;

* атом галогена, конкретно - Br, Cl, F или I;

* аминогруппа NH_2 ;

* N-алкиламиногруппа NHR_a , где R_a является таким, как определено выше;

* N,N-диалкиламиногруппа NR_aR_b , конкретно - N,N-диметиламиногруппа, где R_a и

R_b являются такими, как определено выше; или

- R_1 представляет собой группу, выбранную из одной из следующих групп:

* атом водорода,

* алкильная группа, содержащая от 1 до 6 атомов углерода, конкретно - метильная, этильная или изобутильная группа;

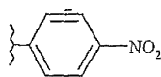
* метиларильная группа, содержащая от 7 до 11 атомов углерода, конкретно - бензильная группа;

* группа $-(\text{CH}_2)_m\text{NH-GP}$, где m представляет собой 1 или 2, а GP представляет собой группу, конкретно выбранную из следующих групп: Boc, Cbz, другая карбаматная группа, такая как $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{OCO}$ (Teos), алкильная группа, содержащая от 1 до 4 атомов углерода, конкретно - метильная группа, бензильная группа, ацильная группа, содержащая от 1 до 7 атомов углерода, конкретно - ацетильная группа, бензоильная группа или трифторацетильная группа;

* группа $-(\text{CH}_2)_m\text{NH}_2$ или $-(\text{CH}_2)_m\text{NH}_2\cdot\text{X}$, где X конкретно представляет собой HCl, HCOOH или HOOCOOH, где m является таким, как определено выше;

* группа $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{GP})(\text{GP}')$, где m и GP являются такими, как определено выше, GP' соответствует тому же определению, что и GP, и GP и GP' являются идентичными или различными,

* арильная группа, содержащая от 6 до 10 атомов углерода, необязательно замещенных NO_2 или метоксильной группой, и конкретно представляющая собой п-нитрофенильную группу



* группа CH_2OH или CH_2SH ,

* группа $\text{CH}_2\text{O-GP}$ или $\text{CH}_2\text{S-GP}$, где GP представляет группу, выбранную из: Ac, CF_3CO , $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$, CONH_2 , O- или S-бензила и CSNH_2 ,

- R_2 представляет собой группу, выбранную из одной из следующих групп:

* атом водорода;

* группа O^- ;

* OH-группа;

* группа $\text{COCH}_2\text{ONH-GP}$, $\text{COCH}_2\text{ONH}_2$ или $\text{COCH}_2\text{ONH}_2\text{Y}$, где GP представляет собой одну из следующих групп: Boc, Fmoc, Ac, Bz или CF_3CO , а Y представляет собой HCl , CF_3COOH , HCOOH или HOOCOOH ; эту оксиаминовую функциональную группу широко применяют для получения, после снятия защиты, оксимов, которые можно высоко функционализировать;

* ацильная группа, содержащая от 1 до 10 атомов углерода, конкретно - ацетильная, трифторацетильная или бензоильная группа;

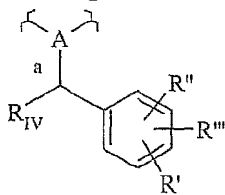
* алкоксильная группа OR_c , где R_c представляет собой алкильную группу, содержащую от 1 до 10 атомов углерода, конкретно - метильная группа или бензильная группа;

* ацилоксильная группа OCOR_c , где R_c является таким, как определено выше;

* уреидогруппа OCONH_2 ;

* тиюреидогруппа OCSNH_2 ;

- В представляет собой группу, выбранную из одной из следующих групп:



(B-1)



(B-2)



(B-3)

* где а представляет собой одинарную связь или двойную связь;

* А представляет собой N или N^+ ;

. где а представляет собой одинарную связь, когда А представляет собой N;

. а представляет собой двойную связь, когда А представляет собой N^+ и R_2

представляет собой O^- ;

* R' , R'' и R''' независимо друг от друга представляют собой группу, выбранную из одной из следующих групп:

* атом водорода;

* OH-группа;

* алкоксильная группа, содержащая от 1 до 4 атомов углерода, конкретно - о-метоксил, м-метоксил и п-метоксил;

* группа NH_2 ;

* N-алкиламиногруппа NHR_a , где R_a является таким, как определено выше;

* N,N-диалкиламиногруппа NR_aR_b , конкретно - N,N-диметиламиногруппа, где R_a и R_b являются такими, как определено выше,

группы R' и R'' представляют собой, предпочтительно совместно, одну из следующих групп: о,п-диметоксил (2,4-диметоксил); ди-м-диметоксил (3,5-диметоксил); м,п-диметоксил (3,4-диметоксил) или OCH_2O (метилендиоксил), тогда R''' представляет

собой атом водорода;

группы R', R'' и R''', предпочтительно совместно, представляют собой одну из следующих групп: 3,4,5-триметоксил; 3,5-диметокси-4-гидроксил или 3,4,5-тригидроксил;

при этом полагают, что, предпочтительно, группы R', R'' и R''' не являются группами NO₂,

* R_{IV} представляет собой одну из следующих групп:

* атом водорода,

* алкильная группа, содержащая от 1 до 4 атомов углерода, конкретно - метильная группа;

* арильная группа, содержащая от 6 до 10 атомов углерода, конкретно - фенильная группа,

* группа CH₂OR_d, где R_d представляет собой группу, выбранную из:

. алкильной группы, содержащей от 1 до 7 атомов углерода, конкретно - метильная группа,

. метиларильной группы, содержащей от 7 до 11 атомов углерода, конкретно - бензильная группа, или

. группы Si(R_e)₃, где группы R_e являются идентичными или различными и независимо друг от друга представляют собой, алкильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода, где Si(R_e)₃ конкретно представляет собой группу Me₂трет-BuSi или Ph₂трет-BuSi;

* GP₁ представляет собой группу Voc или Cbz;

* R_c представляет собой атом водорода или алкильную группу, содержащую от 1 до 4 атомов углерода, конкретно - метильную или трет-бутильную группу;

где указанные соединения формулы (I) способны находиться в форме оптических изомеров, а именно в форме энантиомеров и диастереоизомеров или смесей этих различных форм, включая рацемические смеси, или, при необходимости, в форме солей физиологически приемлемых кислот, таких как гидрохлориды, формиаты или оксалаты (HOОССООН), для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения патологий, ассоциированных с бактериальными инфекциями, конкретно для лечения бактериальных заболеваний.

Таким образом, соединения формулы (I) можно применять в качестве лекарственных средств для лечения заболеваний выбранных из: чувствительная бактериальная инфекция, инфекция мочевых путей, острый цистит, пиелонефрит, бронхолегочная инфекция, стафилококковая инфекция, бактериальная дизентерия, синусит, отит, менингококковая инфекция, диарея путешественников, сибирская язва и холера.

Препараты по изобретению можно использовать в качестве лекарственных средств при лечении чувствительных бактериальных заболеваний, вызываемых грамположительными бактериями - стафилококковых заболеваний, таких как стафилококковая септицемия, злокачественная стафилококковая инфекция лица или кожи, пиодермия, септические или гнойные раны, сибирская язва, флегмоны, рожа, первичные или постгриппозные острые стафилококковые заболевания, бронхопневмония, гнойные заболевания легких.

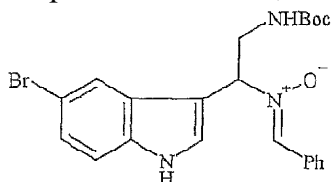
Эти препараты также можно использовать в качестве лекарственных средств при лечении колибактериоза и ассоциированных инфекций, при протейных, клебсиальных и сальмонеллезных инфекциях и при других заболеваниях, вызываемых грамотрицательными бактериями.

В формуле (I), как определено выше, заместители R_4 , R_5 , R_6 и R_7 также могут представлять собой группу СНО.

Когда R представляет собой группу $-SO_2Ar$, Boc, Fmoc, Cbz, Ac, CF_3CO , C_6H_5CO , эти группы являются защитными группами при синтезе, но они также могут являться необходимыми для биологической активности.

Подобным образом, когда R_1 представляет собой группу $-(CH_2)_mNH-GP$, где GP представляет собой защитную группу при синтезе, но она также может являться необходимой для биологической активности.

Предпочтительно, соединения формулы (I) не соответствуют следующей формуле:



В качестве примеров солей присоединения с фармацевтически приемлемыми кислотами, можно указать соли, образуемые с неорганическими кислотами (гидрохлориды, гидробромиды, сульфаты, нитраты, фосфаты) или с органическими кислотами (оксалаты, сукцинаты, фумараты, соли винной кислоты, формиаты, ацетаты, пропионаты, малеаты, цитраты, метансульфонаты, этансульфонаты, фенилсульфонаты, п-толуолсульфонаты, изэтионаты (или этанолсульфонаты), нафтилсульфонаты или камфорсульфонаты, или с замещенными производными этих соединений.

Таким образом, настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), как определено выше, в качестве лекарственных средств, а конкретно - лекарственных средств, предназначенных для лечения бактериальных инфекций у людей или животных.

Для получения указанных выше соединений формулы (I), в которых R представляет собой алкильную группу, содержащую от 1 до 7 атомов углерода, можно проводить N-алкилирование индолов в соответствии со статьей Y. Kikugawa, Y. Miyake Synthesis 1981, 461-462. Когда R представляет собой бензильную группу, можно сделать ссылку на ту же статью: Y. Kikugawa, Y. Miyake Synthesis 1981, 461-462.

Для получения указанных выше соединений формулы (I), в которых R представляет собой алкильную группу, содержащую от 1 до 7 атомов углерода, замещенных хлором, гидроксильной или алкоксильной группой, можно сделать ссылку на: T. W. Greene, P. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd Edition, John Wiley & Sons, Inc., 1999: глава 7, страницы 615-631, конкретно страницы 619 и 624-626; когда R представляет собой 2-хлорэтильную группу, можно сделать ссылку на следующую публикацию: M. A. de la Mora, E. Cuevas, J. M. Muchowski, R. Cruz-Almanza Tetrahedron Lett. 2001, 42, 5351-5353.

Для получения указанных выше соединений формулы (I), в которых R представляет собой группу $-CH_2CH_2-NR_aR_b$, можно сделать ссылку на R. A. Glennon, J. M. Jacyno, R. Young, J. D. McKenney, D. Nelson J. Med. Chem. 1984, 27, 41-45.

Для получения указанных выше соединений формулы (I), в которых R представляет собой группу $-NR_aR_b$, можно сделать ссылку на:

- J. Hynes, Jr., W. W. Doubleday, A. J. Dyckman, J. D. Godfrey, Jr., J. A. Grosso, S. Kiau, K. Leftheris J. Org. Chem. 2004, 69, 1368-1371 и J. T. Klein, L. Davis, G. E. Olsen, G. S. Wong, F. P. Huger, C. P. Smith, W. W. Petko, M. Cornfeldt, J. C. Wilker, R. D. Blitzer, E. Landau, V. Haroutunian, L. L. Martin, R. C. Effland J. Med. Chem. 1996, 39, 570-581 для

группы -NH₂,

- М. Somei, M. Natsume Tetrahedron Lett. 1974, 3605-3608 для группы -NHR_a и

- М. Watanabe, T. Yamamoto, M. Nishiyama Angew. Chem. Int. Ed. 2000, 39, 2501-2504
и J. T. Klein, L. Davis, G. E. Olsen, G. S. Wong, F. P. Huger, C. P. Smith, W. W. Petko, M.
Cornfeldt, J. C. Wilker, R. D. Blitzer, E. Landau, V. Haroutunian, L. L. Martin, R. C. Effland
J. Med. Chem. 1996, 39, 570-581 для группы -NR_aR_b.

Для получения указанных выше соединений формулы (I), в которых R представляет собой группу -CH₂-NR_aR_b, можно сделать ссылку на В. Е. Love, В. Т. Nguyen Synlett 1998, 1123-1125 и на К. S. Jandu, V. Barrett, M. Brockwell, D. Cambridge, D. R. Farrant, C. Foster, H. Giles, R. C. Glen, A. P. Hill, H. Hobbs, A. Honey, G. R. Martin, J. Salmon, D. Smith, P. Woollard, D. L. Selwood J. Med. Chem. 2001, 44, 681-693; для R=-CH₂-NHR_a, можно сделать ссылку на L. E. Overman, R. M. Burk Tetrahedron Lett. 1984, 25, 1635-1638; или для R=-CH₂-NMe₂ на следующую публикацию: A. R. Katritzky, P. Lue, Y.-X. Chen J. Org. Chem. 1990, 55, 3688-3691. В отношении моноалкилирования (конкретно - монометилирования) -CH₂-NHR_a, можно сделать ссылку на М. Kurosu, S. S. Dey, D. C. Crick Tetrahedron Lett. 2006, 47, 4871-4875.

Для получения указанных выше соединений формулы (I), в которых R представляет собой группу -SO₂Ar, можно сделать ссылку на публикации, описанные в: Т. W. Greene, Р. М. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third Edition, John Wiley & Sons, Inc., 1999: глава 7, страницы 616-617. Также можно сделать ссылку на S. Roy, G. W. Gribble Tetrahedron Lett. 2005, 46, 1325-1328 или на R. Liu, P. Zhang, T. Gan, J. M. Cook J. Org. Chem. 1997, 62, 7447-7456, для N-фенилсульфонилирования, и на Y. Kikugawa Synthesis 1981, 460-461 или на E. V. Sadanandan, S. K. Pillai, M. V. Lakshmikantham, A. D. Billimoria, J. S. Culpepper, M. P. Cava J. Org. Chem. 1995, 60, 1800-1805, для N-(п-толуол)сульфонилирования.

Для получения указанных выше соединений формулы (I), в которых R представляет собой группу Boc, можно сделать ссылку на следующие публикации: D. Dhanak, C. B. Reese J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1986, 2181-218; P. Zhang, R. Liu, J. M. Cook Tetrahedron Lett. 1995, 36, 9133-9136; L. Grehn, U. Ragnarsson Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1984, 23, 296-301, S. Roy, G. W. Gribble Tetrahedron Lett. 2005, 46, 1325-1328; R. Liu, P. Zhang, T. Gan, J. M. Cook J. Org. Chem. 1997, 62, 7447-7456; когда R представляет собой Ac или C₆H₅CO, можно сделать ссылку на следующую публикацию: Y. Kikugawa Synthesis 1981, 460-461.

Для получения указанных выше соединений формулы (I), в которых R представляет собой гидроксильную группу, можно сделать ссылку на следующую публикацию: М. Somei, F. Yamada, T. Kurauchi, Y. Nagahama, M. Hasegawa, K. Yamada, S. Teranishi, H. Sato, C. Kaneko Chem. Pharm. Bull. 2001, 49, 87-96.

Для получения указанных выше соединений формулы (I), в которых R представляет собой метоксильную группу, можно сделать ссылку на публикацию R. M. Acheson, P. G. Hunt, D. M. Littlewood, B. A. Murrer, H. E. Rosenberg J. Chem. Soc., Perkin Trans. I 1978, 1117-1125.

Для получения указанных выше соединений формулы (I), в которых R представляет собой триалкилсильную группу, можно сделать ссылку на публикации, описанные в: Т. W. Greene, Р. М. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd Edition, John Wiley & Sons, Inc., 1999: глава 7, страница 620. Таким образом, например, когда R представляет собой группу Me₂трет-BuSi, можно сделать ссылку на D. Dhanak, C. B. Reese J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1986, 2181-2186; P. Ashworth, B. Broadbelt, P. Jankowski, P. Kocienski, A. Pimm, R. Bell Synthesis 1995, 199-206 или Y. Hirai, K. Yokota, T. Momose Heterocycles 1994, 39, 603-612.

Для получения указанных выше соединений формулы (I), в которых R₃ представляет собой атом галогена, можно сделать ссылку на следующие публикации: для синтеза 2-хлориндола, 2-броминдола и 2-йодиндола, можно сделать ссылку на J. Bergman, L. Venemalm J. Org. Chem. 1992, 57, 2495-2497; для синтеза 2-йодиндолов: T. Kline J. Heterocyclic Chem. 1985, 22, 505-509; для синтеза 2-броминдолов: R. Liu, P. Zhang, T. Gan, J. M. Cook J. Org. Chem. 1997, 62, 7447-7456; P. Zhang, R. Liu, J. M. Cook Tetrahedron Lett. 1995, 36, 3103-3106 и P. Zhang, R. Liu, J. M. Cook Tetrahedron Lett. 1995, 36, 9133-9136; для галогенирований в положении 2 индольного кольца (Cl, Br, I): G. Palmisano, B. Danieli, G. Lesma, G. Fiori Synthesis 1987, 137-139; для монобромирования в положении 2 индольного кольца или дибромирования в положениях 2 и 6 индольного кольца: A. G. Mistry, K. Smith, M. R. Bye Tetrahedron Lett. 1986, 27, 1051-1054.

Для соединений формулы (I), в которых R₅, R₆ или R₇ представляет собой метильную группу, следует отметить, что 5-, 6- и 7-метилиндолы продаются в Alfa Aesar, Johnson Matthey Company.

Подобным образом, 4-, 5- и 6-метоксииндолы продаются в Alfa Aesar, Johnson Matthey Company (для соединений формулы (I) в которых R₄, R₅ или R₆ представляют собой метоксильную группу).

Для получения указанных выше соединений формулы (I), в которых R₅, R₆ или R₇ представляют собой трифторметильную группу, можно сделать ссылку на следующие публикации для получения исходных индольных колец: 5-трифторметилиндол: A. Walkington, M. Gray, F. Hossner, J. Kitteringham, M. Voyl Synth. Commun. 2003, 33, 2229-2233; 6-трифторметилиндол: A. Walkington, M. Gray, F. Hossner, J. Kitteringham, M. Voyl Synth. Commun. 2003, 33, 2229-2233 (следует отметить, что он продается в Alfa Aesar, Johnson Matthey Company); 7-трифторметилиндол: A. P. Dobbs, M. Voyl, N. Whittall Synlett 1999, 1594-1596.

Для соединений формулы (I), в которых R₄, R₅, R₆ или R₇ представляет собой Br, следует отметить, что 4-, 5-, 6- и 7-броминдолы продаются в Alfa Aesar, Johnson Matthey Company. Кроме того, синтез 4-, 5-, 6- или 7-броминдолов описан в: M. P. Moyer, J. F. Shiurba, H. Rapoport J. Org. Chem. 1986, 57, 5106-5110. 4-, 5- и 6-хлориндолы, а также 5-, 6- и 7-фториндолы продаются в Alfa Aesar, Johnson Matthey Company. 5-йодиндол продается в Aldrich.

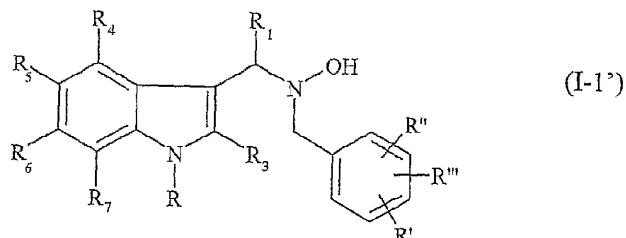
Для соединений формулы (I), в которых R₄, R₅, R₆ или R₇ представляет собой I, их можно получать из соответствующих нитроиндолов способом, описанным в статье K. Kato, M. Ono, H. Akita Tetrahedron Lett. 1997, 38, 1805-1808. 4-, 5-, 6- и 7-нитроиндолы продаются в Alfa Aesar, Johnson Matthey Company.

Подобным образом соединения формулы (I) в которых R₄, R₅, R₆ или R₇ представляет собой аминогруппу (NH₂) продаются в Alfa Aesar, Johnson Matthey Company. Для синтеза N-алкиламиногруппы (-NHR_a) из первичного амина посредством восстановительного аминирования, можно сделать ссылку на следующую публикацию: R. F. Borch, M. D. Bernstein, H. D. Durst J. Am. Chem. Soc. 1971, 93, 2897-2904. Также можно сделать ссылку на A. R. Katritzky, S. Rachwal, B. Rachwal J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1987, 805-809. Для синтеза N-этиламиногруппы из первичного амина посредством восстановительного аминирования, можно сделать ссылку на следующую публикацию: K. C. Nicolaou, R. D. Groneberg, N. A. Stylianides, T. Miyazaki J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1990, 1275-1277 и для монометилирования: R. N. Salvatore, A. S. Nagle, S. E. Schmidt, K. W. Jung Org. Lett. 1999, 7, 1893-1896; Revue: R. N. Salvatore, C. H. Yoon, K. W. Jung Tetrahedron 2001, 57, 7785-7811.

N,N-диметиламиногруппу можно получать непосредственно из соответствующего

амин в соответствии со следующей статьей: K. S. Jandu, V. Barrett, M. Brockwell, D. Cambridge, D. R. Farrant, C. Foster, H. Giles, R. C. Glen, A. P. Hill, H. Hobbs, A. Honey, G. R. Martin, J. Salmon, D. Smith, P. Woollard, D. L. Selwood J. Med. Chem. 2001, 44, 681-693, или из N-метиламиногруппы: M. Kurosu, S. S. Dey, D. C. Crick Tetrahedron Lett. 2006, 47, 4871-4875. Этот способ позволяет синтез неодинаково замещенных третичных аминов ($R_a \neq R_b$) посредством N-алкилирования вторичных аминов).

В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления настоящее изобретение относится к применению, как определено выше, соединения формулы (I-1')

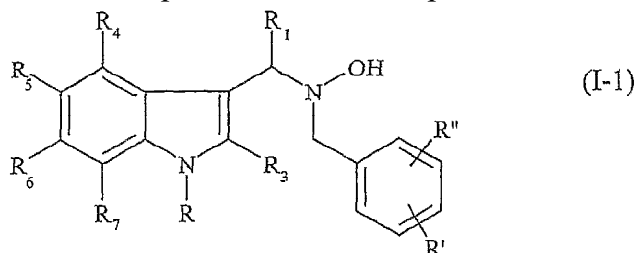


где R, R₁, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R', R'' и R''' являются такими, как определено выше.

Соединения формулы (I-1') представляют собой индольные N-гидроксиламины, соответствующие соединениям формулы (I), в которой:

- R₂ представляет собой OH-группу;
- В представляет собой группу формулы (B-1) с R_{IV}=H;
- А представляет собой атом азота N; и
- а представляет собой одинарную связь.

По другому предпочтительному варианту осуществления настоящее изобретение относится к применению, как определено выше, соединения формулы (I-1):



где R, R₁, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R' и R'' являются такими, как определено выше.

Соединения формулы (I-1) представляют собой индольные N-гидроксиламины, соответствующие соединениям формулы (I), в которой:

- R₂ представляет собой OH-группу;
- В представляет собой группу формулы (B-1) с R_{IV}=R'''=H;
- А представляет собой атом азота N; и
- а представляет собой одинарную связь.

Таким образом, соединения формулы (I-1) соответствуют соединениям формулы (I-1'), в которой R''' представляет собой атом водорода.

В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления соединения формулы (I-1) соответствуют приведенной выше формуле, в которой:

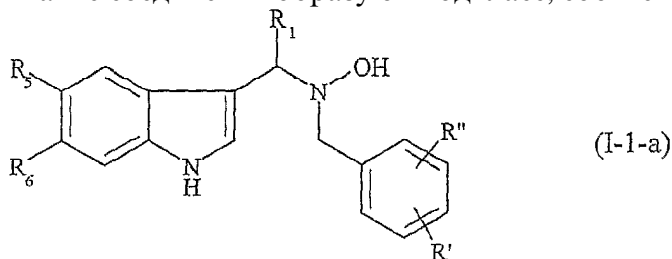
- R, R₃, R₄ и R₇ представляют собой атом водорода;
- R₅ представляет собой атом водорода, метоксильную группу, атом брома или атом хлора;
- R₆ представляет собой атом водорода или атом брома;
- R₁ представляет собой метил, изобутил, п-нитрофенил или группу CH₂NHВос;
- R' и R'' независимо друг от друга представляют собой атом водорода или

метоксильную группу или R' и R'' совместно представляют собой о,п-диметоксильную группу или ди-м-метоксильную группу,

при этом полагают, что когда R₆ представляет собой атом брома, тогда R₅ предпочтительно представляет собой атом водорода,

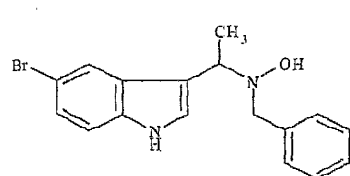
и что когда R₅ представляет собой метоксильную группу, атом брома или атом хлора, тогда R₆ предпочтительно представляет собой атом водорода.

Такие соединения образуют подкласс, соответствующий общей формуле (I-1-a):

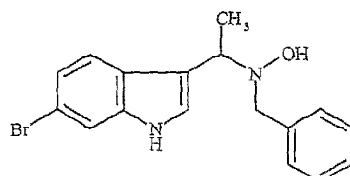


где R₁, R₅, R₆, R' и R'' являются такими, как определено выше.

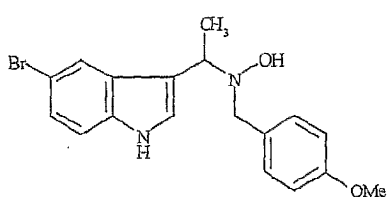
Настоящее изобретение относится к применению, как определено выше, по меньшей мере, одного соединения, соответствующего одной из следующих формул:



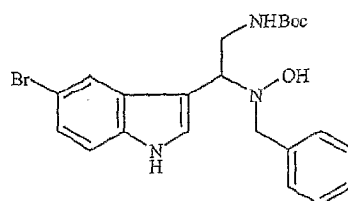
(1)



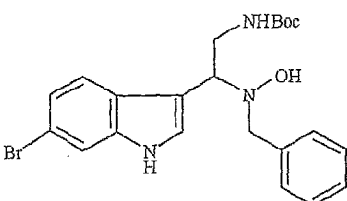
(2)



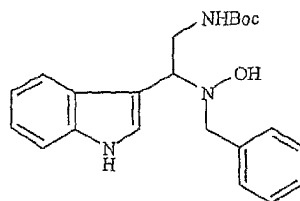
(3)



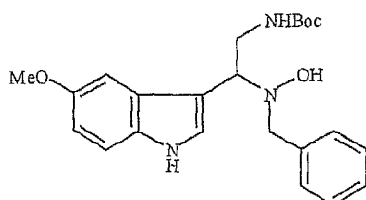
(4)



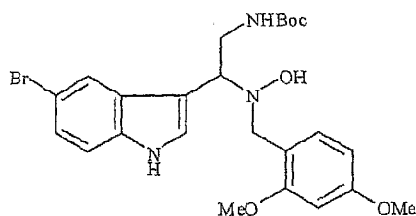
(5)



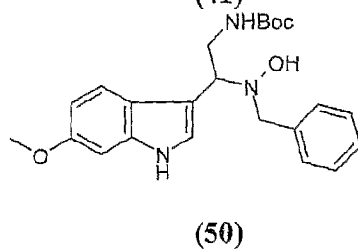
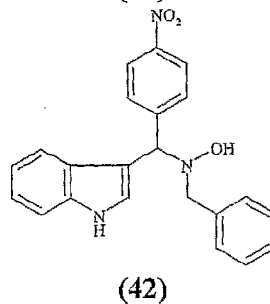
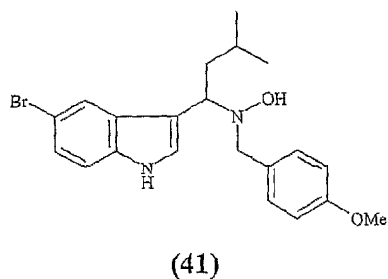
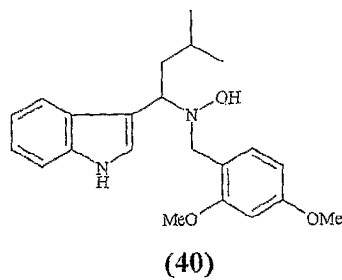
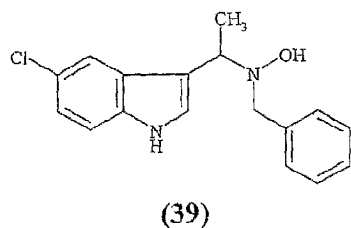
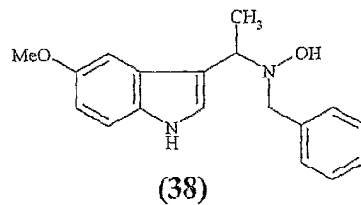
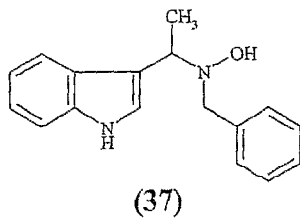
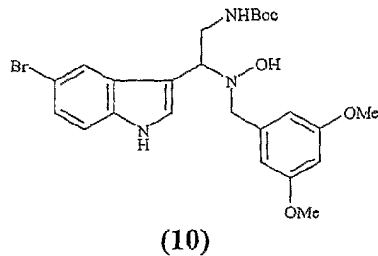
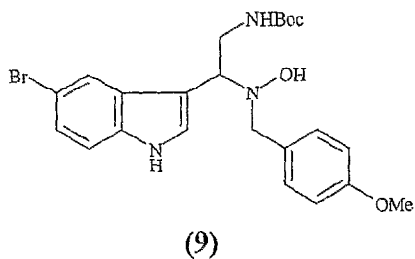
(6)



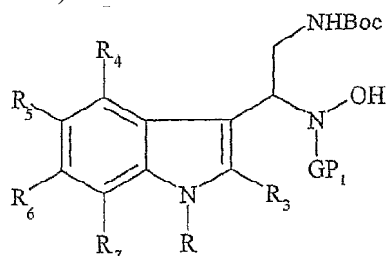
(7)



(8)



В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления настоящее изобретение относится к применению, как определено выше, соединения формулы (I-2-bis):



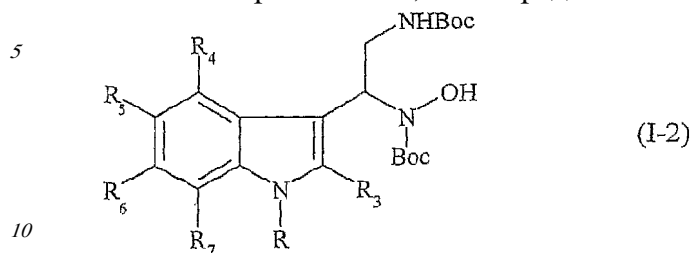
где R, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ и GP₁ являются такими, как определено выше.

Соединения формулы (I-2-bis) представляют собой β-аминированные индольные N-(Boc)гидроксиламины, соответствующие соединениям формулы (I), в которой:

- R₁ представляет собой группу CH₂NHBoc;
- R₂ представляет собой OH-группу; и

- В представляет собой группу формулы (B-2).

По другому предпочтительному варианту осуществления настоящее изобретение относится к применению, как определено выше, соединения формулы (I-2):



где R, R₃, R₄, R₅, R₆ и R₇ являются такими, как определено выше.

Соединения формулы (I-2) соответствуют соединениям формулы (I), в которой:

- R₁ представляет собой группу CH₂NHBoc;

15 - R₂ представляет собой OH-группу; и

- В представляет собой группу формулы (B-2) с GP₁=Boc.

Настоящее изобретение также относится к применению, как определено выше, соединения формулы (I-2), в которой:

20 - R, R₃, R₄ и R₇ представляют собой атом водорода;

- R₅ представляет собой атом водорода, атом брома или атом хлора;

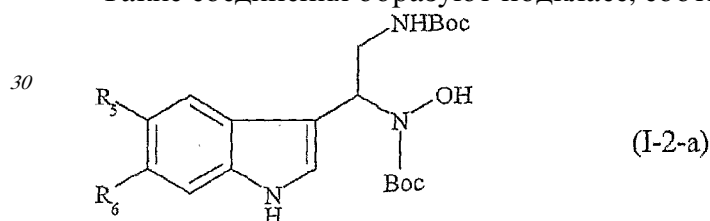
- R₆ представляет собой атом водорода или атом брома,

при этом полагают, что когда R₆ представляет собой атом брома, тогда R₅ предпочтительно представляет собой атом водорода,

25 и что когда R₅ представляет собой атом брома или атом хлора, тогда R₆

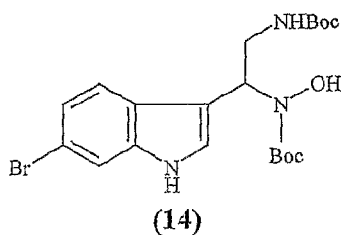
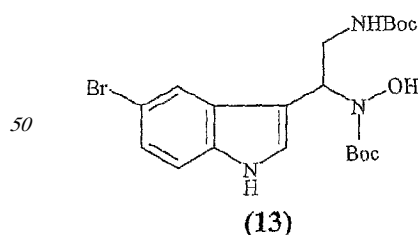
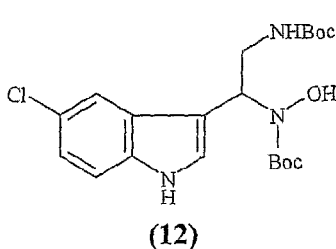
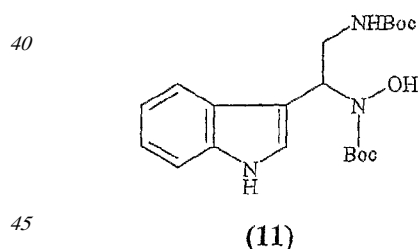
предпочтительно представляет собой атом водорода.

Такие соединения образуют подкласс, соответствующий общей формуле (I-2-a):

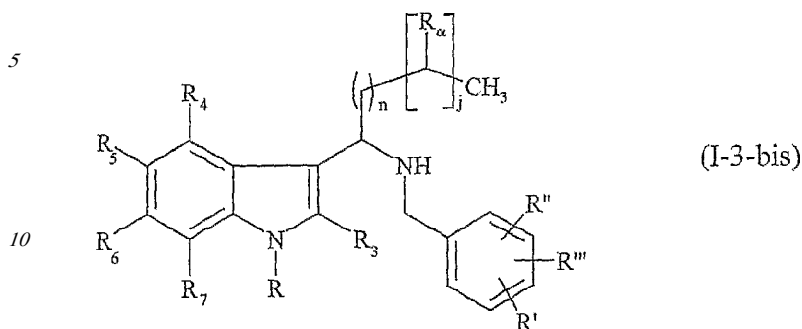


35 где R₅ и R₆ являются такими, как определено выше.

Среди соединений формулы (I-2-a), как определено выше, настоящее изобретение относится к применению, как определено выше, по меньшей мере, одного соединения, соответствующего одной из следующих формул:



Настоящее изобретение также относится к применению, как определено выше, соединения формулы (I-3-bis):



в которой:

- 15
- n представляет собой 0, 1 или 2;
 - j представляет собой 0 или 1;
 - R, R₃, R₄, R₅, R₆ и R₇ являются такими, как определено выше для формулы (I),
 - R_α представляет собой атом водорода или метильную или этильную группу,
 - R', R'' и R''' являются такими, как определено выше для формулы (I).

20 Предпочтительно, в формуле (I-3-bis), R' представляет собой метоксильную группу, предпочтительно в пара-положении, а R'' и R''' представляют собой атомы водорода.

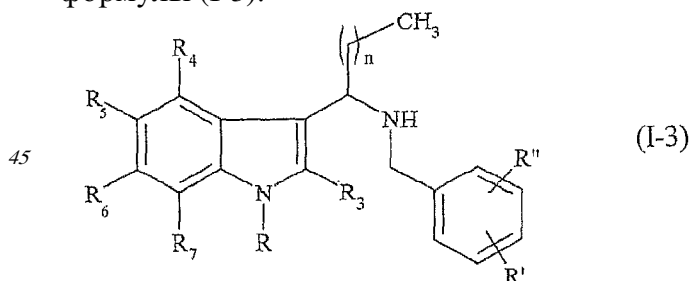
По другому варианту осуществления в формуле (I-3-bis) группы R' и R'' представляют собой, предпочтительно совместно, одну из следующих групп: о,п-диметоксил (2,4-диметоксил); ди-м-диметоксил (3,5-диметоксил); м,п-диметоксил (3,4-диметоксил) или OCH₂O и тогда R''' представляет собой атом водорода.

По другому варианту осуществления в формуле (I-3-bis) группы R', R'' и R''' совместно представляют собой 3,4,5-триметоксильную, 3,5-диметокси-4-гидроксильную или 3,4,5-тригидроксильную группы.

30 Соединения формулы (I-3-bis) представляют собой защищенные индольные амины, соответствующие соединениям формулы (I), в которой:

- R₁ представляет собой алкильную группу;
- R₂ представляет собой атом водорода;
- 35 - В представляет собой группу формулы (B-1) с R_{IV}=H;
- А представляет собой атом азота N; и
- а представляет собой одинарную связь.

В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления настоящее изобретение также относится к применению, как определено выше, соединения формулы (I-3):



в которой:

- 50
- n представляет собой 0, 1 или 2,
 - R, R₃, R₄, R₅, R₆ и R₇ являются такими, как определено выше для формулы (I),
 - R' и R'' являются такими, как определено выше для формулы (I).

В формуле (I-3) R' предпочтительно представляет собой метоксильную группу, предпочтительно в пара-положении, а R'' представляет собой атом водорода.

По другому варианту осуществления в формуле (I-3) группы R' и R'' представляют собой, предпочтительно совместно, одну из следующих групп: о,п-диметоксил (2,4-диметоксил); ди-м-диметоксил (3,5-диметоксил); м,п-диметоксил (3,4-диметоксил) или OCH_2O .

Соединения формулы (I-3) представляют собой защищенные индольные амины, соответствующие соединениям формулы (I), в которой:

- R₁ представляет собой алкильную группу;
- R₂ представляет собой атом водорода;
- В представляет собой группу формулы (B-1) с $\text{R}_{IV}=\text{R}'''=\text{H}$;
- А представляет собой атом азота N; и
- а представляет собой одинарную связь.

Соединения формулы (I-3) соответствуют соединениям формулы (I-3-bis), в которой j=0 и $\text{R}'''=\text{H}$.

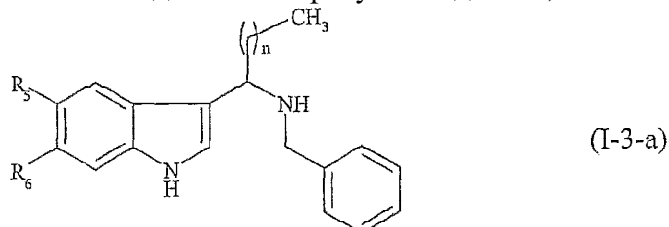
В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления изобретение относится к применению, как определено выше, соединения формулы (I-3), в которой:

- R' и R'' представляют собой атом водорода;
- R, R₃, R₄ и R₇ представляют собой атом водорода;
- R₅ представляет собой атом водорода или атом брома;
- R₆ представляет собой атом водорода или атом брома;
- при этом полагают, что когда R₆ представляет собой атом брома, тогда R₅

предпочтительно представляет собой атом водорода,

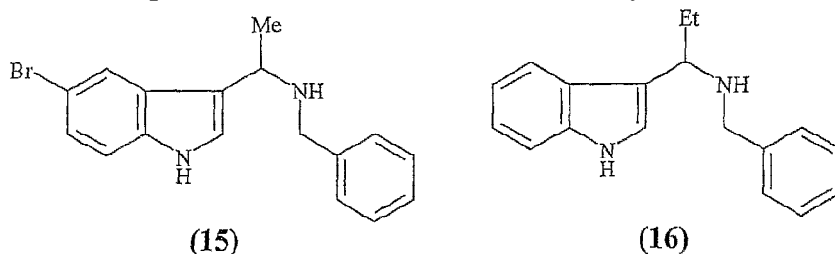
и что когда R₅ представляет собой атом брома, тогда R₆ предпочтительно представляет собой атом водорода.

Такие соединения образуют подкласс, соответствующий общей формуле (I-3-a):

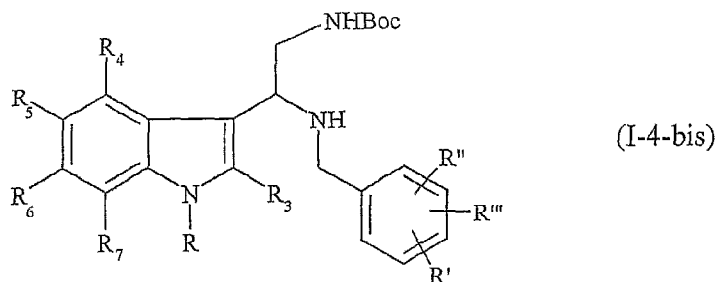


где R₅ и R₆ являются такими, как определено выше.

Настоящее изобретение также относится к применению, как определено выше, по меньшей мере, одного соединения, соответствующего одной из следующих формул:



Настоящее изобретение также относится к применению, как определено выше, соединения формулы (I-4-bis):



10 в которой:

- R, R₃, R₄, R₅, R₆ и R₇ являются такими, как определено выше для формулы (I),
- R', R'' и R''' являются такими, как определено выше для формулы (I).

Предпочтительно, в формуле (I-4-bis), R' представляет собой метоксильную группу, предпочтительно в пара-положении, а R'' и R''' представляет собой атомы водорода.

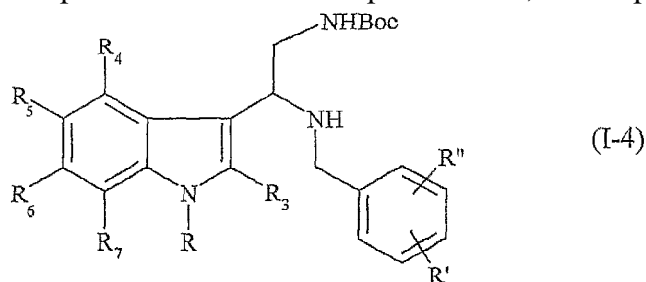
15 По другому варианту осуществления в формуле (I-4-bis) группы R' и R'' представляют собой, предпочтительно совместно, одну из следующих групп: о,п-диметоксил (2,4-диметоксил); ди-м-диметоксил (3,5-диметоксил); м,п-диметоксил (3,4-диметоксил) или OCH₂O и тогда R''' представляет собой атом водорода.

20 По другому варианту осуществления в формуле (I-3-bis) группы R', R'' и R''' совместно представляют собой 3,4,5-триметоксильную, 3,5-диметокси-4-гидроксильную или 3,4,5-тригидроксильную группы.

Соединения формулы (I-4-bis) представляют собой двузащищенные индольные 1,2-диамины, соответствующие соединениям формулы (I), в которой:

- 25
- R₁ представляет собой группу CH₂NHBoc;
 - R₂ представляет собой атом водорода;
 - В представляет собой группу формулы (B-1) с R_{IV}=H;
 - А представляет собой атом азота N; и
 - а представляет собой одинарную связь.
- 30

В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления настоящее изобретение относится к применению, как определено выше, соединения формулы (I-4):



в которой:

- R, R₃, R₄, R₅, R₆ и R₇ являются такими, как определено выше для формулы (I),
- R' и R'' являются такими, как определено выше для формулы (I).

45 Предпочтительно, в формуле (I-4) R' представляет собой метоксильную группу, предпочтительно в пара-положении, а R'' и R''' представляют собой атомы водорода.

По другому варианту осуществления в формуле (I-4) группы R' и R'' представляют собой, предпочтительно совместно, одну из следующих групп: о,п-диметоксил (2,4-диметоксил); ди-м-диметоксил (3,5-диметоксил); м,п-диметоксил (3,4-диметоксил) или OCH₂O и тогда R''' представляет собой атом водорода.

50 Соединения формулы (I-4) представляют собой двузащищенные индольные 1,2-диамины, соответствующие соединениям формулы (I), в которой:

- R₁ представляет собой группу CH₂NHBoc;

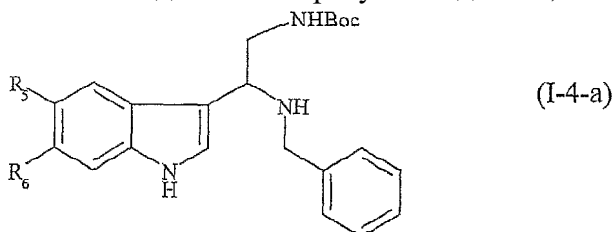
- R₂ представляет собой атом водорода;
- В представляет собой группу формулы (B-1) с R_{IV}=R'''=H;
- А представляет собой атом азота N; и
- а представляет собой одинарную связь.

Соединения формулы (I-4) соответствуют соединениям формулы (I-4-bis), в которой R'''=H.

В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления изобретение относится к применению, как определено выше, соединения формулы (I-4), в которой:

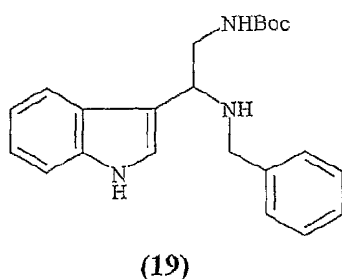
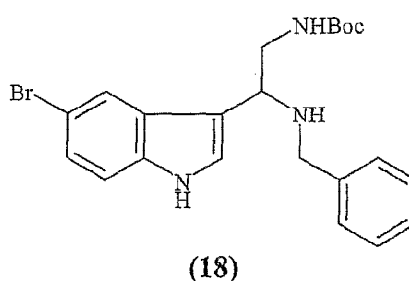
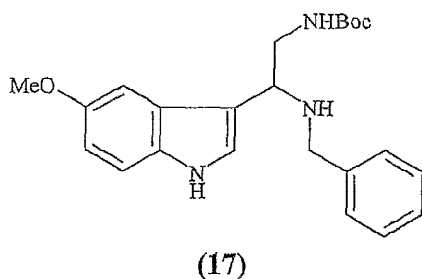
- R' и R'' представляют собой атом водорода;
 - R, R₃, R₄ и R₇ представляют собой атом водорода;
 - R₅ представляет собой атом водорода, метоксильную группу или атом брома;
 - R₆ представляет собой атом водорода или атом брома;
- при этом полагают, что, когда R₆ представляет собой атом брома, тогда R₅ предпочтительно представляет собой атом водорода, что когда R₅ представляет собой атом брома или метоксильную группу, тогда R₆ предпочтительно представляет собой атом водорода, или R₅ и R₆ представляют собой атом водорода.

Такие соединения образуют подкласс, соответствующий общей формуле (I-4-a):

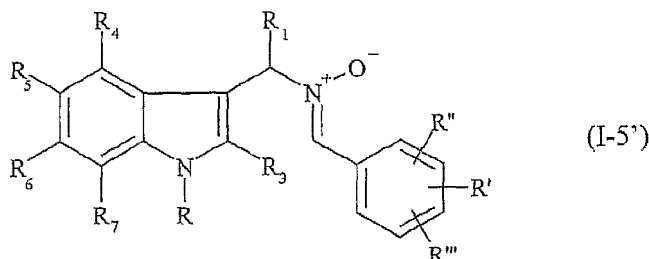


где R₅ и R₆ являются такими, как определено выше.

Настоящее изобретение также относится к применению, как определено выше, по меньшей мере, одного соединения, соответствующего одной из следующих формул:

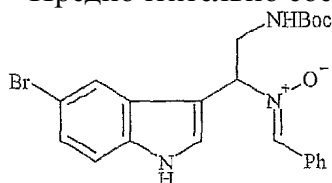


Настоящее изобретение также относится к применению, как определено выше, соединения формулы (I-5'):



где R, R₁, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R', R'' и R''' являются такими, как определено выше.

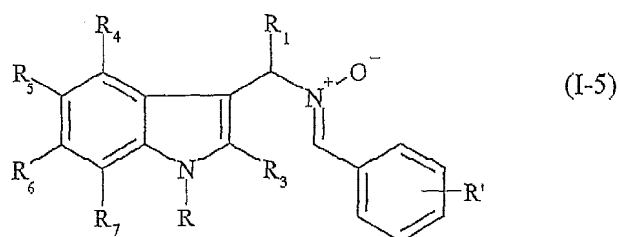
Предпочтительно соединение формулы (I-5') отличается от следующего соединения:



Соединения формулы (I-5') представляют собой индольные нитроны, соответствующие соединениям формулы (I), в которой:

- R₂ представляет собой O⁻;
- В представляет собой группу формулы (B-1) с R_{IV}=H;
- А представляет собой N⁺; и
- а представляет собой двойную связь.

В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления настоящее изобретение относится к применению, как определено выше, соединения формулы (I-5) ниже:



где R, R₁, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ и R' являются такими, как определено выше.

Соединения формулы (I-5) представляют собой индольные нитроны, соответствующие соединениям формулы (I), в которой:

- R₂ представляет собой O⁻;
- В представляет собой группу формулы (B-1) с R''=R'''=R_{IV}=H;
- А представляет собой N⁺; и
- а представляет собой двойную связь.

Соединения формулы (I-5) соответствуют соединениям формулы (I-5'), в которой R''=R'''=H.

По другому предпочтительному варианту осуществления соединения, применяемые по изобретению, соответствуют формуле (I-5) в которой:

- R' представляет собой атом водорода или п-метоксильную группу;
- R, R₃, R₄ и R₇ представляют собой атом водорода;
- R₁ представляет собой группу CH₂NHBoc, метильную, этильную или

изобутильную группу;

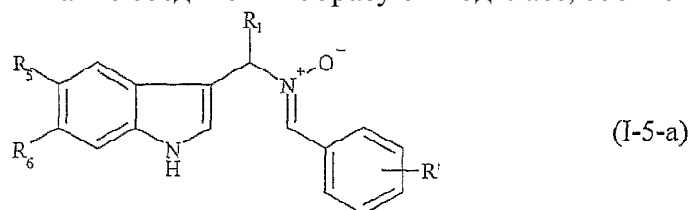
- R₅ представляет собой атом водорода или атом брома;
- R₆ представляет собой атом водорода или атом брома;

при этом полагают, что когда R₆ представляет собой атом брома, тогда R₅

предпочтительно представляет собой атом водорода,

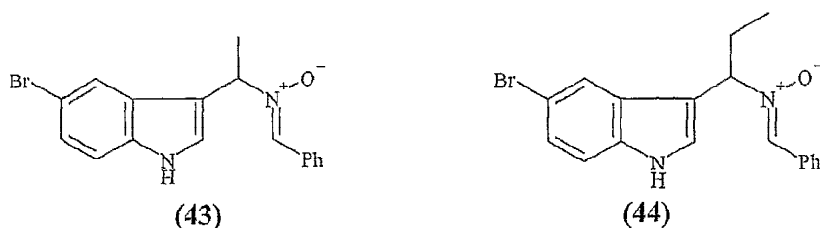
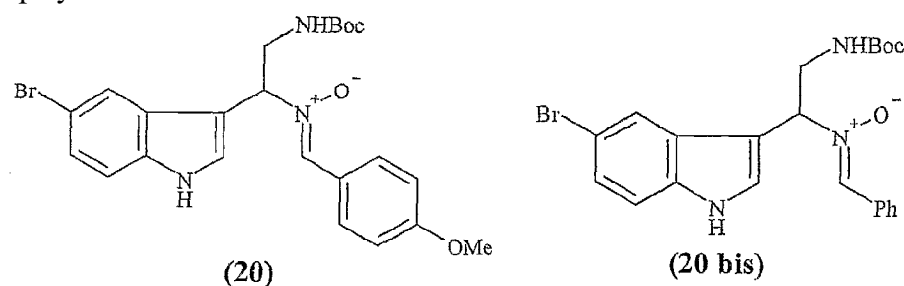
и что когда R_5 представляет собой атом брома, тогда R_6 предпочтительно представляет собой атом водорода.

Такие соединения образуют подкласс, соответствующий общей формуле (I-5-a):

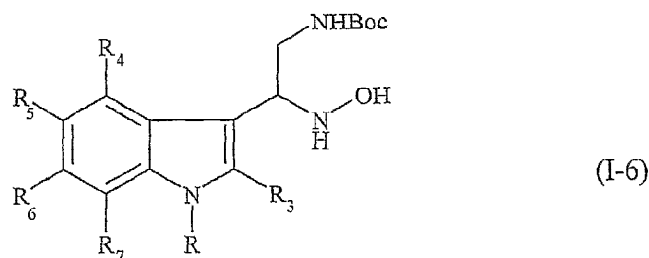


где R' , R_5 и R_6 являются такими, как определено выше.

Предпочтительно, настоящее изобретение относится к применению, как определено выше, по меньшей мере, одного соединения, соответствующего одной из следующих формул:



Настоящее изобретение относится к применению, как определено выше, соединения формулы (I-6):



где R , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 и R_7 являются такими, как определено в формуле (I), указанные соединения формулы (I-6) при необходимости способны находиться в форме солей физиологически приемлемых кислот, таких как гидрохлориды, формиаты или оксалаты.

Соединения формулы (I-6) представляют собой индольные α -(N-Boc)амино-N-гидроксиламины, соответствующие соединениям формулы (I), в которой:

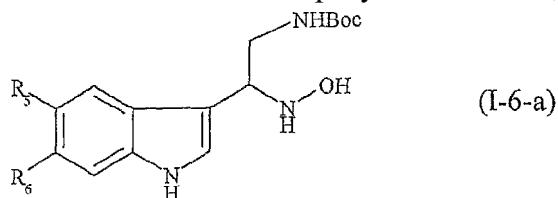
- R_1 представляет собой группу CH_2NHBoc ;
- R_2 представляет собой OH-группу; и
- В представляет собой группу формулы (B-3) с $R_c=\text{H}$.

Среди соединений формулы (I-6), как определено выше, предпочтительными соединениями являются соединения, где:

- R , R_3 , R_4 и R_7 представляют собой атом водорода;

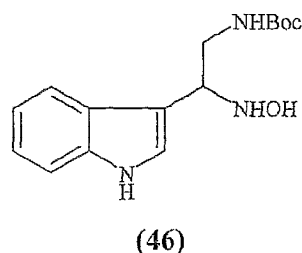
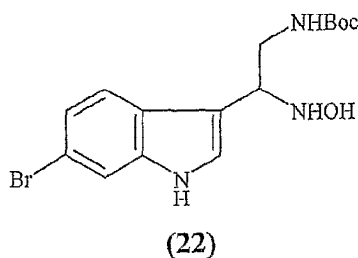
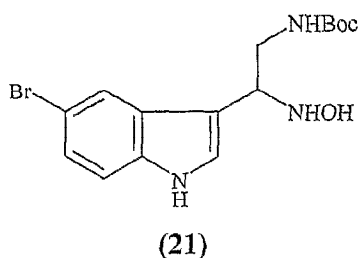
- R₅ представляет собой атом водорода или атом брома;
 - R₆ представляет собой атом водорода или атом брома,
 при этом полагают, что когда R₆ представляет собой атом брома, тогда R₅
 предпочтительно представляет собой атом водорода,
 и что когда R₅ представляет собой атом брома, тогда R₆ предпочтительно
 представляет собой атом водорода.

Такие соединения образуют подкласс, соответствующий общей формуле (I-6-a):

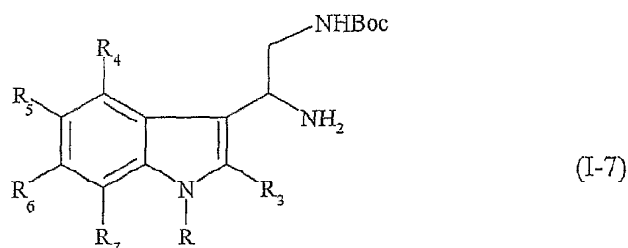


где R₅ и R₆ являются такими, как определено выше.

Настоящее изобретение также относится к применению, как определено выше, по меньшей мере, одного соединения, соответствующего одной из следующих формул:



Настоящее изобретение также относится к применению, как определено выше, соединения формулы (I-7):



где R, R₃, R₄, R₅, R₆, и R₇ являются такими как определено выше для формулы (I),
 указанные соединения формулы (I-7) при необходимости способны находиться в
 форме солей физиологически приемлемых кислот, таких как гидрохлориды, формиаты
 или оксалаты.

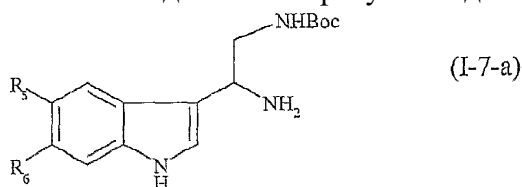
Соединения формулы (I-7) представляют собой монозащищенные индольные 1,2-
 диамины, соответствующие соединениям формулы (I), в которой:

- R₁ представляет собой группу CH₂NHBOC;
- R₂ представляет собой H; и
- В представляет собой группу формулы (B-3) с R_c=H.

Среди соединений формулы (I-7), как определено выше, предпочтительными соединениями являются соединения, где:

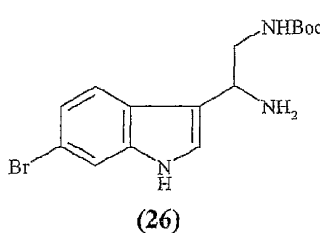
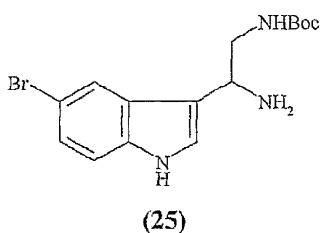
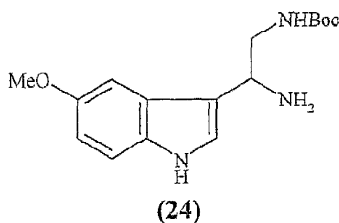
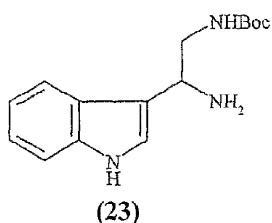
- R, R₃, R₄ и R₇ представляют собой атом водорода;
- R₅ представляет собой атом водорода, метоксильную группу или атом брома;
- R₆ представляет собой атом водорода, метоксильную группу или атом брома, при этом полагают, что когда R₆ представляет собой атом брома или метоксильную группу, тогда R₅ предпочтительно представляет собой атом водорода, и что когда R₅ представляет собой атом брома или метоксильную группу, тогда R₆ предпочтительно представляет собой атом водорода, или R₅ и R₆ представляют собой атом водорода.

Такие соединения образуют подкласс, соответствующий общей формуле (I-7-a):

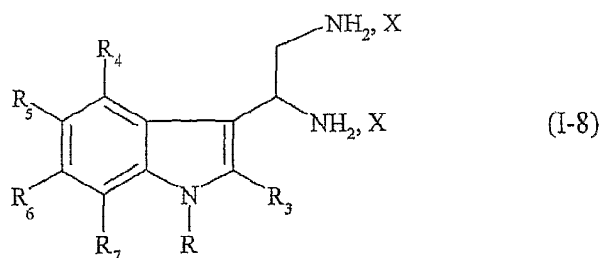


где R₅ и R₆ являются такими, как определено выше.

Настоящее изобретение относится к применению, как определено выше, по меньшей мере, одного соединения, соответствующего одной из следующих формул:



Настоящее изобретение также относится к применению, как определено выше, соединения формулы (I-8) ниже:



в которой:

- R, R₃, R₄, R₅, R₆ и R₇ являются такими, как определено выше для формулы (I); и
- X представляет собой HCl, HCOOH или HOOCOOH.

Соединения формулы (I-8) представляют собой индольные 1,2-диаминовые соли, конкретно - индольные 1,2-диаминовые дигидрохлориды (когда X=Cl), соответствующие соединениям формулы (I), в которой:

- R₁ представляет собой группу CH₂NH₂ (или CH₂NH₂.X);
- R₂ представляет собой H; и

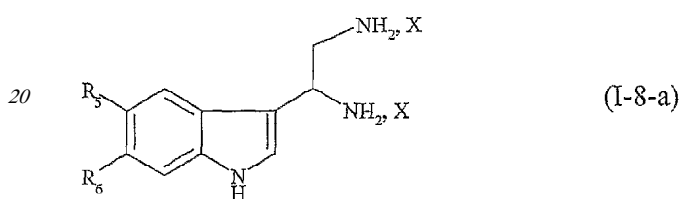
- В представляет собой группу формулы (В-3) с $R_c=H$,
указанные соединения находятся в форме солей, конкретно - дигидрохлоридов.

В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления соединения,
применяемые по изобретению, представляют собой соединения формулы (I-8), в
5 которой:

- R , R_3 , R_4 и R_7 представляют собой атом водорода;
- R_5 представляет собой атом водорода, метоксильную группу или атом брома;
- R_6 представляет собой атом водорода, метоксильную группу или атом брома;
- 10 - X представляет собой HCl ,

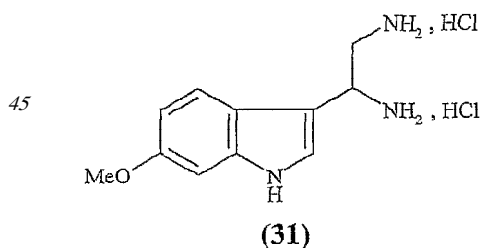
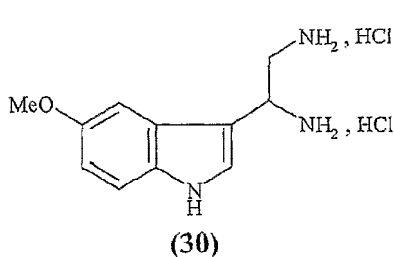
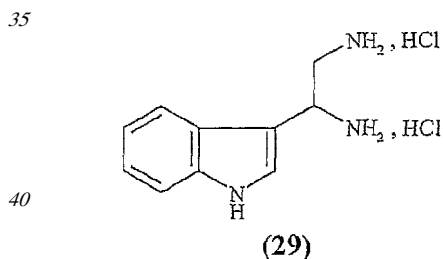
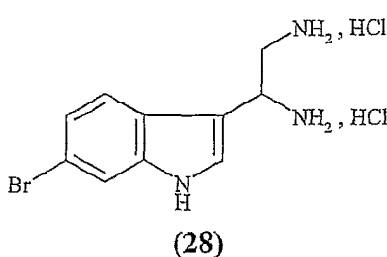
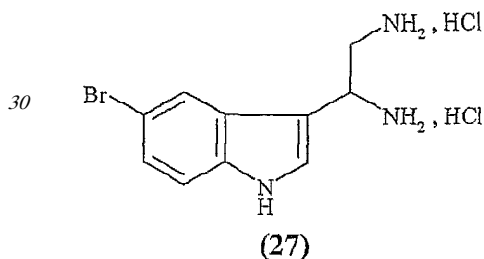
при этом полагают, что когда R_6 представляет собой атом брома или
метоксильную группу, тогда R_5 предпочтительно представляет собой атом водорода,
и что когда R_5 представляет собой атом брома или метоксильную группу, тогда R_6
15 предпочтительно представляет собой атом водорода,
или R_5 и R_6 представляют собой атом водорода.

Такие соединения образуют подкласс, соответствующий общей формуле (I-8-a):

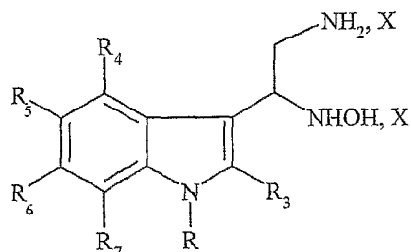


где R_5 и R_6 являются такими, как определено выше.

Настоящее изобретение также относится к применению, как определено выше, по
25 меньшей мере, одного соединения, соответствующего одной из следующих формул:



Настоящее изобретение также относится к применению, как определено выше,
50 соединения формулы (I-9):



(I-9)

в которой:

- R, R₃, R₄, R₅, R₆ и R₇ являются такими, как определено выше для формулы (I); и
- X представляет собой HCl, HCOOH или HOOCOOH.

Соединения формулы (I-9) представляют собой в-аминированные индольные первичные N-гидроксиламины, соответствующие соединениям формулы (I), в которой:

- R₁ представляет собой группу CH₂NH₂ (или CH₂NH₂.X);
- R₂ представляет собой OH-группу; и
- В представляет собой группу формулы (B-3) с R_c=H,

указанные соединения находятся в форме солей, конкретно - дигидрохлоридов.

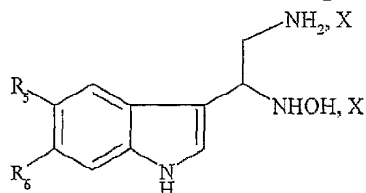
В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления соединения, применяемые по изобретению, представляют собой соединения формулы (I-9), в которой:

- R, R₃, R₄ и R₇ представляют собой атом водорода;
- R₅ представляет собой атом водорода или атом брома;
- R₆ представляет собой атом водорода или атом брома;
- X представляет собой HCl,

при этом полагают, что когда R₆ представляет собой атом брома, тогда R₅ предпочтительно представляет собой атом водорода,

и что когда R₅ представляет собой атом брома, тогда R₆ предпочтительно представляет собой атом водорода.

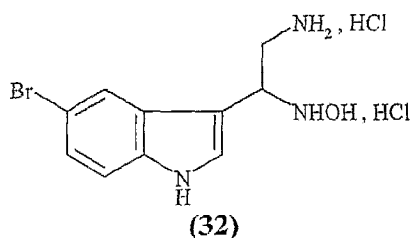
Такие соединения образуют подкласс, соответствующий общей формуле (I-9-a):



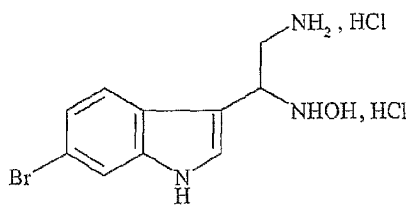
(I-9-a)

где R₅ и R₆ являются такими, как определено выше.

Настоящее изобретение относится к применению, как определено выше, по меньшей мере, одного соединения, соответствующего одной из следующих формул:

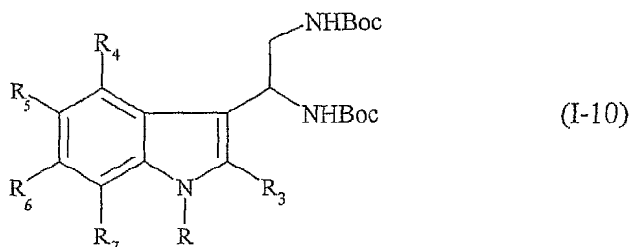


(32)



(33)

Настоящее изобретение также относится к применению, как определено выше, соединения формулы (I-10) ниже:



где R, R₃, R₄, R₅, R₆ и R₇ являются такими как определено выше для формулы (I).

10 Соединения формулы (I-10) представляют собой индольные ди-N-(Boc)-диамины, соответствующие соединениям формулы (I), в которой:

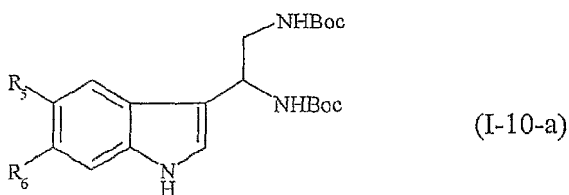
- R₁ представляет собой группу CH₂NHBoc;
- R₂ представляет собой H; и
- В представляет собой группу формулы (B-2) с GP₁=Boc.

15 В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления соединения, применяемые по изобретению, представляют собой соединения формулы (I-10), в которой:

- R, R₃, R₄ и R₇ представляют собой атом водорода;
 - 20 - R₅ представляет собой атом водорода, атом брома или метоксильную группу;
 - R₆ представляет собой атом водорода, атом брома или метоксильную группу;
- при этом полагают, что когда R₆ представляет собой атом брома или метоксильную группу, тогда R₅ предпочтительно представляет собой атом водорода, и что когда R₅ представляет собой атом брома или метоксильную группу, тогда R₆

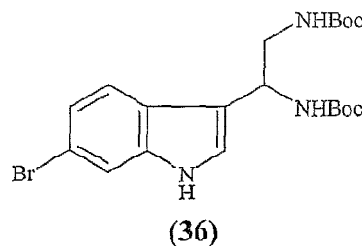
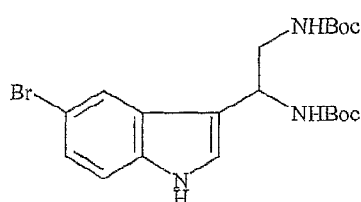
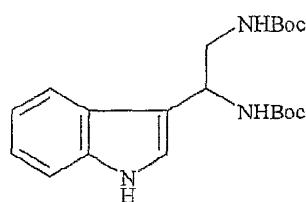
25 предпочтительно представляет собой атом водорода, или R₅ и R₆ представляют собой атом водорода.

Такие соединения образуют подкласс, соответствующий общей формуле (I-10-a):



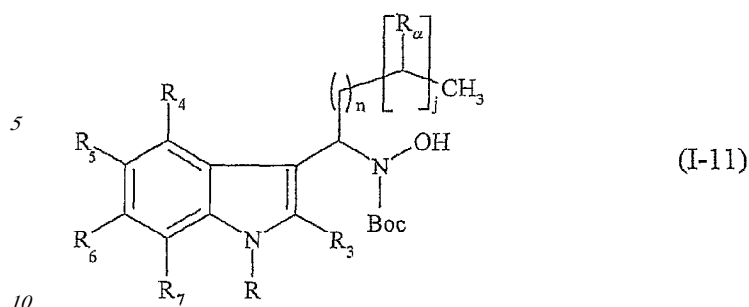
35 где R₅ и R₆ являются такими, как определено выше.

Настоящее изобретение относится к применению, как определено выше, по меньшей мере, одного соединения, соответствующего одной из следующих формул:



Настоящее изобретение также относится к применению, как определено выше,

соединения формулы (I-11):



в которой:

- n представляет собой 0, 1 или 2;

- j представляет собой 0 или 1;

- R, R_3, R_4, R_5, R_6 и R_7 являются такими как определено выше для формулы (I);

- R_a представляет собой атом водорода или метильную или этильную группу.

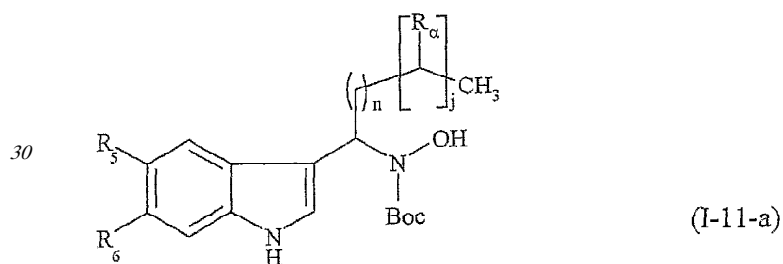
Соединения формулы (I-11) соответствуют соединениям формулы (I), в которой:

- R₁ представляет собой группу $-(CH_2)_n-(CHR_\alpha)_1-CH_3$;

- R₂ представляет собой ОН-группу; и

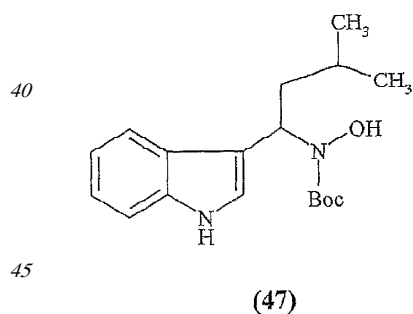
- В представляет собой группу формулы (В-2) с $GP_1 = \text{Вос.}$

В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления соединения формулы (I-11) соответствуют приведенной выше формуле, в которой R, R₃, R₄ и R₇ представляют собой атом водорода. Такие соединения образуют подкласс, соответствующий общей формуле (I-11-a):

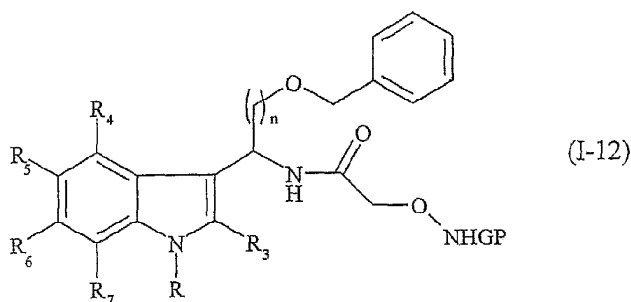


в которой n, j, R_α, R_5 и R_6 являются такими, как определено выше.

Настоящее изобретение относится к применению, как определено выше, соединения следующей формулы:



Настоящее изобретение также относится к применению, как определено выше, соединения формулы (I-12) ниже:



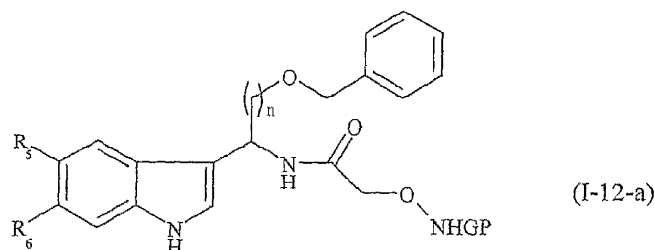
в которой:

- n представляет собой 1 или 2;
- R, R₃, R₄, R₅, R₆ и R₇ являются такими, как определено выше для формулы (I);
- GP представляет собой группу Boc, Fmoc, Ac, Bz или CF₃CO.

Соединения формулы (I-12) соответствуют соединениям формулы (I), в которой:

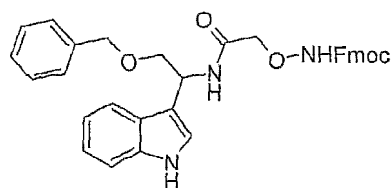
- R₁ представляет собой группу -(CH₂)_n-O-CH₂-Ph;
- R₂ представляет собой группу COCH₂ONHGP; и
- В представляет собой группу формулы (B-3) с R_c=H.

В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления соединения формулы (I-12) соответствуют приведенной выше формуле, в которой R, R₃, R₄ и R₇ представляют собой атом водорода. Такие соединения образуют подкласс, соответствующий общей формуле (I-12-a):



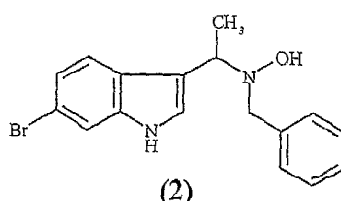
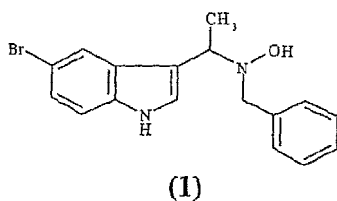
в которой n, GP, R₅ и R₆ являются такими, как определено выше.

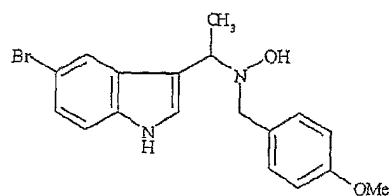
Настоящее изобретение конкретно относится к применению, как определено выше, соединения следующей формулы:



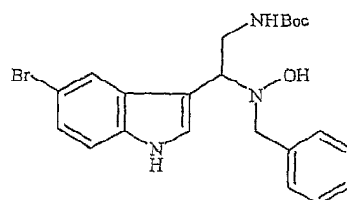
(48)

Настоящее изобретение относится к применению, как определено выше, по меньшей мере, одного соединения формулы (I) с собственной антибактериальной активностью, выбранного из одного из соединений со следующими формулами:

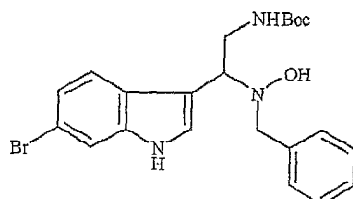




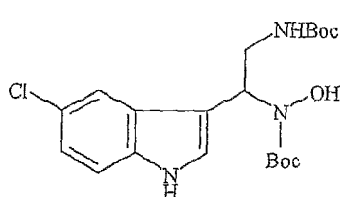
(3)



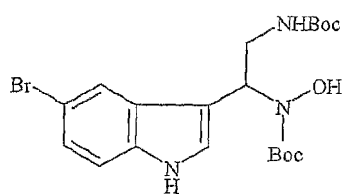
(4)



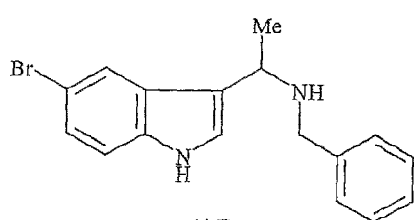
(5)



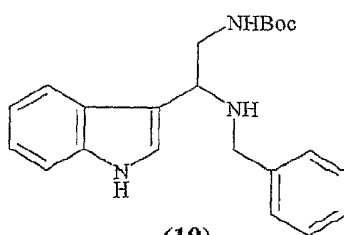
(12)



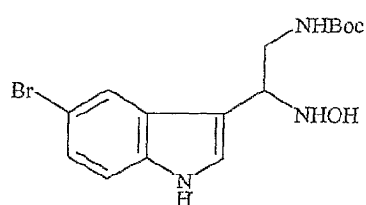
(13)



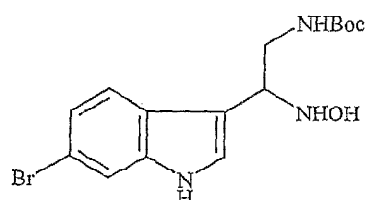
(15)



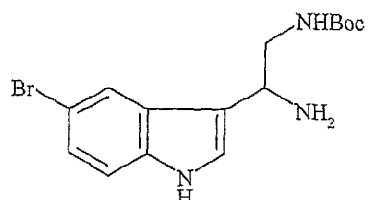
(19)



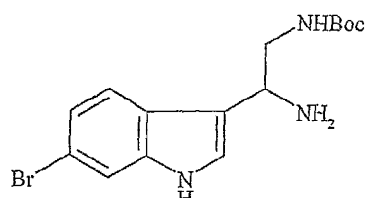
(21)



(22)

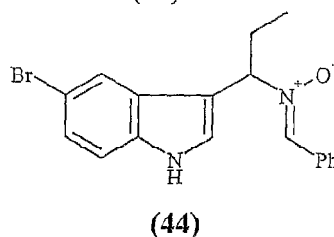
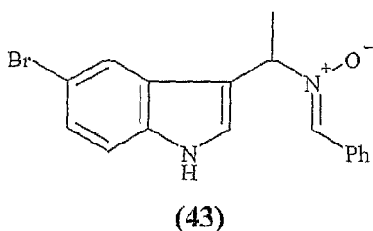
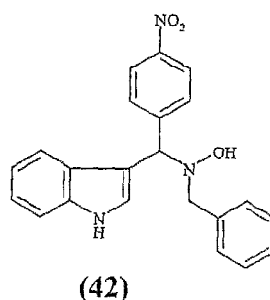
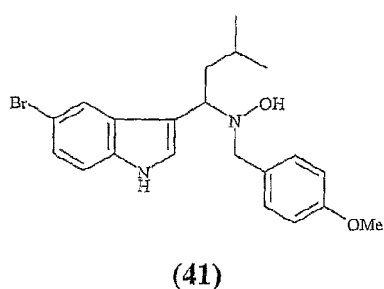
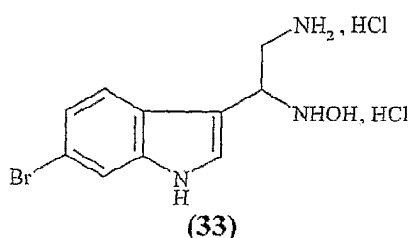
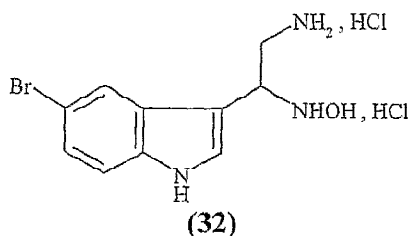
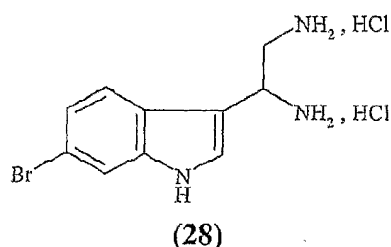
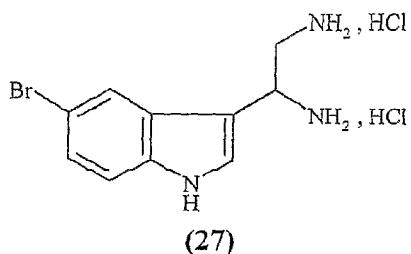


(25)



(26)

50



Выражение "собственная антибактериальная активность" означает активность, являющуюся результатом действия самого соединения (или его собственной активности - в противоположность его активности в сочетании), т.е. способность продукта самостоятельно ингибировать рост бактерий.

Бактерии, против которых указанные выше соединения обладают активностью, конкретно выбраны из: *Pseudomonas*, *Pneumococcus*, *Staphylococcus*, *E. coli*, *Acinetobacter*, *Klebsiella*, *Haemophilus*.

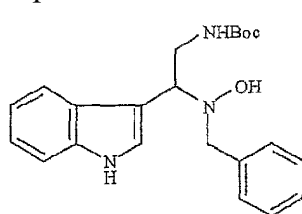
Настоящее изобретение относится к применению, как определено выше, по меньшей мере, одного соединения формулы (I) с ингибирующей активностью в отношении эффлюксного насоса, конкретно - эффлюксного насоса NorA, в сочетании с антибиотиком, конкретно из семейства фторхинолонов, таким как ципрофлоксацин, норфлоксацин, пефлоксацин, энофлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин и моксифлоксацин, для лечения патологий, ассоциированных с бактериальными инфекциями, по отношению к которым существует устойчивость к антибактериальным средствам.

Выражение "ингибирующая активность в отношении эффлюксного насоса" означает активность соединения, которая делает возможным восстановить антибактериальную активность второго соединения, определяемого как антибактериальное, у неустойчивых штаммов. Таким образом, такое соединение демонстрирует очень небольшую, если вообще существующую, собственную

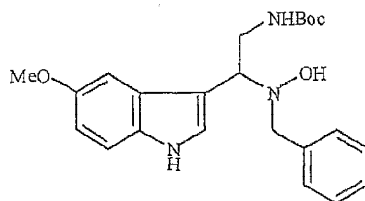
активность, но делает возможным для антибактериальной молекулы снова стать активной в отношении бактерии, устойчивой вследствие наличия эффлюксных насосов этой молекулы. Другими словами, ингибирующая активность в отношении эффлюксного насоса означает способность продукта возвращать активность антибактериальному средству, к которому бактерия приобрела устойчивость. В случае насоса NorA этот антибиотик принадлежит к классу хинолонов.

Рассматриваемые эффлюксные насосы конкретно выбраны из насосов типа MDR ("множественная лекарственная устойчивость"): Bcr, AcrB, AcrD, AcrF (*E. coli*), Mef(A), (D) (*Streptococci*), TetA-TetE (грамотрицательные), NorA, NorB, Vga(A), Vga(B) (*S. Aureus*), MsrA (*S. epidermidis*) и MexB, MexD, MexF, MexI (*Pseudomonas aeruginosa*).

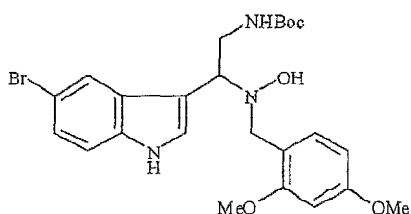
Настоящее изобретение относится к применению, как определено выше, отличающемуся тем, что соединение формулы (I) в сочетании с антибиотиком выбрано из одного из следующих соединений:



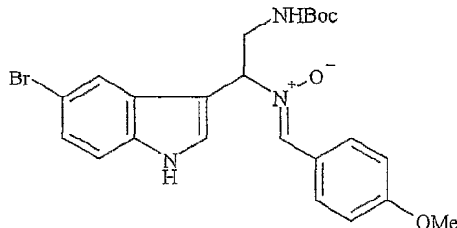
(6)



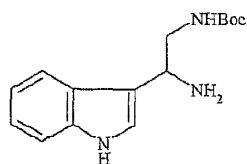
(7)



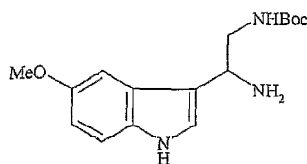
(8)



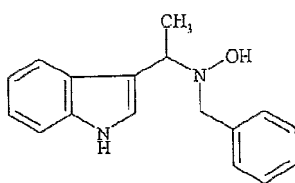
(20)



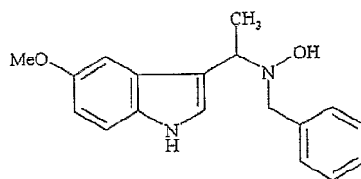
(23)



(24)

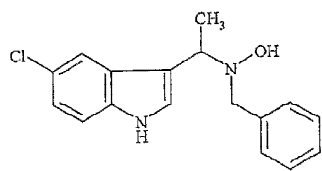


(37)

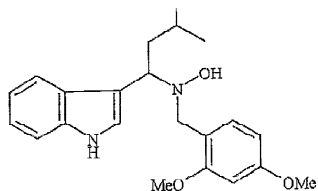


(38)

5

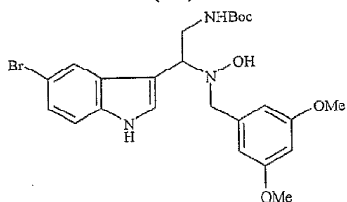


(39)

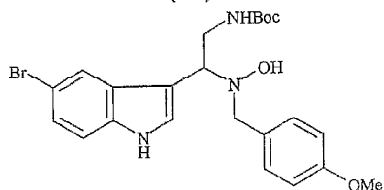


(40)

10

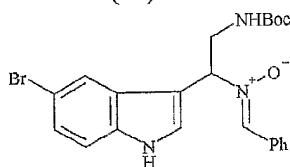


(10)

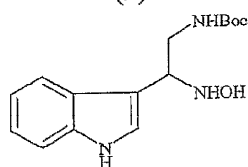


(9)

15

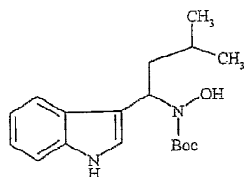


(20 bis)

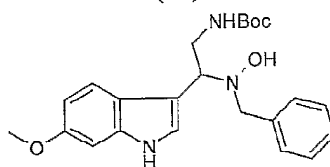


(46)

20

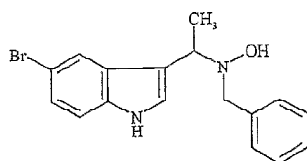


(47)

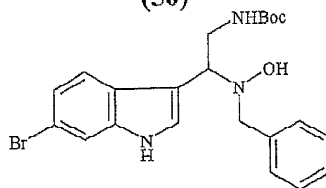


(50)

25



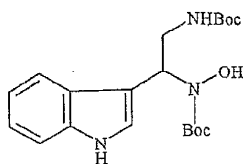
(1)



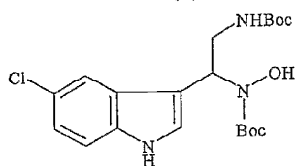
(5)

30

35

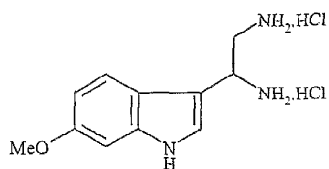


(11)

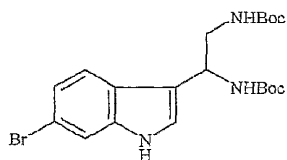


(12)

40

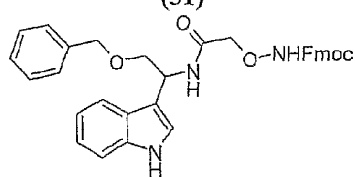


(31)



(36)

45



(48)

50

Настоящее изобретение также относится к применению соединения формулы (I),

как определено выше, для производства протезов на основе композитных материалов.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем:

- по меньшей мере, одно соединение формулы (I), как определено выше, и
- по меньшей мере, одно антибиотическое соединение, конкретно - семейства фторхинолонов, такое как ципрофлоксацин, норфлоксацин, пефлоксацин, энфлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин и моксифлоксацин.

Выражение "фармацевтически приемлемый носитель" конкретно означает целлюлозу, крахмал, бензиловый спирт, полиэтиленгликоль, желатин, лактозу, полисорбат, стеарат магния или кальция, ксантановую камедь, гуар, альгинат, коллоидный диоксид кремния.

Композиции по изобретению можно использовать пероральным, парентеральным, топическим или ректальным способом или в виде аэрозолей.

В качестве твердых композиций для перорального введения можно применять таблетки, пилюли, желатиновые капсулы, порошки или гранулы. В этих композициях активный ингредиент по изобретению смешан с одним несколькими инертными разбавителями или вспомогательными средствами, такими как сахароза, лактоза или крахмал. Эти композиции могут содержать вещества, отличные от разбавителей, например смазку, такую как стеарат магния или покрытие, предназначенное для контролируемого высвобождения.

В качестве жидких композиций для перорального введения можно применять фармацевтически приемлемые растворы, суспензии, эмульсии, сиропы и эликсиры, содержащие инертные разбавители, такие как вода или парафиновое масло. Эти композиции также могут содержать вещества, отличные от разбавителей, например увлажняющие продукты, подсластители или ароматизаторы.

Композиции для парентерального введения могут представлять собой стерильные растворы или эмульсии. В качестве растворителя или носителя можно применять воду, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, растительные масла, конкретно - оливковое масло, инъекционные сложные органические эфиры, например этилолеат. Эти композиции также могут содержать вспомогательные вещества, конкретно - увлажнители, средства придания изотоничности, эмульгаторы, дисперсанты и стабилизаторы.

Стерилизацию можно осуществлять различными способами, например, используя бактериологический фильтр, посредством облучения или посредством нагревания. Их также можно получать в форме стерильной твердой композиции, которую можно растворять в момент использования в стерильной воде или любой другой инъекционной стерильной среде.

Композиции для топического введения могут представлять собой, например, кремы, мази, лосьоны или аэрозоли.

Композиции для ректального введения представляют собой суппозитории или ректальные капсулы, которые, в дополнение к активному ингредиенту, содержат эксципиенты, такие как масло какао, полусинтетические глицериды или полиэтиленгликоли.

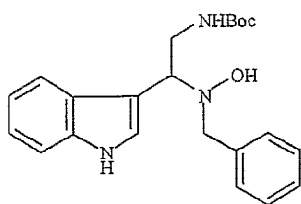
Композиции также могут представлять собой аэрозоли.

Для применения в форме жидких аэрозолей композиции могут представлять собой стабильные стерильные растворы или твердые композиции, растворенные в момент применения в апиrogenной стерильной воде, в сыворотке или любом другом фармацевтически приемлемом носителе. Для применения в форме сухих аэрозолей,

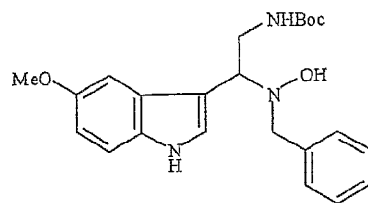
предназначенных для прямой ингаляции, активный ингредиент хорошо измельчают и комбинируют с разбавителем или водорастворимым твердым носителем с размером частиц от 30 до 80 пм, например декстраном, маннитом или лактозой.

Предпочтительная фармацевтическая композиция по настоящему изобретению представляет собой композицию, как определено выше, для одновременного или раздельного применения или применения, распределенного во времени, предназначенную для лечения патологий, ассоциированных с бактериальными инфекциями, по отношению к которым существует устойчивость к антибактериальным средствам.

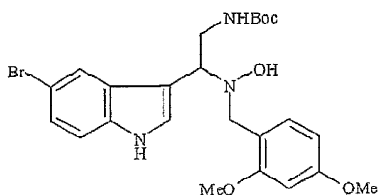
В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления фармацевтическая композиция по изобретению характеризуется тем, что соединение формулы (I) выбрано из одного из следующих соединений:



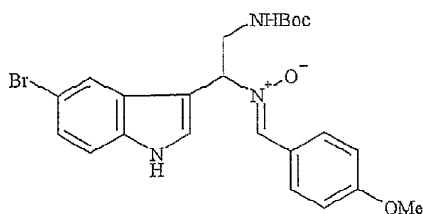
(6)



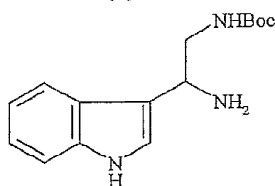
(7)



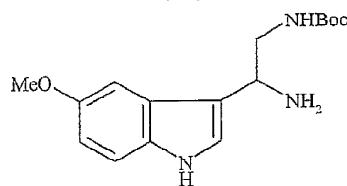
(8)



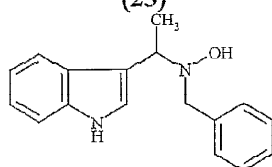
(20)



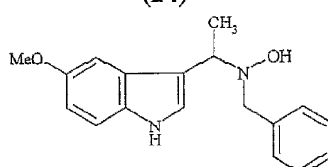
(23)



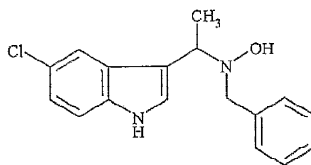
(24)



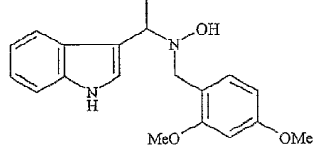
(37)



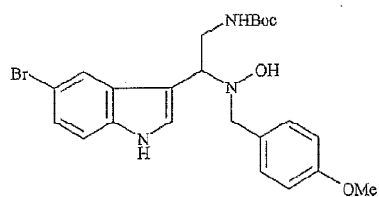
(38)



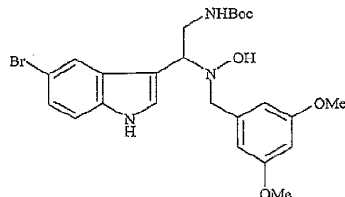
(39)



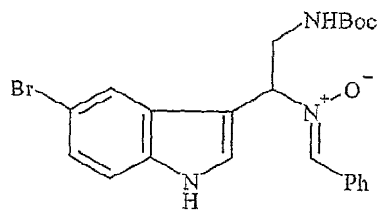
(40)



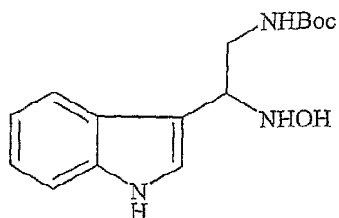
(9)



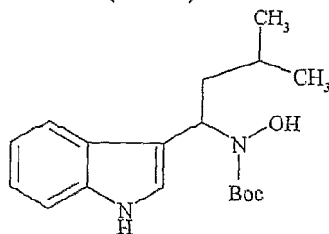
(10)



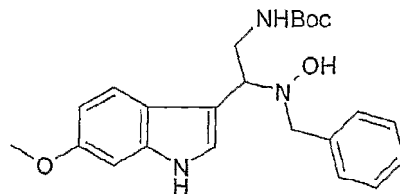
(20 bis)



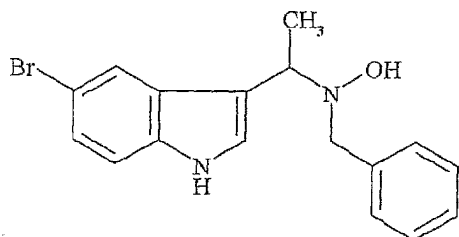
(46)



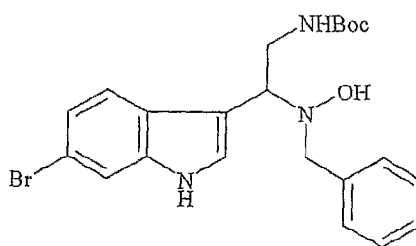
(47)



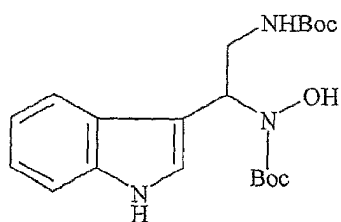
(50)



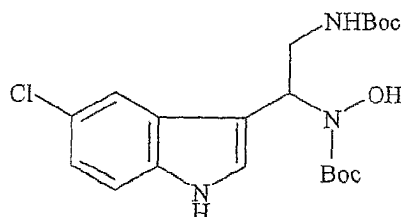
(1)



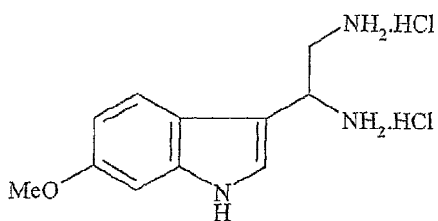
(5)



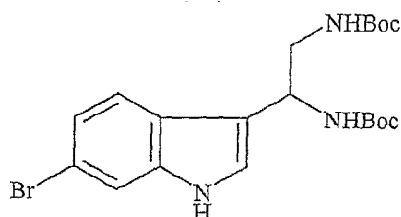
(11)



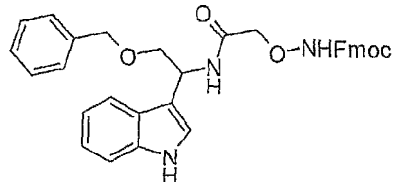
(12)



(31)



(36)



(48)

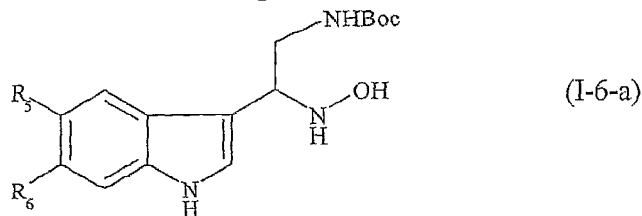
В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления фармацевтическая композиция по изобретению, как определено выше, содержит приблизительно от 350 до приблизительно 2000 мг, предпочтительно приблизительно от 1000 до приблизительно 1500 мг соединения формулы (I) по изобретению при количестве введений в сутки от 1 до 4 и приблизительно от 350 до приблизительно 2000 мг,

предпочтительно приблизительно - от 1000 до приблизительно 1500 мг антибиотического соединения, конкретно - семейства фторхинолонов, такого как ципрофлоксацин, при количестве введений в сутки от 1 до 4, предпочтительно при 2 введениях в сутки.

Указанные здесь дозы приведены для взрослого с массой тела 70 кг (использована средняя масса тела). Таким образом, в фармацевтической композиции по изобретению дозы соединения формулы (I) и антибиотического соединения предпочтительно варьируют приблизительно от 15 до приблизительно 25 мг/кг/сутки.

При лечении человека соединения по изобретению особенно пригодны при лечении инфекций бактериального происхождения. Дозы зависят от требуемого действия и длительности лечения. Врач должен определить дозу, которую он считает наиболее подходящей в зависимости от лечения, как функцию от возраста, массы, тяжести инфекции и других факторов, специфичных для подлежащего лечению пациента. Как правило, дозы содержат от 750 мг до 3 г активного ингредиента при 2 или 3 введениях в сутки посредством перорального способа или от 400 мг до 1,2 г посредством внутривенного способа для взрослого.

Настоящее изобретение также относится к соединению формулы (I-6-a):



в которой R_5 и R_6 независимо друг от друга представляют собой группу, выбранную из одной из следующих групп:

- * атом водорода;
- * алкильная группа, содержащая от 1 до 4 атомов углерода, конкретно - метильная группа;
- * трифторметильная группа;
- * трифторметоксильная группа;
- * гидроксильная группа;
- * алкоксильная группа, содержащая от 1 до 7 атомов углерода, конкретно - метоксильная группа или бензилоксильная группа;
- * атом галогена, конкретно - Br, Cl, F или I;
- * аминогруппа NH_2 ;
- * N-алкиламиногруппа NHR_a , где R_a является таким, как определено выше;
- * N,N-диалкиламиногруппа NR_aR_b , конкретно - N,N-диметиламиногруппа, где R_a и R_b являются такими, как определено выше,

где указанные соединения формулы (I-6-a) способны находиться в форме оптических изомеров, а именно в форме энантиомеров и диастереоизомеров или смесей этих различных форм, включая рацемические смеси, или, при необходимости, в форме солей физиологически приемлемых кислот, таких как гидрохлориды, формиаты или оксалаты ($HOOC-COOH$).

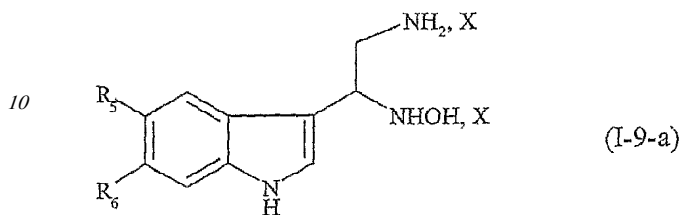
Соединения указанной выше формулы (I-6-a) принадлежат к классу индольных β -(N-Boc)амино-N-гидроксиламинов.

Настоящее изобретение относится к соединению формулы (I-6-a), как определено выше, отличающейся тем, что:

- R_5 представляет собой атом водорода или атом брома;

- R_6 представляет собой атом водорода или атом брома,
 при этом полагают, что когда R_6 представляет собой атом брома, тогда R_5
 предпочтительно представляет собой атом водорода,
 и что когда R_5 представляет собой атом брома, тогда R_6 предпочтительно
 представляет собой атом водорода.

Настоящее изобретение также относится к соединению формулы (I-9-a):



в которой:

- 15
- X представляет собой HCl, HCOOH или HOOCOOH;
 - R_5 и R_6 независимо друг от друга представляют собой группу, выбранную из одной из следующих групп:
 - * атом водорода;
 - * алкильная группа, содержащая от 1 до 4 атомов углерода, конкретно - метильная группа;
 - * трифторметильная группа;
 - * трифторметоксильная группа;
 - * гидроксильная группа;
 - * алкоксильная группа, содержащая от 1 до 7 атомов углерода, конкретно - метоксильная группа или бензилоксильная группа;
 - * атом галогена, конкретно - Br, Cl, F или I;
 - * аминогруппа NH_2 ;
 - * N-алкиламиногруппа NHR_a , где R_a является таким, как определено выше;
 - * N,N-диалкиламиногруппа NR_aR_b , конкретно - N,N-диметиламиногруппа, где R_a и R_b являются такими, как определено выше,

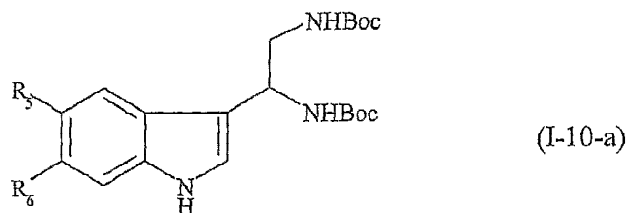
где указанные соединения формулы (I-9-a) способны находиться в форме оптических изомеров, а именно в форме энантиомеров и диастереоизомеров или смесей этих различных форм, включая рацемические смеси, или, при необходимости, в форме солей физиологически приемлемых кислот, таких как гидрохлориды, формиаты или оксалаты (HOOCOOH).

Соединения указанной выше формулы (I-9-a) принадлежат к классу β -аминированных индольных первичных N-гидроксиламинов.

Предпочтительное соединение по изобретению представляет собой соединение формулы (I-9-a), как определено выше, отличающейся тем, что:

- X представляет собой HCl,
- R_5 представляет собой атом водорода или атом брома;
- R_6 представляет собой атом водорода или атом брома,
 при этом полагают, что когда R_6 представляет собой атом брома, тогда R_5
 предпочтительно представляет собой атом водорода,
 и что когда R_5 представляет собой атом брома, тогда R_6 предпочтительно
 представляет собой атом водорода.

Настоящее изобретение также относится к соединению формулы (I-10-a):



в которой R_5 и R_6 независимо друг от друга представляют собой группу, выбранную из одной из следующих групп:

- * атом водорода;
- * алкильная группа, содержащая от 1 до 4 атомов углерода, конкретно - метильная группа;
- * трифторметильная группа;
- * трифторметоксильная группа;
- * гидроксильная группа;
- * алкоксильная группа, содержащая от 1 до 7 атомов углерода, конкретно - метоксильная группа или бензилоксильная группа;
- * атом галогена, конкретно - Br, Cl, F или I;
- * аминогруппа NH_2 ;
- * N-алкиламиногруппа NHR_a , где R_a является таким, как определено выше;
- * N,N-диалкиламиногруппа NR_aR_b , конкретно - N,N-диметиламиногруппа, где R_a и R_b являются такими, как определено выше,

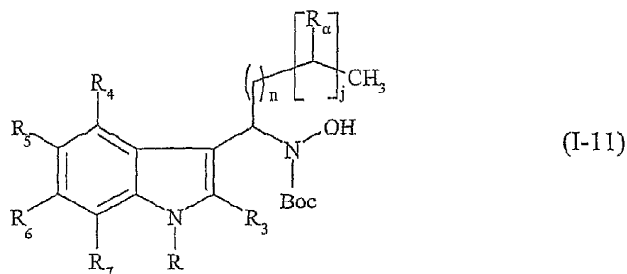
где указанные соединения формулы (I-10-a) способны находиться в форме оптических изомеров, а именно в форме энантиомеров и диастереоизомеров или смесей этих различных форм, включая рацемические смеси.

Соединения указанной выше формулы (I-10-a) принадлежат к семейству индольных ди-N-(Вос)-диаминов.

Предпочтительное соединение по изобретению представляет собой соединение формулы (I-10-a), как определено выше, отличающейся тем, что:

- R_5 представляет собой атом водорода или атом брома;
 - R_6 представляет собой атом водорода или атом брома,
- при этом полагают, что когда R_6 представляет собой атом брома, тогда R_5 предпочтительно представляет собой атом водорода,
- и что когда R_5 представляет собой атом брома, тогда R_6 предпочтительно представляет собой атом водорода.

Настоящее изобретение также относится к соединению формулы (I-11):



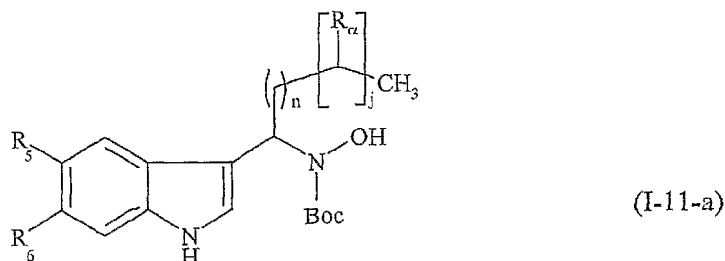
в которой:

- n представляет собой 0, 1 или 2;
- j представляет собой 0 или 1;
- R, R_3 , R_4 , R_5 , R_6 и R_7 являются такими, как определено выше для формулы (I);
- R_a представляет собой атом водорода или метильную или этильную группу.

Соединения формулы (I-11) соответствуют соединениям формулы (I), в которой:

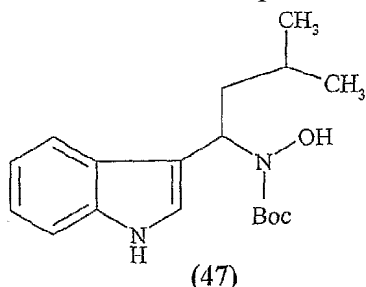
- R_1 представляет собой группу $-(CH_2)_n-(CHR_\alpha)_j-CH_3$;
- R_2 представляет собой OH-группу; и
- В представляет собой группу формулы (B-2) с $GP_1=Voc$.

В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления соединения формулы (I-11) соответствуют приведенной выше формуле, в которой R, R_3 , R_4 и R_7 представляют собой атом водорода. Такие соединения образуют подкласс, соответствующий общей формуле (I-11-a):

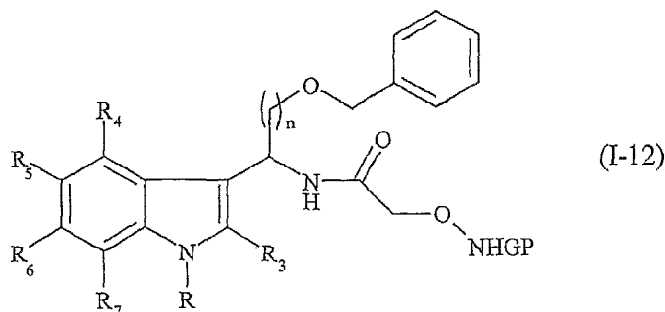


в которой n, j, R_α , R_5 и R_6 являются такими, как определено выше.

Настоящее изобретение конкретно относится к соединению следующей формулы:



Настоящее изобретение также относится к соединению формулы (I-12):



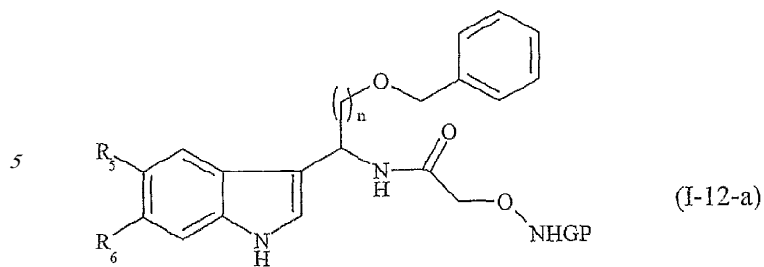
в которой:

- n представляет собой 1 или 2;
- R, R_3 , R_4 , R_5 , R_6 и R_7 являются такими, как определено выше для формулы (I);
- GP представляет собой группу Voc, Fmoc, Ac, Bz или CF_3CO .

Соединения формулы (I-12) соответствуют соединениям формулы (I), в которой:

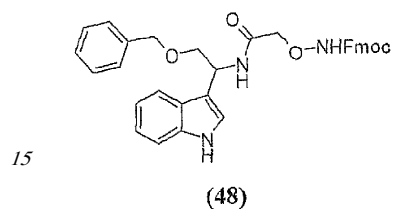
- R_1 представляет собой группу $-(CH_2)_n-O-CH_2-Ph$;
- R_2 представляет собой группу $COCH_2ONHGP$; и
- В представляет собой группу формулы (B-3) с $R_c=H$.

В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления соединения формулы (I-12) соответствуют приведенной выше формуле, в которой R, R_3 , R_4 и R_7 представляют собой атом водорода. Такие соединения образуют подкласс, соответствующий общей формуле (I-12-a):

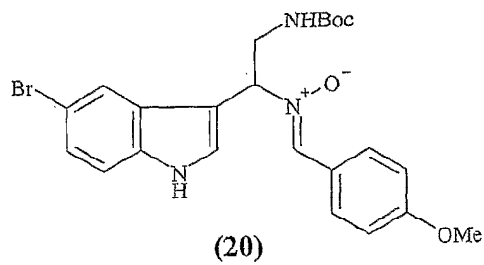
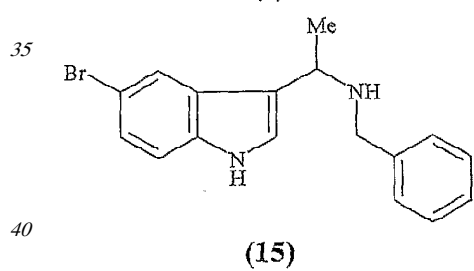
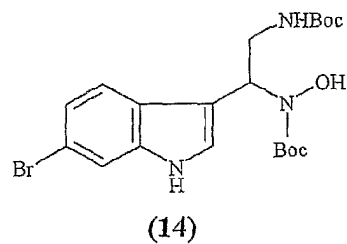
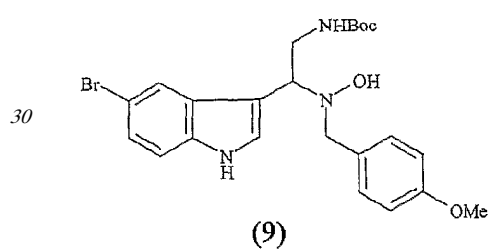
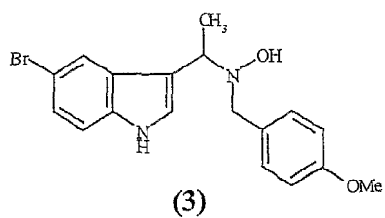
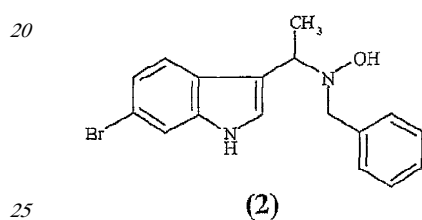


в которой n, GP, R₅ и R₆ являются такими, как определено выше.

10 Настоящее изобретение конкретно относится к соединению следующей формулы:

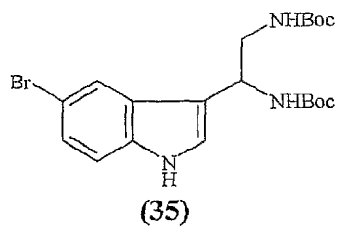
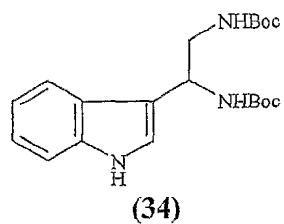
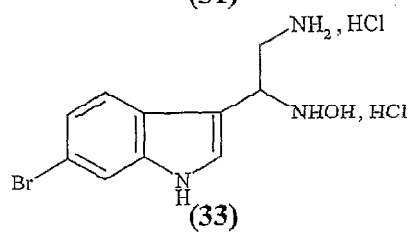
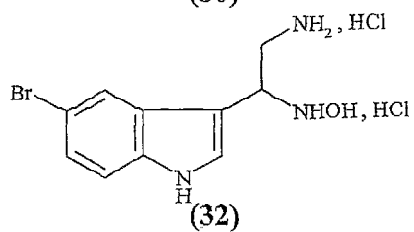
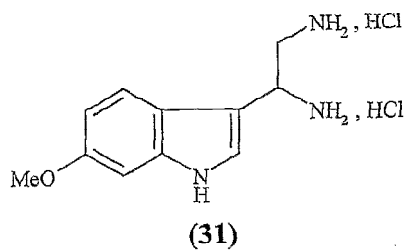
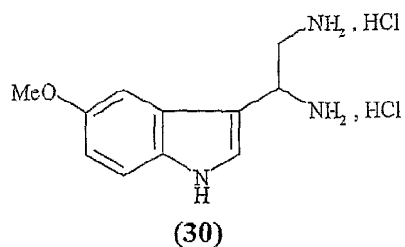
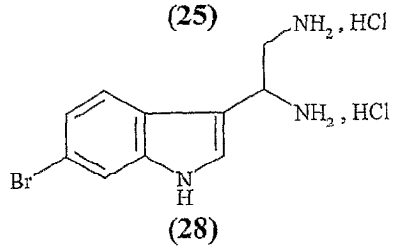
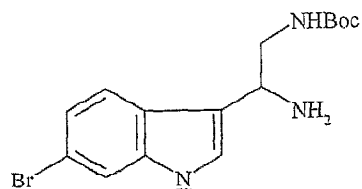
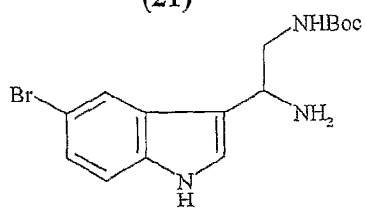
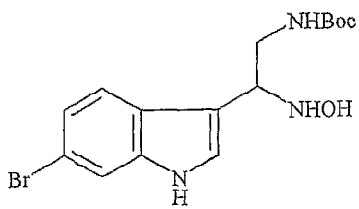
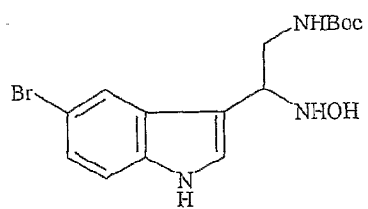


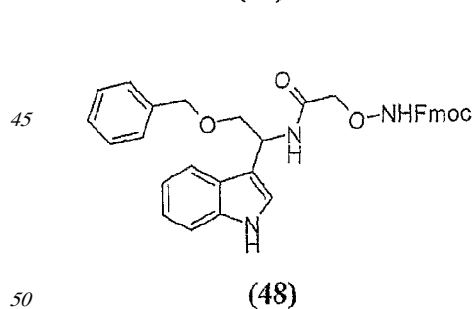
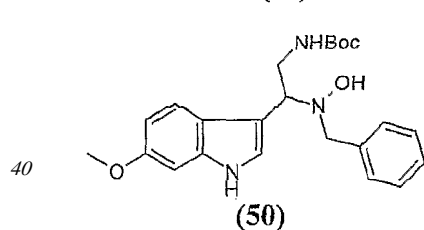
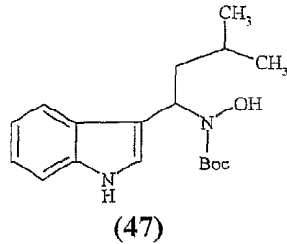
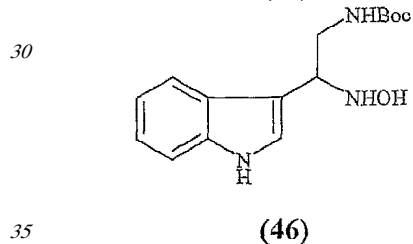
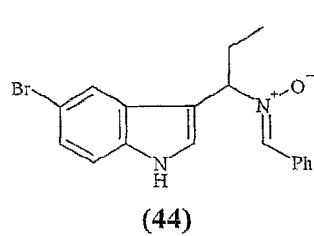
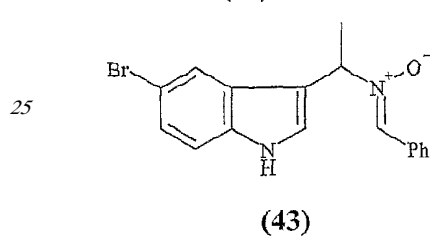
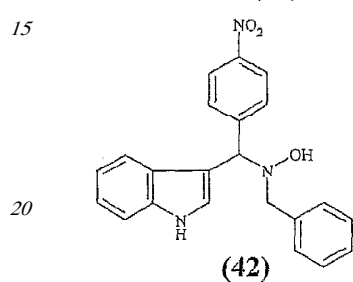
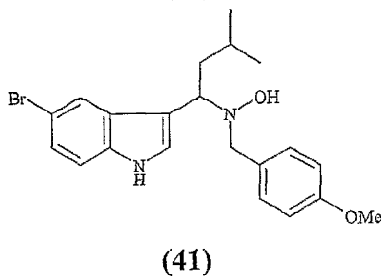
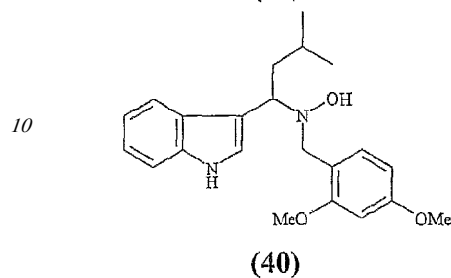
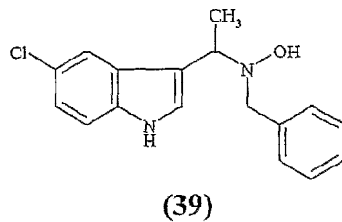
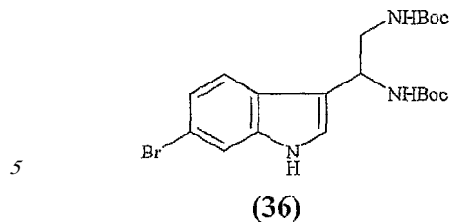
Настоящее изобретение также относится к соединениям, соответствующим одной из следующих формул:



45

50



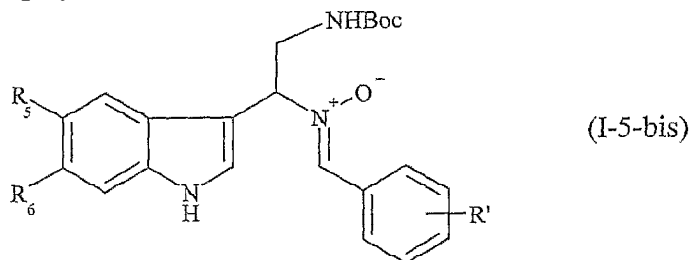


Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение, как определено выше, соответствующее одной из формул (I-6-a), (I-9-a), (I-10-a), (I-11-a) или (50) в сочетании с фармацевтически приемлемым

соединением.

По варианту осуществления фармацевтическая композиция, как определено выше, содержащая соединение, как определено выше, соответствующее одной из формул (I-6-a), (I-9-a), (I-10-a), (I-11-a) или (50), содержит приблизительно от 350 до 5 приблизительно 2000 мг, предпочтительно - приблизительно от 1000 до приблизительно 1500 мг указанного соединения формулы (I-6-a), (I-9-a), (I-10-a), (I-11-a) или (50) при количестве введений в сутки от 1 до 4, а конкретно при 2 введениях в сутки.

Настоящее изобретение также относится к способу получения индольного нитрона формулы (I-5-bis):



в которой:

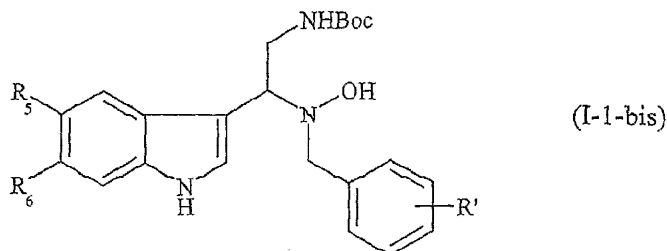
- R_5 и R_6 независимо друг от друга представляют собой группу, выбранную из одной из следующих групп:

- * атом водорода;
- * алкильная группа, содержащая от 1 до 4 атомов углерода, конкретно - метильная группа;
- * трифторметильная группа;
- * трифторметоксильная группа;
- * гидроксильная группа;
- * алкоксильная группа, содержащая от 1 до 7 атомов углерода, конкретно - метоксильная группа или бензилоксильная группа;
- * атом галогена, конкретно - Br, Cl, F или I;
- * аминогруппа NH_2 ;
- * N-алкиламиногруппа NHR_a , где R_a является таким, как определено выше;
- * N,N-диалкиламиногруппа NR_aR_b , конкретно - N,N-диметиламиногруппа, где R_a и R_b являются такими, как определено выше,

- R' представляет собой группу, выбранную из одной из следующих групп:

- * атом водорода;
- * OH-группа;
- * алкоксильная группа, содержащая от 1 до 4 атомов углерода, конкретно - о-метоксил, м-метоксил и п-метоксил;
- * группа NH_2 ;
- * N-алкиламиногруппа NHR_a , где R_a является таким, как определено выше;
- * N,N-диалкиламиногруппа NR_aR_b , конкретно - N,N-диметиламиногруппа, где R_a и R_b являются такими, как определено выше,

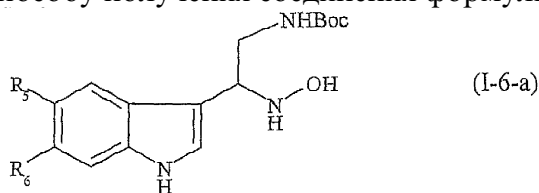
где указанный способ отличается тем, что он включает стадию окисления предпочтительно MnO_2 в толуоле или АМСРВ в дихлорметане или жавелевой воде в смеси DCM/вода, предпочтительно MnO_2 в толуоле, предпочтительно при $100^\circ C$, соединения формулы (I-1-bis):



где R_a , R_b и R' являются такими, как определено выше.

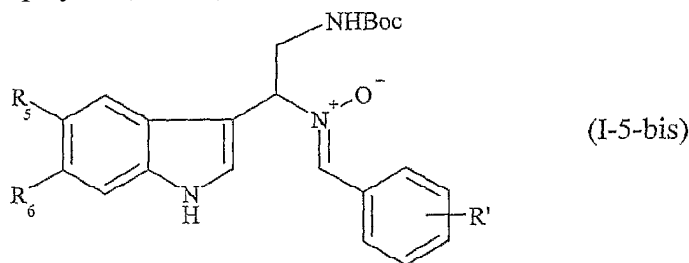
10 Соединения формулы (I-1-bis) соответствуют соединениям формулы (I-1-a), в которой $R_1 = CH_2NH-Boc$ и $R'' = H$.

Настоящее изобретение также относится к способу получения в-аминированных индольных N-(Boc)гидроксиламинов из индольных нитронов, который соответствует способу получения соединения формулы (I-6-a):



в которой R_5 и R_6 независимо друг от друга представляют собой группу, выбранную из одной из следующих групп:

- * атом водорода;
 - * алкильная группа, содержащая от 1 до 4 атомов углерода конкретно - метильная группа;
 - * трифторметильная группа;
 - * трифторметоксильная группа;
 - * гидроксильная группа;
 - * алкоксильная группа, содержащая от 1 до 7 атомов углерода, конкретно - метоксильная группа или бензилоксильная группа;
 - * атом галогена, конкретно - Br, Cl, F или I;
 - * аминогруппа NH_2 ;
 - * N-алкиламиногруппа NHR_a , где R_a является таким, как определено выше;
 - * N,N-диалкиламиногруппа NR_aR_b , конкретно - N,N-диметиламиногруппа, где R_a и R_b являются такими, как определено выше,
- включающему стадию обработки $NH_2OH \cdot HCl$ (гидроксиламин гидрохлорид), предпочтительно в метаноле при температуре окружающей среды, соединения формулы (I-5-bis):



где R_5 и R_6 являются такими, как определено выше, и

R' представляет собой группу, выбранную из одной из следующих групп:

- * атом водорода;
- * OH-группа;
- * алкоксильная группа, содержащая от 1 до 4 атомов углерода, конкретно - о-

метоксил, м-метоксил и п-метоксил;

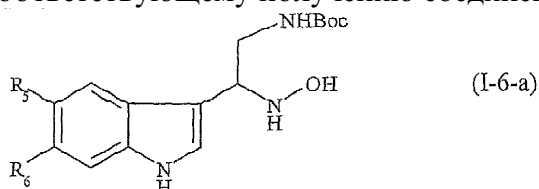
* группа NH_2 ;

* N-алкиламиногруппа NHR_a , где R_a является таким, как определено выше;

* N,N-диалкиламиногруппа NR_aR_b , конкретно - N,N-диметиламиногруппа, где R_a и R_b являются такими, как определено выше.

Настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (I-6-a), как указано выше, в которой соединение формулы (I-5-bis) получено способом получения, как определено выше, из соединения формулы (I-1-bis).

Настоящее изобретение относится к способу получения в-аминированных индольных N-(Вос)гидроксиламинов из индольных N-гидроксиламинов, соответствующему получению соединения формулы (I-6-a):



в которой R_5 и R_6 независимо друг от друга представляют собой группу, выбранную из одной из следующих групп:

* атом водорода;

* алкильная группа, содержащая от 1 до 4 атомов углерода конкретно - метильная группа;

* трифторметильная группа;

* трифторметоксильная группа;

* гидроксильная группа;

* алкоксильная группа, содержащая от 1 до 7 атомов углерода, конкретно - метоксильная группа или бензилоксильная группа;

* атом галогена, конкретно - Br, Cl, F или I;

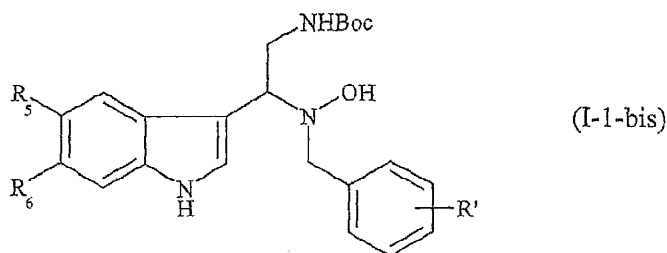
* аминогруппа NH_2 ;

* N-алкиламиногруппа NHR_a , где R_a является таким, как определено выше;

* N,N-диалкиламиногруппа NR_aR_b , конкретно - N,N-диметиламиногруппа, где R_a и R_b являются такими, как определено выше,

включающему следующие стадии:

- стадию окисления предпочтительно MnO_2 , предпочтительно в толуоле при 100°C , соединения формулы (I-1-bis):



в которой:

- R_5 и R_6 являются такими, как определено выше, и

- R' представляет собой группу, выбранную из одной из следующих групп:

* атом водорода;

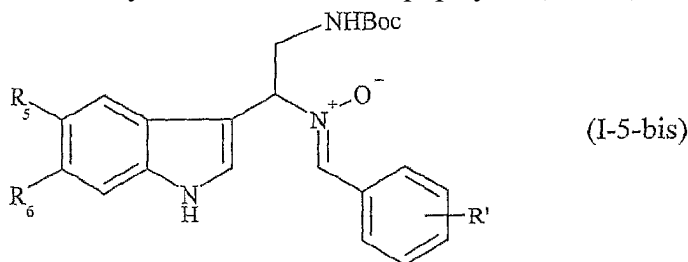
* OH-группа;

* алкоксильная группа, содержащая от 1 до 4 атомов углерода, конкретно - о-метоксил, м-метоксил и п-метоксил;

* группа NH_2 ;

* N-алкиламиногруппа NHR_a , где R_a является таким, как определено выше;

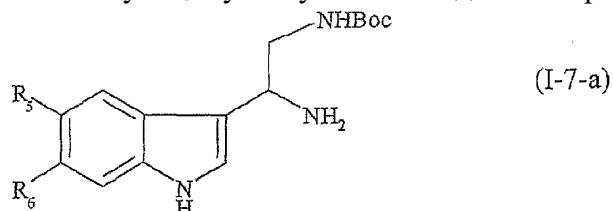
* N,N-диалкиламиногруппа NR_aR_b , конкретно - N,N-диметиламиногруппа, где R_a и R_b являются такими, как определено выше,
 5 для получения соединения формулы (I-5-bis):



15 где R_5 , R_6 и R' являются такими, как определено выше,

- и стадию обработки $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, предпочтительно в метаноле при температуре окружающей среды, соединения формулы (I-5-bis), полученного в конце предыдущей стадии, для получения соединения формулы (I-6-a).

Настоящее изобретение относится к способу получения монозащищенных
 20 индольных 1,2-диаминов из в-аминированных индольных N-(Boc)гидроксиламинов, соответствующему получению соединения формулы (I-7-a):



30 в которой R_5 и R_6 независимо друг от друга представляют собой группу, выбранную из одной из следующих групп:

* атом водорода;
 * алкильная группа, содержащая от 1 до 4 атомов углерода конкретно - метильная группа;

* трифторметильная группа;

35 * трифторметоксильная группа;

* гидроксильная группа;

* гидроксиметильная группа ($-\text{CH}_2\text{OH}$);

* алкоксильная группа, содержащая от 1 до 7 атомов углерода, конкретно -
 40 метоксильная группа или бензилоксильная группа;

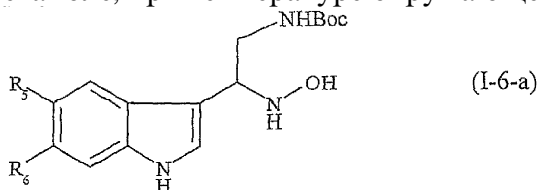
* атом галогена, конкретно - Br, Cl, F или I;

* аминогруппа NH_2 ;

* N-алкиламиногруппа NHR_a , где R_a является таким, как определено выше;

* N,N-диалкиламиногруппа NR_aR_b , конкретно - N,N-диметиламиногруппа, где R_a и
 45 R_b являются такими, как определено выше,

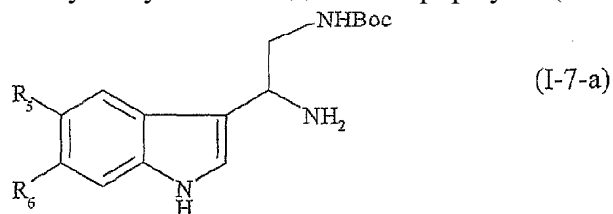
где указанный способ включает стадию обработки TiCl_3/HCl , предпочтительно в метаноле, при температуре окружающей среды, соединения формулы (I-6-a):



где R_5 и R_6 являются такими, как определено выше.

Настоящее изобретение также относится к способу получения соединения формулы (I-7-a), как определено выше, в которой соединение формулы (I-6-a) получено указанным выше способом получения из соединения формулы (I-1-bis).

Настоящее изобретение также относится к получению монозащищенных индольных 1,2-диаминов из индольных N-гидроксиламинов, которое соответствует способу получения соединения формулы (I-7-a):

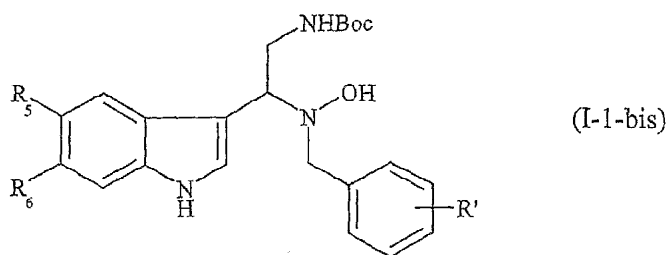


15 в которой R_5 и R_6 независимо друг от друга представляют собой группу, выбранную из одной из следующих групп:

- * атом водорода;
- * алкильная группа, содержащая от 1 до 4 атомов углерода конкретно - метильная группа;
- 20 * трифторметильная группа;
- * трифторметоксильная группа;
- * гидроксильная группа;
- * алкоксильная группа, содержащая от 1 до 7 атомов углерода, конкретно - метоксильная группа или бензилоксильная группа;
- 25 * атом галогена, конкретно - Br, Cl, F или I;
- * аминогруппа NH_2 ;
- * N-алкиламиногруппа NHR_a , где R_a является таким, как определено выше;
- 30 * N,N-диалкиламиногруппа NR_aR_b , конкретно - N,N-диметиламиногруппа, где R_a и R_b являются такими, как определено выше,

где указанный способ включает следующие стадии:

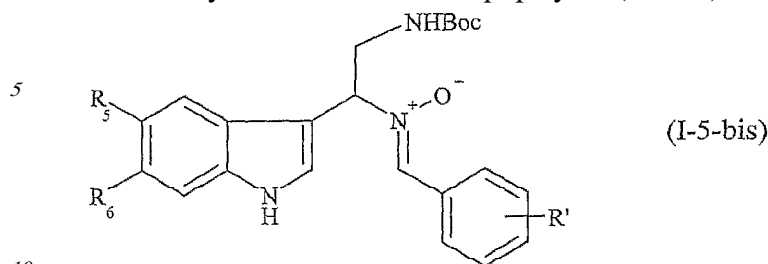
- стадию окисления предпочтительно MnO_2 , предпочтительно в толуоле при $100^\circ C$, соединения формулы (I-1-bis):



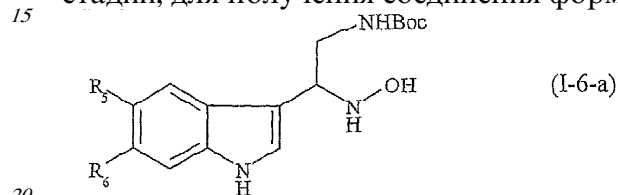
в которой:

- R_5 и R_6 являются такими, как определено выше; и
- 45 - R' представляет собой группу, выбранную из одной из следующих групп:
 - * атом водорода;
 - * OH-группа;
 - * алкоксильная группа, содержащая от 1 до 4 атомов углерода, конкретно - о-метоксил, м-метоксил и п-метоксил;
 - 50 * группа NH_2 ;
 - * N-алкиламиногруппа NHR_a , где R_a является таким, как определено выше;
 - * N,N-диалкиламиногруппа NR_aR_b , конкретно - N,N-диметиламиногруппа, где R_a и

R_b являются такими, как определено выше,
для получения соединения формулы (I-5-bis):

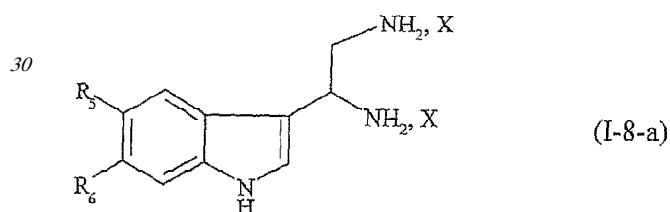


где R_5 , R_6 и R' являются такими, как определено выше,
- стадию обработки $NH_2OH \cdot HCl$, предпочтительно в метаноле при температуре
окружающей среды, соединения формулы (I-5-bis), полученного в конце предыдущей
стадии, для получения соединения формулы (I-6-a):



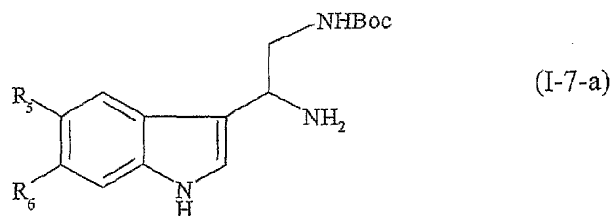
где R_5 и R_6 являются такими, как определено выше,
- и стадию обработки $TiCl_3/HCl$, предпочтительно в метаноле при температуре
окружающей среды, соединения формулы (I-6-a), полученного в конце предыдущей
стадии, для получения соединения формулы (I-7-a).

Настоящее изобретение также относится к способу получения индольных 1,2-
диаминовых дигидрохлоридов из монозащищенных индольных 1,2-диаминов,
который соответствует способу получения соединения формулы (I-8-a):



в которой R_5 и R_6 независимо друг от друга представляют собой группу,
выбранную из одной из следующих групп:

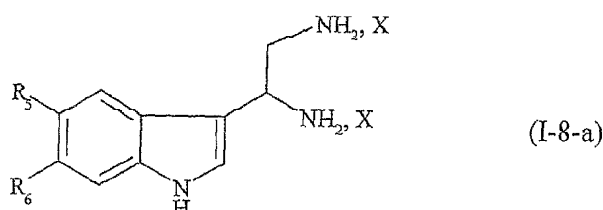
- * атом водорода;
- * алкильная группа, содержащая от 1 до 4 атомов углерода конкретно - метильная
- 40 группа;
- * трифторметильная группа;
- * трифторметоксильная группа;
- * гидроксильная группа;
- * алкоксильная группа, содержащая от 1 до 7 атомов углерода, конкретно -
- 45 метоксильная группа или бензилоксильная группа;
- * атом галогена, конкретно - Br, Cl, F или I;
- * аминогруппа NH_2 ;
- * N-алкиламиногруппа NHR_a , где R_a является таким, как определено выше;
- 50 * N,N-диалкиламиногруппа NR_aR_b , конкретно - N,N-диметиламиногруппа, где R_a и
 R_b являются такими, как определено выше,
где указанный способ включает стадию обработки HCl в $MeOH$ соединения
формулы (I-7-a):



где R_5 и R_6 являются такими, как определено выше.

Настоящее изобретение также относится к способу получения соединения формулы (I-8-a), как определено выше, в которой соединение формулы (I-7-a) получено способом получения, как определено выше, из соединения формулы (I-1-bis).

Настоящее изобретение также относится к способу получения индольных 1,2-диаминовых дигидрохлоридов из индольных N-гидроксиламинов, который соответствует получению соединения формулы (I-8-a):

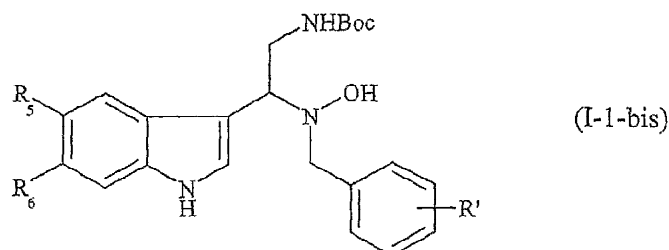


в которой R_5 и R_6 независимо друг от друга представляют собой группу, выбранную из одной из следующих групп:

- * атом водорода;
- * алкильная группа, содержащая от 1 до 4 атомов углерода конкретно - метильная группа;
- * трифторметильная группа;
- * трифторметоксильная группа;
- * гидроксильная группа;
- * алкоксильная группа, содержащая от 1 до 7 атомов углерода, конкретно - метоксильная группа или бензилоксильная группа;
- * атом галогена, конкретно - Br, Cl, F или I;
- * аминогруппа NH_2 ;
- * N-алкиламиногруппа NHR_a , где R_a является таким, как определено выше;
- * N,N-диалкиламиногруппа NR_aR_b , конкретно - N,N-диметиламиногруппа, где R_a и R_b являются такими, как определено выше,

где указанный способ включает следующие стадии:

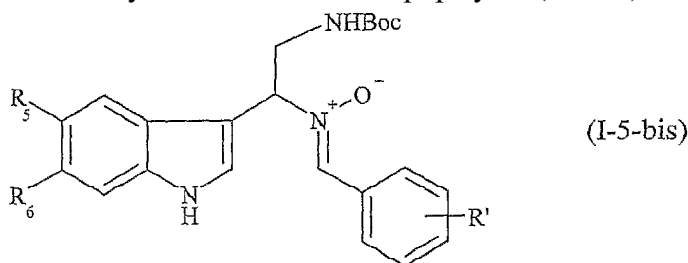
- стадию окисления предпочтительно MnO_2 , предпочтительно в толуоле при $100^\circ C$, соединения формулы (I-1-bis):



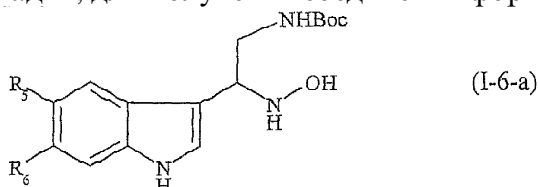
в которой:

- R_5 и R_6 являются такими, как определено выше; и
- R' представляет собой группу, выбранную из одной из следующих групп:
 - * атом водорода;

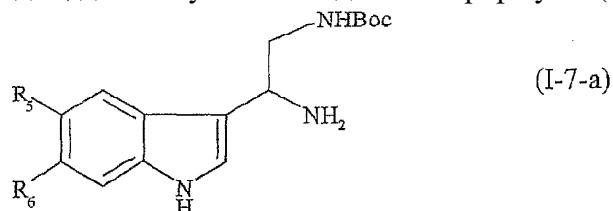
- * OH-группа;
 - * алкоксильная группа, содержащая от 1 до 4 атомов углерода, конкретно - о-метоксил, м-метоксил и п-метоксил;
 - * группа NH_2 ;
 - * N-алкиламиногруппа NHR_a , где R_a является таким, как определено выше;
 - * N,N-диалкиламиногруппа NR_aR_b , конкретно - N,N-диметиламиногруппа, где R_a и R_b являются такими, как определено выше,
- для получения соединения формулы (I-5-bis):



- где R_5 , R_6 и R' являются такими, как определено выше,
- стадию обработки $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, предпочтительно в метаноле при температуре окружающей среды, соединения формулы (I-5-bis), полученного в конце предыдущей
- стадии, для получения соединения формулы (I-6-a):

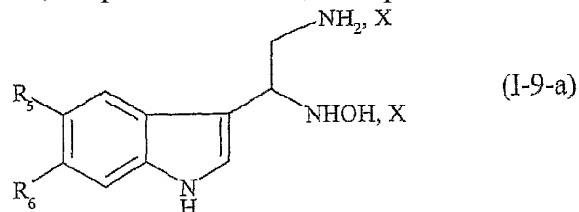


- где R_5 и R_6 являются такими, как определено выше,
- стадию обработки TiCl_3/HCl , предпочтительно в метаноле при температуре окружающей среды, соединения формулы (I-6-a), полученного в конце предыдущей
- стадии, для получения соединения формулы (I-7-a) ниже:



- где R_5 и R_6 являются такими, как определено выше,
- и стадию обработки HCl в MeOH соединения формулы (I-7-a), полученного в конце предыдущей стадии, для получения соединения формулы (I-8-a).

Настоящее изобретение также относится к получению в-аминированных индольных первичных N-гидроксиламинов из в-аминированных индольных N-(Boc)гидроксиламинов, которое соответствует получению соединения формулы (I-9-a):



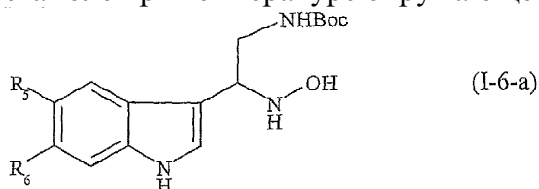
в которой:

- X представляет собой HCl , HCOOH или HOOCCOOH ;

- R_5 и R_6 независимо друг от друга представляют собой группу, выбранную из одной из следующих групп:

- * атом водорода;
- * алкильная группа, содержащая от 1 до 4 атомов углерода конкретно - метильная группа;
- * трифторметильная группа;
- * трифторметоксильная группа;
- * гидроксильная группа;
- * алкоксильная группа, содержащая от 1 до 7 атомов углерода, конкретно - метоксильная группа или бензилоксильная группа;
- * атом галогена, конкретно - Br, Cl, F или I;
- * аминогруппа NH_2 ;
- * N-алкиламиногруппа NHR_a , где R_a является таким, как определено выше;
- * N,N-диалкиламиногруппа NR_aR_b , конкретно - N,N-диметиламиногруппа, где R_a и R_b являются такими, как определено выше,

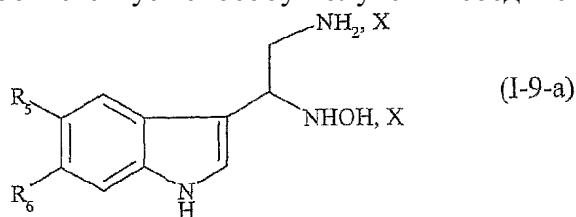
где указанный способ включает стадию обработки сухим HCl, предпочтительно в метаноле при температуре окружающей среды, соединения формулы (I-6-a):



где R_5 и R_6 являются такими, как определено выше.

Настоящее изобретение также относится к способу получения соединения формулы (I-9-a), как определено выше, отличающемуся тем, что соединение формулы (I-6-a) получено способом получения, как определено выше, из соединения формулы (I-1-bis).

Настоящее изобретение также относится к получению в-аминированных индольных первичных N-гидроксиламинов из индольных N-гидроксиламинов, которое соответствует способу получения соединения формулы (I-9-a):



в которой:

- X представляет собой HCl, HCOOH или HOOCOOH;

- R_5 и R_6 независимо друг от друга представляют собой группу, выбранную из одной из следующих групп:

- * атом водорода;
- * алкильная группа, содержащая от 1 до 4 атомов углерода конкретно - метильная группа;
- * трифторметильная группа;
- * трифторметоксильная группа;
- * гидроксильная группа;
- * алкоксильная группа, содержащая от 1 до 7 атомов углерода, конкретно - метоксильная группа или бензилоксильная группа;

* атом галогена, конкретно - Br, Cl, F или I;

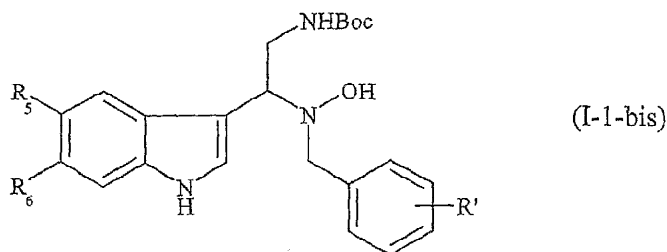
* аминогруппа NH_2 ;

* N-алкиламиногруппа NHR_a , где R_a является таким, как определено выше;

* N,N-диалкиламиногруппа NR_aR_b , конкретно - N,N-диметиламиногруппа, где R_a и R_b являются такими, как определено выше,

где указанный способ включает следующие стадии:

- стадию окисления предпочтительно MnO_2 , предпочтительно в толуоле при 100°C , соединения формулы (I-1-bis):



в которой:

- R_5 и R_6 являются такими, как определено выше; и

- R' представляет собой группу, выбранную из одной из следующих групп:

* атом водорода;

* OH-группа;

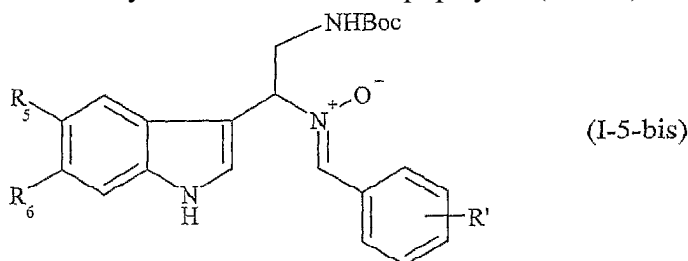
* алкоксильная группа, содержащая от 1 до 4 атомов углерода, конкретно - о-метоксил, м-метоксил и п-метоксил;

* группа NH_2 ;

* N-алкиламиногруппа NHR_a , где R_a является таким, как определено выше;

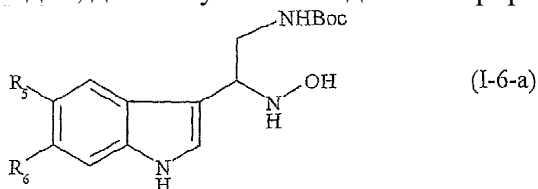
* N,N-диалкиламиногруппа NR_aR_b , конкретно - N,N-диметиламиногруппа, где R_a и R_b являются такими, как определено выше,

для получения соединения формулы (I-5-bis):



R_5 , R_6 и R' являются такими, как определено выше,

- стадию обработки $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, предпочтительно в метаноле при температуре окружающей среды, соединения формулы (I-5-bis), полученного в конце предыдущей стадии, для получения соединения формулы (I-6-a):



где R_5 и R_6 являются такими, как определено выше,

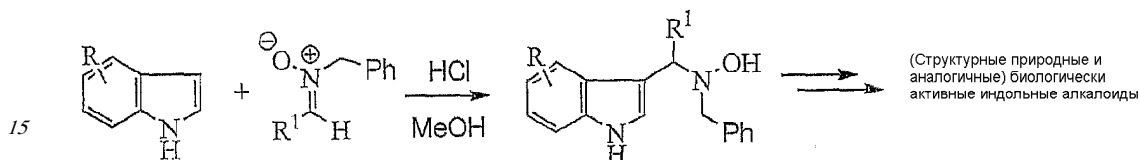
- и стадию обработки сухим HCl , предпочтительно в метаноле при температуре окружающей среды, соединения формулы (I-6-a), полученного в конце предыдущей стадии, для получения соединения формулы (I-9-a).

Настоящее изобретение также относится к способу получения, как определено

выше, для получения соединения формулы (I-5-bis), (I-6-a), (I-7-a), (I-8-a) или (I-9-a), отличающегося тем, что R_5 или R_6 представляют собой атом брома.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Разработаны оригинальные стратегии синтеза, которые делают возможным получение новых классов биологически активных морских алкалоидов. Эти стратегии синтеза основаны на реакции нитронов в отношении индольных колец. Эта реакция, приводящая к β -аминированным индольным N-гидроксиламинам, описана в 2 публикациях: J.-N. Denis, H. Mauger, Y. Vallee Tetrahedron Lett, 1997, 38, 8515-8518; H. Chalaye-Mauger, J.-N. Denis, M.-T. Averbuch-Pouchot, Y. Vallee Tetrahedron, 2000, 56, 791-804.



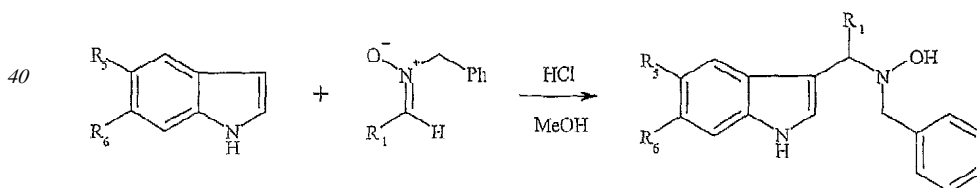
Промежуточными продуктами синтеза, образующимися при этом новом способе, являются индольные производные, обладающие оригинальными структурами. Эти соединения, синтезированные без биологического основания, тестировали для оценки их потенциальной биологической активности, еще не исследованной. Скрининг, проводимый на двух чувствительных бактериальных штаммах - Escherichia coli (грамотрицательный) и Staphylococcus aureus (грамположительный), - показал, что определенные индольные производные, указанные выше, обладают антибиотической активностью в отношении Staphylococcus aureus. Сходство структур определенных полученных штаммов сделало возможным классифицировать их по нескольким семействам.

Проводили химическую проверку полученных молекул: большинство из них являлись стабильными. Реакции, а также их структуры описаны ниже.

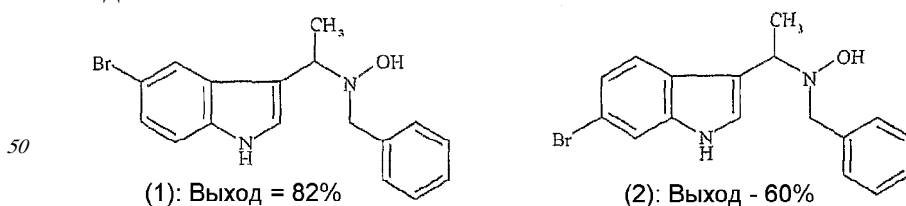
СИНТЕЗ ИНДОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Индольные N-гидроксиламины

Индольные N-бензилгидроксиламины общей структуры (I-1-a) (с $R'=R''=H$) получали реакцией нитронов с индольными кольцами в соответствии с общим способом, опубликованным в литературе (J.-N. Denis, H. Mauger, Y. Vallée Tetrahedron Lett. 1997, 38, 8515-8518; H. Chalaye-Mauger, J.-N. Denis, M.-T. Averbuch-Pouchot, Y. Vallée Tetrahedron 2000, 56, 791-804) и обобщенным ниже:



Среди этих соединений конкретно синтезированными являлись следующие соединения:

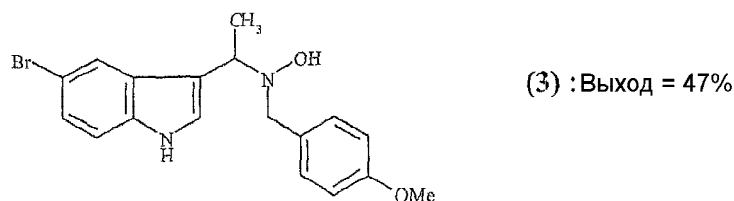


Соединение (1) представляет собой соединение формулы (I-1-a), в которой $R'=R''=H$;

$R_1=CH_3$; $R_5=Br$ и $R_6=H$.

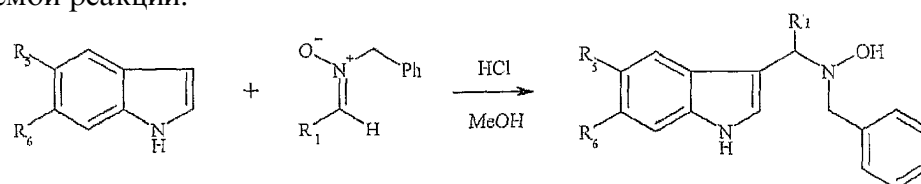
Соединение (2) представляет собой соединение формулы (I-1-a), в которой $R'=R''=H$; $R_1=CH_3$; $R_5=H$ и $R_6=Br$.

Проведение этой реакции также сделало возможным получение индольного N-гидроксиламина структуры:



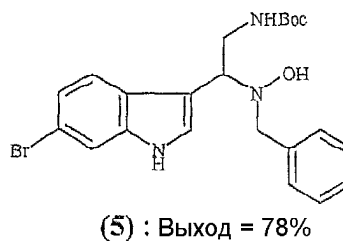
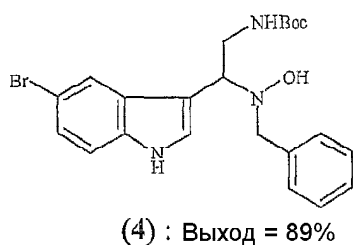
Соединение (3) представляет собой соединение формулы (I-1-a), в которой $R'=p$ -метоксил; $R''=H$; $R_1=CH_3$; $R_5=Br$ и $R_6=H$.

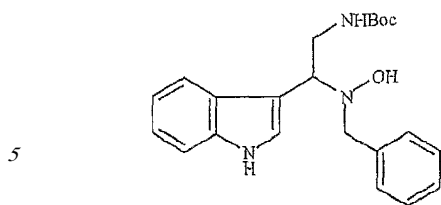
Более конкретно, β -аминированные индольные N-гидроксиламины структуры (I-1-a), в которой $R'=R''=H$ и $R_1=CH_2NH\text{Boc}$ образуются в результате реакции между α -аминированным нитроном и индольными кольцами, в соответствии со следующей схемой реакции:



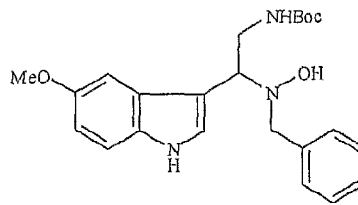
Синтез α -аминированного нитрона описан в предыдущих ссылках. Его получают способом из A. Dondoni, S. Franco, F. Junquera, F. Merchan, P. Merino, T. Tejero Synth. Commun. 1994, 24, 2537-2550.

Среди этих соединений, конкретно синтезированными являлись следующие соединения:

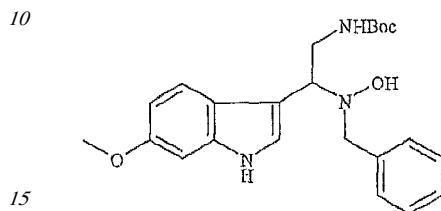




(6) : Выход = 99%



(7) : Выход = 99%



(50) : Выход = 100%

Соединение (4) представляет собой соединение формулы (I-1-a), в которой R'=R''=H; R₁=CH₂NHBoc; R₅=Br и R₆=H.

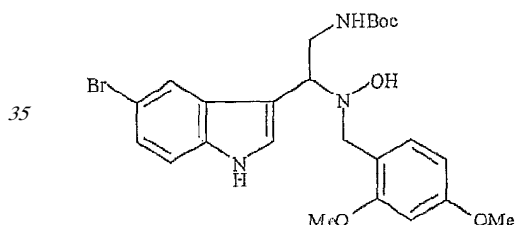
Соединение (5) представляет собой соединение формулы (I-1-a), в которой R'=R''=H; R₁=CH₂NHBoc; R₅=H и R₆=Br.

Соединение (6) представляет собой соединение формулы (I-1-a), в которой R'=R''=H; R₁=CH₂NHBoc; R₅=R₆=H.

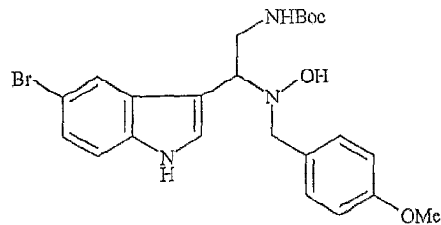
Соединение (7) представляет собой соединение формулы (I-1-a), в которой R'=R''=H; R₁=CH₂NHBoc; R₅=OMe и R₆=H.

Соединение (50) представляет собой соединение формулы (I-1-a), в которой R'=R''=H; R₁=CH₂NHBoc; R₅=H и R₆=OMe.

Проведение этой реакции также сделало возможным получение β-аминированных индольных N-гидроксиламинов структуры:



(8) : Выход=94%



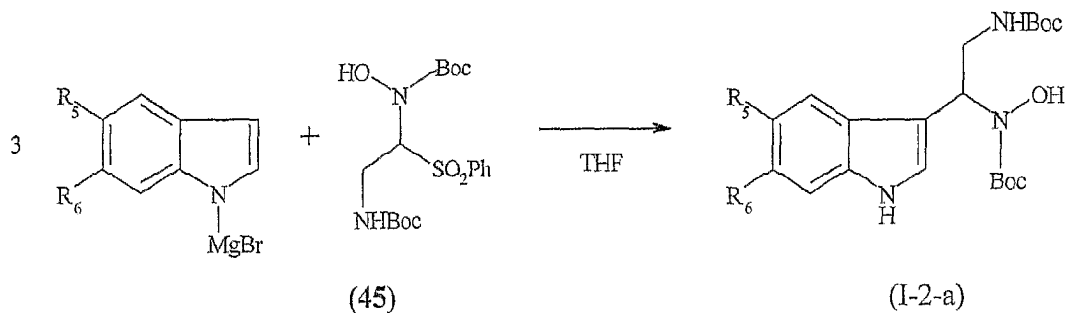
(9) : Выход=82%

Соединение (8) представляет собой соединение формулы (I-1-a), в которой R' и R'' совместно формируют о,п-диметоксильную группу; R₁=CH₂NHBoc; R₅=Br и R₆=H.

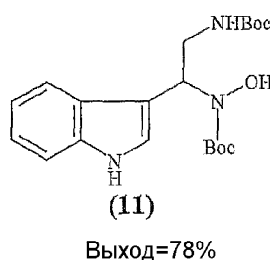
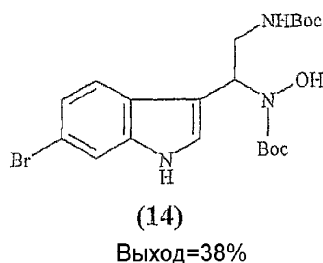
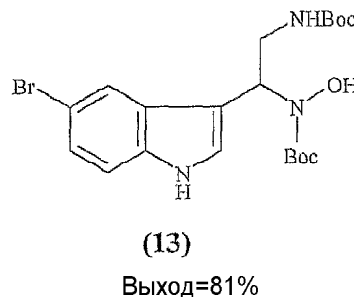
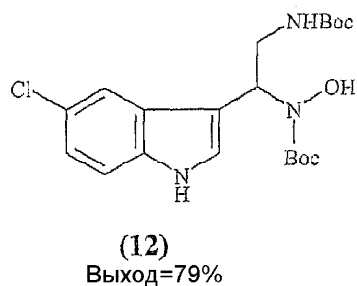
Соединение (9) представляет собой соединение формулы (I-1-a), в которой R'=п-метоксил; R''=H; R₁=CH₂NHBoc; R₅=Br и R₆=H.

Соединения (37), (38) (Выход=88%), (39) (Выход=65%), (40) (Выход=52%), (41) (Выход=74%) и (42) (Выход=44%), как описано выше, получают таким же способом.

β-аминированные индольные N-(Boc)гидроксиламины структуры (I-2-a) получали, применяя способ, описанный в статье: X. Guinchard, Y. Vallée, J.-N. Denis Org Lett. 2005, 7, 5147-5150 и реакция, в которой участвуют индольные кольца, представлена ниже:



Среди этого семейства соединений, синтезировали следующие соединения:



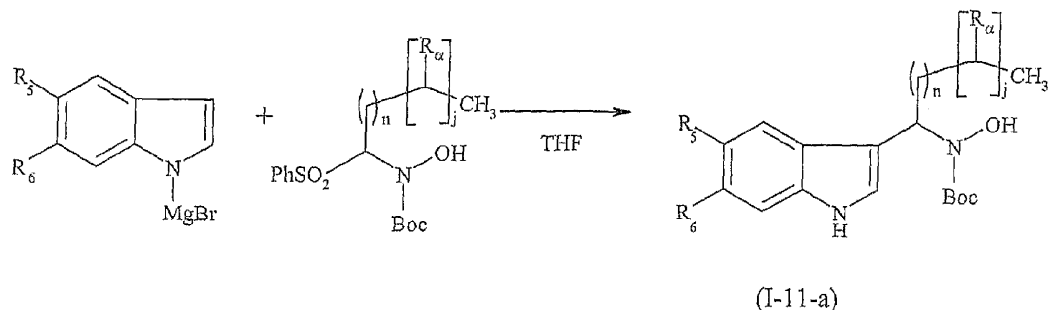
Соединение (11) представляет собой соединение формулы (I-2-a), в которой R_5 и $R_6=H$.

Соединение (12) представляет собой соединение формулы (I-2-a), в которой $R_5=Cl$ и $R_6=H$.

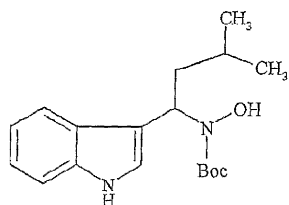
Соединение (13) представляет собой соединение формулы (I-2-a), в которой $R_5=Br$ и $R_6=H$.

Соединение (14) представляет собой соединение формулы (I-2-a), в которой $R_5=H$ и $R_6=Br$.

в-аминированные индольные N-(Boc)гидроксиламины структуры (I-11-a) получали посредством следующей аналогичной реакции:



Среди этого семейства соединений, синтезировали следующее соединение:



(47)

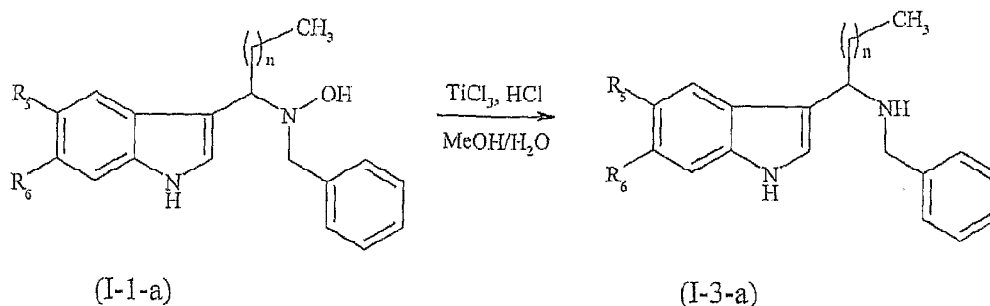
Выход=67%

Соединение (47) представляет собой соединение формулы (I-11-a), в которой $R_5 = H$, $R_6 = Me$, n и $j=1$.

Защищенные индольные амины

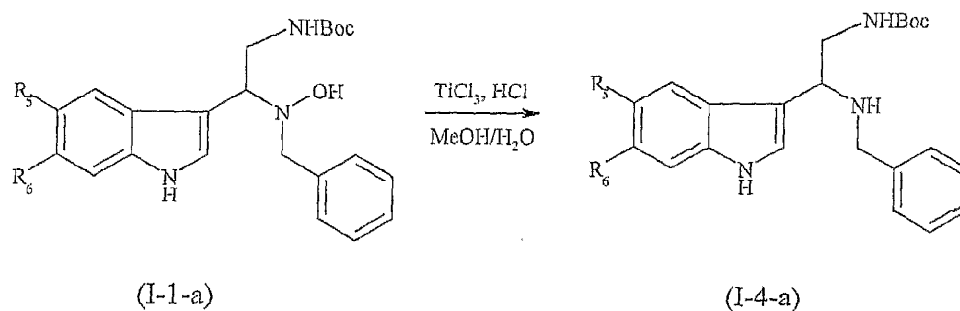
Затем индольные N-бензилгидроксиламины структуры (I-1-a) преобразовывали в соответствующие защищенные индольные амины структуры (I-3-a) или (I-4-a) реакцией с водным трихлоридом титана ($TiCl_3$) в среде муравьиной кислоты, в соответствии со следующими двумя схемами реакций:

Схема 1



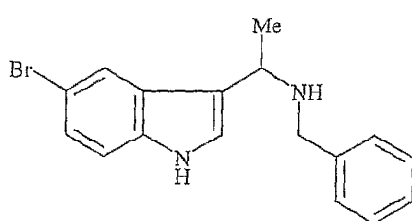
с R_1 =алкильная группа: $-(CH_2)_n-CH_3$

Схема 2



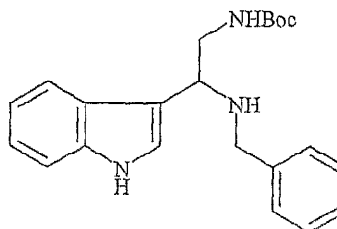
с R_1 =группа CH_2NHBoc .

Среди этого семейства соединений, синтезировали следующие индольные амины:



(15)

Выход=52%



(19)

Выход=97%

Соединение (15) представляет собой соединение формулы (I-3-a), в которой $n=0$; $R_5=Br$ и $R_6=H$.

Соединение (19) представляет собой соединение формулы (I-4-a), в которой $R_5=R_6=H$.

Тот же способ применяли для синтеза соединений формулы (16), (17) и (18).

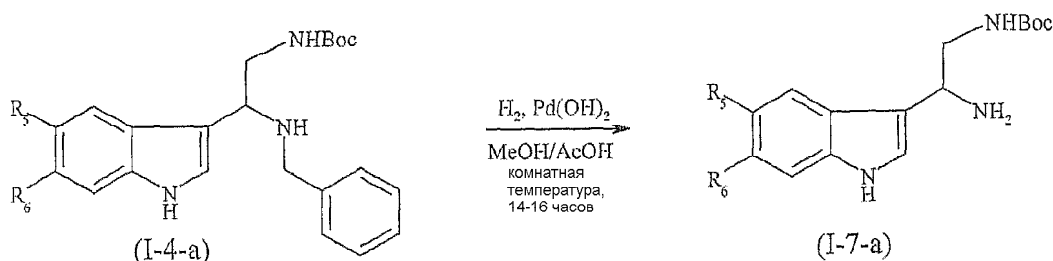
Соединение (16) представляет собой соединение формулы (I-3-a), в которой $n=1$; $R_5=R_6=H$ (Выход=88%).

Соединение (17) представляет собой соединение формулы (I-4-a), в которой $R_5=OMe$ и $R_6=H$ (Выход=87%).

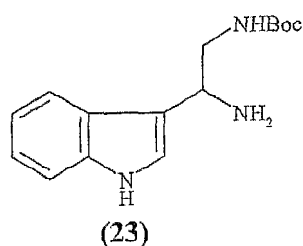
Соединение (18) представляет собой соединение формулы (I-4-a), в которой $R_5=Br$ и $R_6=H$ (Выход=95%).

Монозащищенные индольные 1,2-диамины

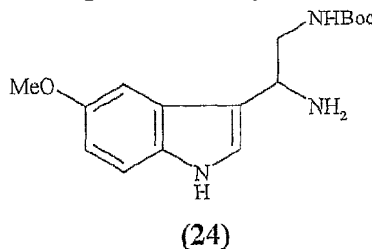
Затем индольные диамины структуры (I-4-a) подвергают дебензилированию посредством каталитического гидрирования в присутствии реагента Перлмана ($Pd(OH)_2$) в смеси метанола/уксусной кислоты в соотношении в диапазоне от 98/2 до 96/4 при температуре окружающей среды в течение 14-16 часов для получения монозащищенных диаминов структуры (I-7-a).



Среди этих семейств соединений, синтезировали следующие индольные диамины:

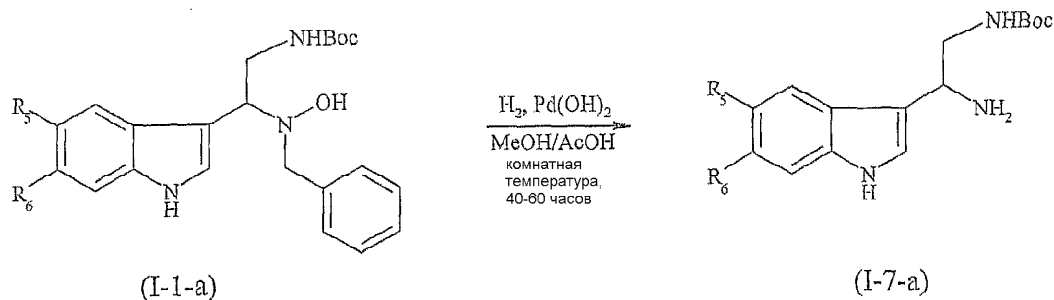


Выход=93%



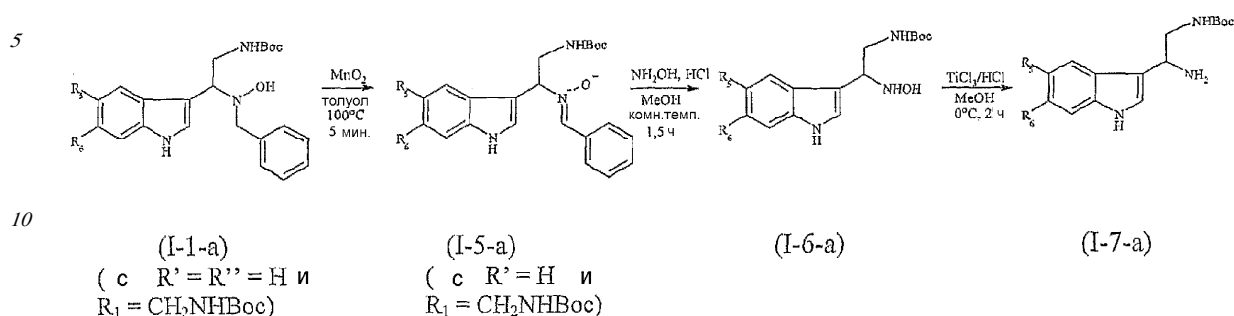
Выход=89%

Монозащищенные диамины структуры (I-7-a) можно получать непосредственно из β -аминированных индольных N-бензилгидроксиламинов структуры (I-1-a) (с R' и $R''=H$ и $R_1=CH_2NHBoc$) в описанных выше экспериментальных условиях, увеличивая продолжительность реакции до 40-60 часов.



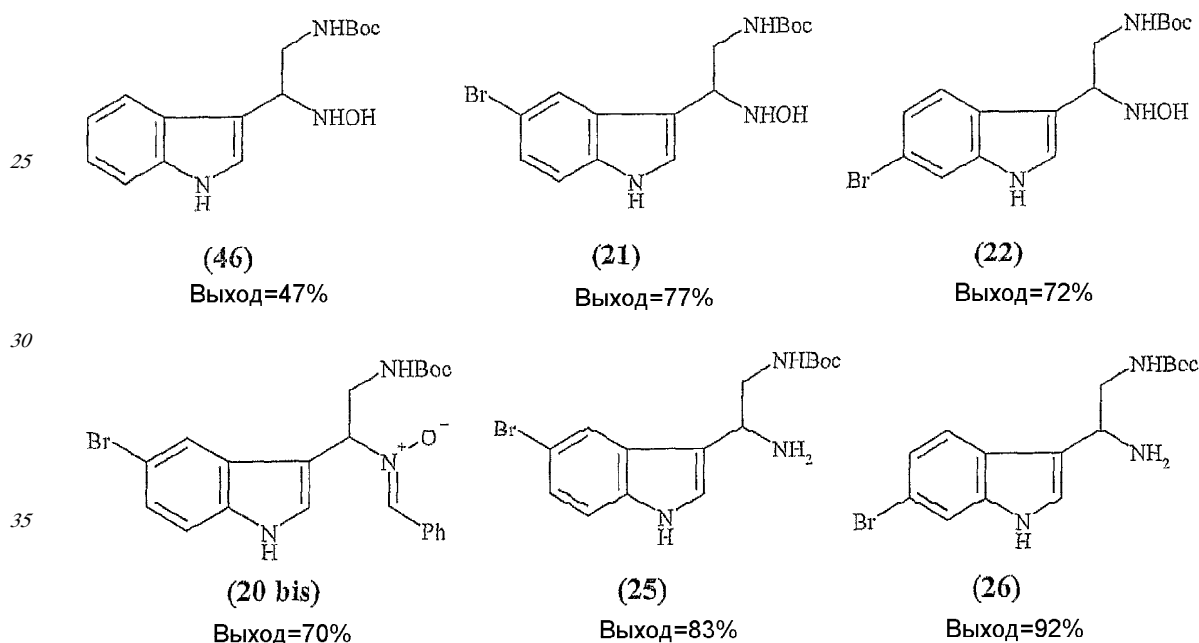
Таким образом, получали соединения (23) и (24), как определено выше, с соответствующими выходами 90% и 88%.

Бромированные монозащищенные индольные 1,2-диамины формулы (I-7-a), в которых R₅ или R₆ представляют собой атом брома, получали по описанной ниже стратегии синтеза:

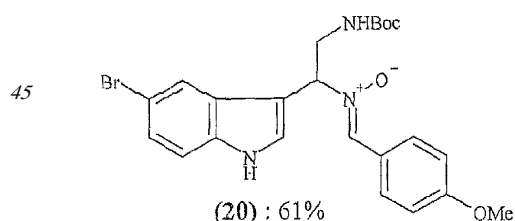


15 Реакция индольных N-гидроксиламинов структуры (I-1-a) с диоксидом марганца (MnO₂) в толуоле при 100-120°C давала индольные нитроны структуры (I-5-a). Индольный гидроксиламин структуры (I-1-a) с R₅=Br и R₆=H также окисляли м-хлорпербензойной кислотой (MCPBA) в дихлорметане для получения соответствующего нитрона структуры (I-5-a) с R₅=Br и R₆=H с выходом 70%.

20 С применением описанного выше синтеза получали следующие продукты:



40 Индольный нитрон структуры (20) получали окислением соответствующего индольного гидроксиламина MnO₂ в очень сходных с описанными выше экспериментальных условиях (применяемая температура: 120°C).



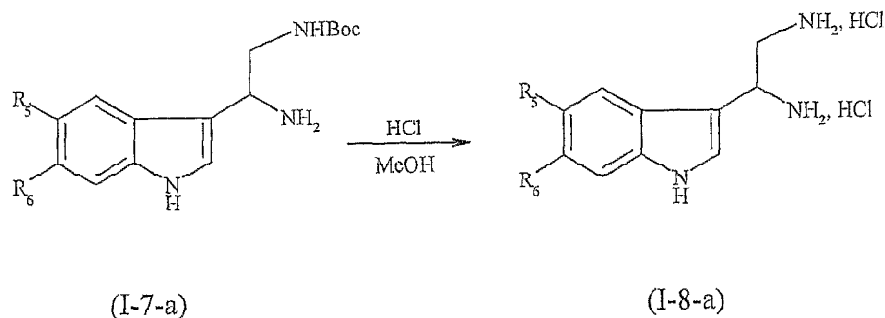
50 Затем индольные нитроны структуры (I-5-a) преобразовывали в в-(N-Вос)аминоиндольные N-гидроксиламины структуры (I-6-a) реакцией с гидроксиламиноом гидрохлоридом (HONH₂.HCl) в метаноле, конкретно - для

получения соединений (46), (21) и (22) указанных выше.

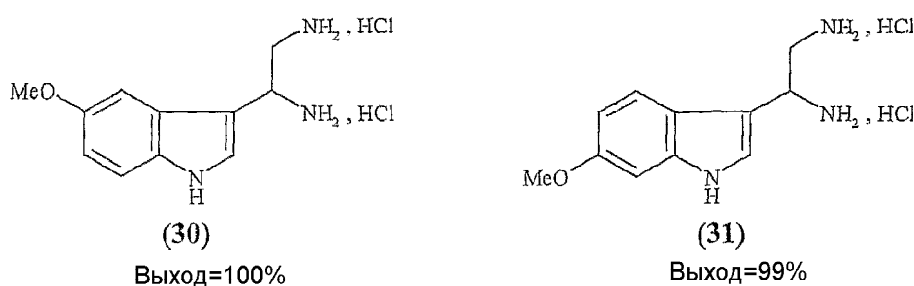
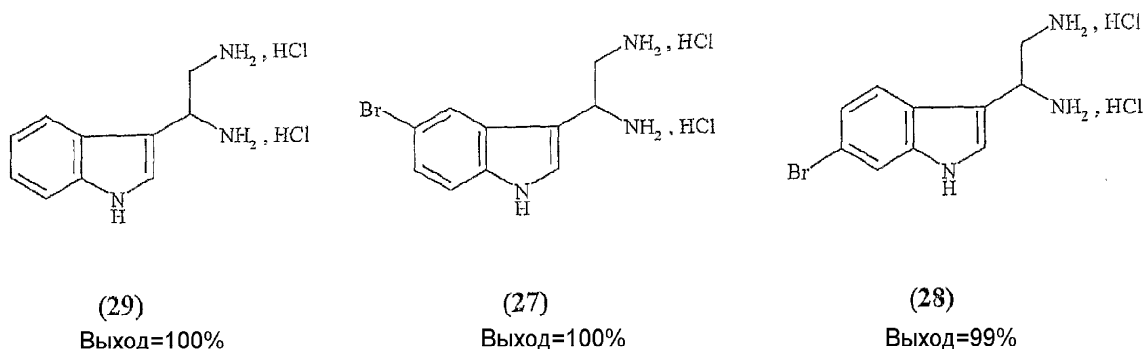
Затем индольные β -(N-Вос)амино-N-гидроксиламины структуры (I-6-a) подвергали реакции с водным раствором TiCl_3 в среде муравьиной кислоты для получения монозащищенных индольных 1,2-диаминов структуры (I-7-a). Эта реакция, в частности, делала возможным получение указанных выше соединений (25) и (26).

Индольные 1,2-диаминдигидрохлориды

Обработка монозащищенных индольных 1,2-диаминов структуры (I-7-a) соляной кислотой в метаноле приводила к соответствующим 1,2-диаминдигидрохлоридам структуры (I-8-a) с $\text{X}=\text{HCl}$.

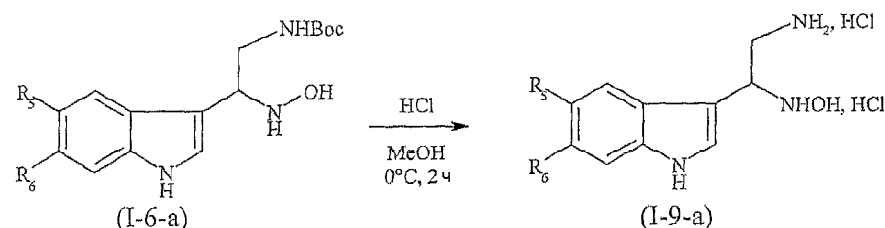


Этот способ делал возможным получение следующих соединений:

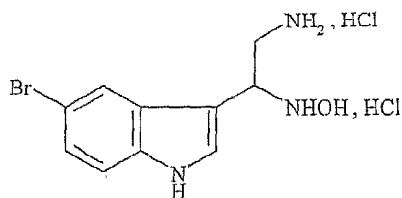


β -аминированные индольные первичные N-гидроксиламины

Индольные β -(N-Вос)амино-N-гидроксиламины структуры (I-6-a) подвергали снятию защиты соляной кислотой в метаноле для получения β -аминированных индольных первичных N-гидроксиламинов структуры (I-9-a).

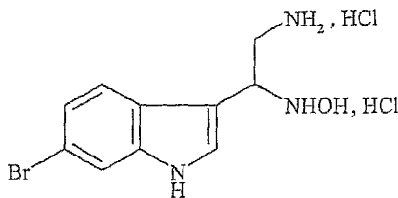


Таким образом получали следующие соединения:



(32)

Выход=91%

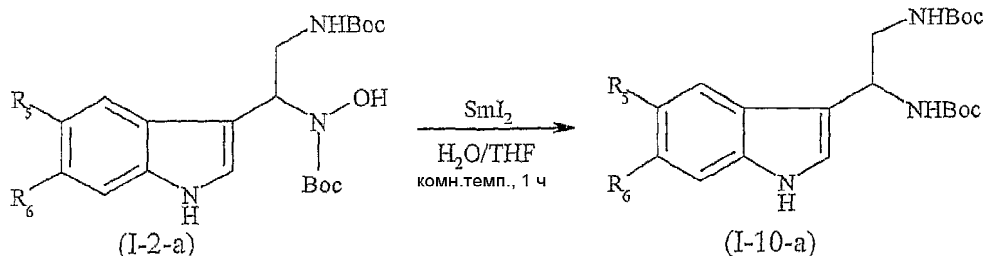


(33)

Выход=99%

Индольные 1,2-ди-(N-Вос)амины

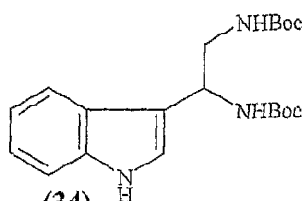
Индольные N-гидроксиламины структуры (I-2-a) восстанавливали реакцией с дийодидом самария в присутствии воды в THF при температуре окружающей среды для получения индольных 1,2-ди-(N-Вос)аминов структуры (I-10-a).



(I-2-a)

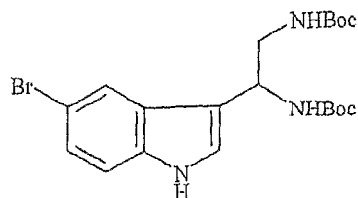
(I-10-a)

Этот способ делал возможным получение следующих соединений:



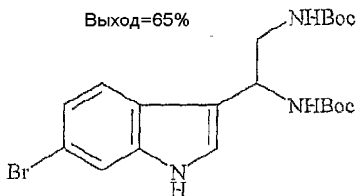
(34)

Выход=65%



(35)

Выход=81%



(36)

Выход=53%

ПОДРОБНАЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

- 1-[N-(бензил)амино]-2-[N'-(трет-бутоксикарбонил)амино]-1-(5'-метокси-3'-индолил)этан = соединение (17)

2,2 г (5,5 ммоль) индольного гидроксиламина (7) в растворе в 65 мл метанола помещают в колбу, снабженную магнитной мешалкой, и помещают в атмосферу аргона. Добавляют 2 эквивалента водного 15% раствора трихлорида титана (12,1 мл; 16,05 ммоль) и оставляют в течение 15 минут при температуре окружающей среды. Затем реакционную смесь обрабатывают водным 20% раствором гидроксида натрия до достижения основного pH, затем метанол удаляют посредством роторного испарителя. Затем водную фазу три раза экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические фазы отмывают насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушат над безводным сульфатом магния, а затем растворители удаляют посредством роторного испарителя. Остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле (элюент: этилацетат). Диамин получают в форме твердого вещества белого цвета (1,83

г; 6,63 ммоль).

Выход: 87%.

IR (пленка): 3420, 3320, 2980, 2930, 2825, 1690, 1485, 1370, 1255, 1165, 1035, 920, 800, 695 см^{-1} .

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ =1,42 (с; 9H; $(\text{CH}_3)_3\text{C}$); 1,84 (с; 1H; NH); 3,38-3,60 (м; 2H; CH_2N); 3,74 (AB_q ; $J_{\text{AB}}=13,2$ Гц; $\delta_{\text{A}}-\delta_{\text{B}}=25,1$ Гц; 2H; CH_2Ph); 3,81 (с; 3H; CH_3O); 4,10 (т; $J=6,0$ Гц; 1H; CHN); 4,94 (шир.с; 1H; NHВос); 6,84 (дд; $J=2,4$ Гц и 8,7 Гц; 1H; CH индол); 7,04 (с; 1H; H индол); 7,14 (с; 1H; H индол); 7,10-7,40 (м; 6H; 5H аром. и 1H индол); 8,53 (с; 1H; NH индол).

^{13}C ЯМР (CDCl_3 ; 75,5 МГц): δ =28,5 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$); 45,5 (CH_2N); 51,5 (CH_2Ph); 54,8 (CHN); 56,0 (CH_3O); 79,4 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$); 101,4 (аром. CH); 112,2 (аром. CH); 112,6 (аром. CH); 115,7 (аром. C); 123,2 (аром. CH); 126,9 (аром. C); 127,0 (аром. CH); 128,3 (аром. CH); 128,5 (аром. CH); 131,9 (аром. C); 140,7 (аром. C); 154,0 (аром. C); 156,4 ($\text{C}=\text{O}$).

- 1-амино-[2-N'-(трет-бутоксикарбонил)амино]-1-(5'-метокси-3'-индолил)этан = соединение (24)

485 мг (1,18 ммоль) индольных гидроксилламин (7) в растворе в 24 мл метанола и 0,5 мл уксусной кислоты и 195 мг катализатора Перлмана $\text{Pd}(\text{OH})_2$ помещают в колбу, снабженную магнитной мешалкой, и помещают в атмосферу аргона. Аргон заменяют водородом и оставляют для реакции в течение 2 суток при температуре окружающей среды. Затем реакционную смесь фильтруют на целите, затем обрабатывают водным 20% раствором гидроксида натрия до достижения основного pH. Затем метанол удаляют посредством роторного испарителя. Полученную водную фазу три раза экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические фазы отмывают насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушат над безводным сульфатом магния, а затем растворители удаляют посредством роторного испарителя. Остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле (элюент: этилацетат). Диамин получают в форме твердого вещества белого цвета (317 мг, 1,04 ммоль).

Выход: 88%.

MP: 131°C.

IR (пленка): 3296, 2972, 2927, 2830, 1686, 1634, 1505, 1466, 1369, 1273, 1253, 1163, 1027, 801 см^{-1} .

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ =1,43 (с; 9H; $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 2,74 (шир.с; 2H; NH_2); 3,31-3,54 (м; 2H; CH_2N); 4,34 (шир.с; 1H; CHN); 5,10 (шир.с; 1H; NHВос); 6,83 (дд; $J=2,0$ и 8,5 Гц; 1H; H индол); 7,02 (с; 1H; H индол); 7,11 (с; 1H; H индол); 7,21 (д; $J=9,0$ Гц; 1H; H индол); 8,75 (шир.с; 1H; NH индол).

^{13}C ЯМР (CDCl_3 ; 75,5 МГц): δ =28,3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 47,1 (CH_2); 48,5 (CHN); 55,9 (OCH_3); 79,3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 101,0 (CH индол); 112,1 (CH индол); 112,3 (CH индол); 117,2 (C индол); 122,0 (CH индол); 126,2 (C индол); 131,7 (C индол); 153,9 (C индол); 156,3 ($\text{C}=\text{O}$).

LRMS (IC): $m/z=306$ [$(\text{M}+\text{H})^+$]; 289; 233.

Анал. рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$: C; 62,95; H; 7,54; N; 13,77.

Выявлено: C; 62,74; H; 7,59; N; 13,74.

- 1,2-диамино-1-(5'-метокси-3'-индолил)этангидрохлорид = соединение (30)

Получают раствор соляной кислоты в метаноле при 0°C реакцией 0,33 мл (363 мг; 4,62 ммоль) только что дистиллированного ацетилхлорида с 1,5 мл сухого метанола. Этот раствор перемешивают в течение 15 минут при 0°C. К раствору кислоты медленно добавляли раствор диамина (1,31 г; 0,33 ммоль) структуры (24) в 0,5 мл метанола. Полученную реакционную среду перемешивают в течение еще одного часа,

затем медленно удаляют метанол посредством роторного испарителя без повышения температуры термостатически контролируемой бани. Затем получают диамингидрохлорид в форме твердого вещества лилового цвета (940 мг; 0,33 ммоль).

Выход: 100%.

IR(KBr): 3386, 2947, 1628, 1550, 1512, 1454, 1273, 1163, 1111, 1026, 807 cm^{-1} .

^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц): $\delta=3,77$ (д; $J=7,4$ Гц; 2H; CH_2N); 3,88 (с; 3H; CH_3O); 5,14 (т; $J=7,6$ Гц; 1H; CHN); 6,86 (дд; $J=2,2$ и 8,8 Гц; 1H; Н индол); 7,32 (д; $J=2,4$ Гц; 1H; Н индол); 7,38 (дд; $J=0,5$ и 8,8 Гц; 1H; Н индол); 7,63 (д; $J=3,0$ Гц; 1H; Н индол); 8,22 (шир.с; 2H; NH_2); 8,70 (шир.с; 2H; NH_2).

^{13}C ЯМР (MeOD ; 75,5 МГц): $\delta=42,5$ (CH_2); 47,3 (CHN); 56,3 (CH_3O); 100,9 (CH индол); 106,8 (C индол); 113,8 (CH индол); 114,1 (CH индол); 127,0 (C индол); 127,0 (CH индол); 127,1 (CH индол); 133,5 (C индол); 156,0 (C индол).

LRMS (IC): $m/z=213$; 174; 162; 148 (5-метоксииндол).

- **N-оксид N-(бензилиден)-2-[N'-(трет-бутоксикарбонил)амино]-1-(5'-бром-3'-индолил)этанамин** = соединение (20 bis)

Индольный гидроксиламин (4) (2,00 г; 5,45 ммоль) помещают в раствор в 30 мл безводного толуола в инертную атмосферу. Этот раствор доводят до 100°C , затем сразу добавляют диоксид марганца (1,90 г; 5,45 ммоль). Полученную реакционную среду перемешивают в течение 5 минут, затем охлаждают. Затем ее фильтруют на целите для удаления солей марганца. Тoluол удаляют посредством роторного испарителя, затем остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле (элюент: Et_2O). Затем получают чистый продукт в форме твердого вещества белого цвета (1,40 г; 3,05 ммоль).

Выход: 70%.

MP: 128°C .

IR (KBr): 3419, 3299, 3075, 2977, 2929, 1696, 1513, 1453, 1363, 1254, 1164, 887, 801 cm^{-1} .

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): $\delta=1,42$ (с; 9H; $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 3,72-3,83 (м; 1H; 1H в CH_2N); 3,93-4,10 (м; 1H; 1H в CH_2N); 5,39 (шир.с; 1H; NHBoc); 5,54 (шир.с; 1H; CHN); 6,99 (д; $J=8,6$ Гц; 1H; аром. Н); 7,12 (дд; $J=1,7$ и 8,6 Гц; 1H; аром. Н); 7,16 (д; $J=2,4$ Гц; 1H; аром. Н); 7,30-7,45 (м; 3H; аром. Н); 7,61 (с; 1H; $\text{CH}=\text{N}$); 7,77 (д; $J=1,6$ Гц; 1H; аром. Н); 8,15-8,30 (м; 2H; аром. Н); 9,57 (с; 1H; NH).

^{13}C ЯМР (CDCl_3 ; 75,5 МГц): $\delta=28,5$ ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$); 43,0 (CH_2N); 71,6 (CHN); 80,0 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$); 109,3 (аром. C); 113,3 (аром. CH); 113,5 (аром. C); 121,1 (аром. CH); 125,3 (аром. CH); 125,7 (аром. CH); 127,8 (аром. C); 128,7 (аром. CH); 129,1 (аром. CH); 130,2 (аром. C); 131,0 (аром. CH); 134,9 (аром. C); 135,5 ($\text{CH}=\text{N}$); 156,5 ($\text{C}=\text{O}$).

LRMS (IC, NH_3 +изобутан): $m/z=458$ и 460 $[(\text{M}+\text{H})^+]$, 298 и 300, 281 и 283.

- **1-N-(гидрокси)амино-2-[N'-(трет-бутоксикарбонил)амино]-1-(5'-бром-3'-индолил)этан** = соединение (21)

Индольный нитрон (20 bis) (1,28 г; 2,79 ммоль) помещают в раствор в 10 мл сухого метанола в инертную атмосферу при температуре окружающей среды. К этому раствору добавляют гидроксилamina гидрохлорид (0,99 г; 14,00 ммоль) и полученный раствор перемешивают при температуре окружающей среды в течение часа, а затем разводят в хлороформе. Полученное твердое вещество удаляют посредством фильтрования на целите. Фильтрат выпаривают в вакууме. Затем остаток растворяют в простом диэтиловом эфире, затем обрабатывают насыщенным водным раствором кислого карбоната натрия. Затем водную фазу дважды экстрагируют простым эфиром. Объединенные органические фазы отмывают насыщенным водным

раствором хлорида натрия, сушат над безводным сульфатом магния и выпаривают. Полученное твердое вещество очищают посредством хроматографии на силикагеле (элюент: Et₂O), что дает чистый продукт в форме твердого вещества белого цвета (790 мг, 2,14 ммоль).

Выход: 77%.

MP: 87°C.

IR (KBr): 3419, 3307, 2977, 2936, 1692, 1516, 1456, 1366, 1254, 1172, 805 см⁻¹.

¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ=1,43 (с; 9H; (CH₃)₃C); 3,35-3,65 (m; 2H; CH₂); 4,25 (t; J=5,4 Гц; 1H; CHN); 5,11 (шир.с; 1H; NH₂); 6,98 (д; J=1,7 Гц; 1H; Н индол); 7,12 (д; J=8,7 Гц; 1H; Н индол); 7,19 (дд; J=1,7 и 8,6 Гц; 1H; Н индол); 7,72 (с; 1H; Н индол); 9,05 (с; 1H; NH индол).

¹³C ЯМР (CDCl₃; 75,5 МГц): δ=28,3 (CH₃)₃C); 42,5 (CH₂N); 58,6 (CHN); 79,9 ((CH₃)₃C); 112,4 (С индол); 112,8 (С индол); 112,9 (CH индол); 121,7 (CH индол); 124,0 (CH индол); 124,9 (CH индол); 128,0 (С индол); 134,7 (С индол); 157,1 (CO).

LRMS (IC; NH₃/изобутан): m/z=370 и 372 [(M+H)⁺]; 298 и 300; 281 и 283.

HRMS (ESI) Рассчитано для C₁₅H₂₀N₃O₃⁷⁹BrNa: 392,0586.

Выявлено: 392,0591 [(M+Na)⁺].

- 1-амино-2-[N'-(трет-бутоксикарбонил)амино]-1-(5'-бром-3'-индолил)этан = соединение (25)

3,53 мл водного 15% раствора трихлорида титана (16,05 ммоль) добавляют к раствору 556 мг (1,50 ммоль) первичного гидроксиламина формулы (21) в метаноле при температуре окружающей среды и в инертную атмосферу и оставляют для реакции в течение 15 минут при температуре окружающей среды. Затем реакционную смесь обрабатывают водным 20% раствором гидроксида натрия до достижения основного pH, затем метанол удаляют посредством роторного испарителя. Затем водную фазу три раза экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические фазы отмывают насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушат над безводным сульфатом магния, а затем растворители удаляют посредством роторного испарителя. Остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле (элюент: этилацетат). Диамин получают в форме твердого вещества белого цвета (438 мг; 1,24 ммоль).

Выход: 83%.

MP: 151°C.

IR (пленка): 3423, 3296, 2977, 2925, 1692, 1508, 1456, 1363, 1280, 1250, 1164, 287 см⁻¹.

¹H ЯМР (MeOD, 300 МГц): δ=1,41 (с; 9H, C(CH₃)₃); 3,20-3,50 (м, 2H, CH₂N); 4,28 (дд, J=5,9 и 7,3 Гц, 1H, CHN); 7,18 (дд, J=1,8 и 8,6 Гц, 1H, Н индол); 7,26 (д, J=8,5 Гц, 1H, Н индол); 7,26 (с, 1H, Н индол); 7,81 (д, J=1,5 Гц, 1H, Н индол).

¹³C ЯМР (MeOD, 75,5 МГц): δ=28,7 (C(CH₃)₃); 48,9 (CH₂); 49,4 (CHN); 80,1 (C(CH₃)₃); 113,1 (С индол); 114,0 (CH индол); 117,6 (С индол); 122,3 (CH индол); 124,2 (CH индол); 125,3 (CH индол); 129,2 (С индол); 136,7 (С индол); 158,5 (C=O).

LRMS (ESI): m/z=354 и 356 [(M+H)⁺].

HRMS (ESI) Рассчитано для C₁₅H₂₁N₃O₂⁷⁹Br: 354,0817.

Выявлено: 354,0837 [(M+H)⁺].

- 1,2-диамино-1-(5'-бром-3'-индолил)этангидрохлорид = соединение (27)

Раствор соляной кислоты получают при 0°C реакцией 931 мг (11,8 ммоль) только что дистиллированного ацетилхлорида с 5,0 мл сухого метанола. Этот раствор перемешивают в течение 15 минут при 0°C. К раствору кислоты медленно добавляют

раствор диамина (25) (300 мг; 0,85 ммоль) в 0,3 мл метанола. Полученную реакционную среду перемешивают в течение дополнительных двух часов, затем медленно удаляют метанол посредством роторного испарителя без повышения температуры термостатически контролируемой бани. Затем получают

Выход: 100%.

MP: 235°C.

IR (пленка): 3223, 2919, 1610, 1505, 1464, 1329, 1119, 973, 885 cm^{-1} .

^1H ЯМР (MeOD, 300 МГц): $\delta=3,72$ (д, $J=7,6$ Гц, 2H, CH_2); 5,05 (т, $J=7,0$ и 7,9 Гц, 1H, CHN); 7,33 (дд, $J=1,7$ и 8,7 Гц, 1H, Н индол); 7,43 (д, $J=8,7$ Гц, 1H, Н индол); 7,75 (с, 1H, Н индол); 8,00 (д, $J=1,7$ Гц, 1H, Н индол).

^{13}C ЯМР (MeOD, 75,5 МГц): $\delta=42,4$ (CH_2); 46,7 (CHN); 106,9 (С индол); 114,5 (С индол); 114,8 (CH индол); 121,8 (CH индол); 126,6 (CH индол); 128,2 (CH индол); 128,5 (С индол); 136,9 (С индол).

- 1-(N-гидрокси)-1,2-диамино-1-(5'-бром-3'-индолил) этандигидрохлорид = соединение (32)

Раствор соляной кислоты получают при 0°C реакцией 490 мг (6,24 ммоль) только что дистиллированного ацетилхлорида с 2,6 мл сухого метанола. Этот раствор перемешивают в течение 15 минут при 0°C. К раствору кислоты медленно добавляют раствор индольных β -(N-Вос)амино-N-гидроксиламин (21) (166 мг, 0,45 ммоль) в 0,2 мл метанола. Полученную реакционную среду перемешивают в течение дополнительных двух часов, затем медленно удаляют метанол посредством роторного испарителя без повышения температуры термостатически контролируемой бани. Затем получают диаминогидрохлорид в форме твердого вещества коричневого цвета (140 мг, 0,41 ммоль).

Выход: 91%.

IR (KBr): 3405, 2924, 1615, 1507, 1457, 1322, 888 cm^{-1} .

^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц): $\delta=3,79$ (дд; $J=9,0$ и 13,2 Гц; 1H; Н в CH_2); 3,95 (дд; $J=5,5$ и 13,2 Гц; 1H; Н в CH_2); 5,23 (дд; $J=5,5$ и 9,0 Гц; 1H; CHN); 7,35 (д; $J=1,8$ и 8,7 Гц; 1H; Н индол); 7,44 (д; $J=8,7$ Гц; 1H; Н индол); 7,80 (с; 1H; Н индол); 7,98 (д; $J=1,8$ Гц; 1H; Н индол).

^{13}C ЯМР (CD_3OD ; 75,5 МГц): $\delta=40,1$ (CH_2N); 56,6 (CHN); 103,1 (С индол); 114,6 (С индол); 114,8 (CH индол); 122,0 (CH индол); 126,6 (CH индол); 129,1 (С индол); 129,5 (CH индол); 136,6 (С индол).

- 1-[N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(гидрокси)амино]-2-[N-(трет-бутоксикарбонил)]-1-(5'-бром-3'-индолил)этан = соединение (13)

Раствор бромида 5-бром-3'-индолилмагния получают при -78°C реакцией 212 мг 5-броминдола в растворе 3 мл THF с 0,36 бромида метилмагния (3М раствор в THF, 1,08 ммоль). Этот раствор перемешивают в течение 15 минут при -78°C, затем к нему добавляют раствор 150 мг (0,36 ммоль) сульфона структуры (45) в 2 мл THF. Затем полученную реакционную смесь перемешивают в течение ночи, в течение которой температуру медленно повышают до достижения -5°C. Затем реакцию останавливают добавлением насыщенного водного раствора хлорида аммония. Затем полученную гетерогенную смесь три раза экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические фазы отмывают насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушат над безводным сульфатом магния, а затем растворители удаляют посредством

роторного испарителя. Остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле (элюент: дихлорметан затем этилацетат). Затем получают соединение в форме твердого вещества белого цвета (137 мг; 0,29 ммоль).

Выход: 81%.

IR (пленка): 3324, 2972, 2914, 2846, 1684, 1519, 1461, 1392, 1367, 1287, 1255, 1167 см^{-1} .

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ =1,46 (с; 18H; $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 3,23 (дт; J =4,7 и 14,7 Гц; 1H; CH в CH_2); 3,77-3,95 (м; 1H; CH в CH_2); 5,18-5,28 (м; 1H; NH Boc); 5,38 (дд; J =3,8 и 11,3 Гц; 1H; CHN); 7,10 (дт; J =1,3 и 7,8 Гц; 1H; H индол); 7,08-7,19 (м; 2H; H индол); 7,78 (д; J =1 Гц; 1H; CH индол); 8,05 (с; 1H; OH); 8,91 (с; 1H; NH индол).

^{13}C ЯМР (CDCl_3 ; 75,5 МГц): δ =28,3 (2 $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 41,1 (CH_2); 55,1 (CHN); 80,6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 81,6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 112,3 (C индол); 112,8 (C индол); 112,8 (CH индол); 121,5 (CH индол); 124,4 (CH индол); 124,7 (CH индол); 128,0 (C индол); 134,4 (C индол); 156,6 (C=O); 158,0 (C=O).

LRMS (ESI): m/z =476 и 478 $[(\text{M}+\text{Li})^+]$; 492 и 494 $[(\text{M}+\text{Na})^+]$; 945; 947 и 949 $[(\text{димер}+\text{Li})^+]$; 961; 963 и 965 $[(\text{димер}+\text{Na})^+]$.

Аналитич. рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{BrN}_3\text{O}_5$: C; 51,08; H; 6,00; N; 8,94.

Выявлено: C; 50,87; H; 6,13; N; 8,73.

- 1-[N-(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-[N-(трет-бутоксикарбонил)]амино-1-(5'-бром-3'-индолил)этан = соединение (35)

Гидроксиламин (13) (423 мг; 0,90 ммоль) растворяют в 5 мл THF в инертной атмосфере. Затем добавляют 16 эквивалентов надлежащим образом дегазированной воды (0,26 мл; 14,4 ммоль), а затем 4 эквивалента диодида самария в растворе 1M в THF (36 мл, 3,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение часа, а затем реакцию останавливают реакцией с диокислородом окружающего воздуха, а затем добавлением насыщенного водного раствора тиосульфата натрия. Полученную реакционную среду три раза экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические фазы отмывают насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушат над безводным сульфатом магния, а затем растворители удаляют посредством ротторного испарителя. Остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле (элюент: Et_2O /пентан, 1:1). Диамин получают в форме твердого вещества белого цвета (332 мг, 0,73 ммоль).

Выход: 81%.

IR (пленка): 3313, 2978, 2932, 2874, 1694, 1513, 1455, 1394, 1369, 1251, 1166 см^{-1} .

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ =1,45 (с; 9H; $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1,46 (с; 9H; $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 3,45-3,70 (м; 2H; CH_2); 4,90-5,10 (м; 2H; 2 NH Boc); 5,10-5,20 (шир.с; 1H; CHN); 6,98 (с; 1H; H индол); 7,21 (дд; J =8,6 и 18,7 Гц; 1H; H индол); 7,24 (д; J =9,3 Гц; 1H; H индол); 7,73 (д; J =1,7 Гц; 1H; CH индол); 8,76 (с; 1H; NH Boc).

^{13}C ЯМР (CDCl_3 ; 75,5 МГц): δ =28,4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 29,0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 45,0 (CH_2); 48,7 (CHN); 79,8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 112,9 (CH индол); 113,0 (C индол); 121,6 (CH индол); 122,1 (C индол); 122,9 (CH индол); 125,2 (CH индол); 127,5 (C индол); 135,2 (C индол); 156,0 (C=O); 156,6 (C=O).

LRMS (ESI): m/z =476 и 478 $[(\text{M}+\text{Na})^+]$.

Аналитич. рассчитано для $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$: C; 52,87; H; 6,22; N; 9,25.

Выявлено: C; 52,94; H; 6,43; N; 9,01.

- 1-N-(гидрокси)амино-2-[N'-(трет-бутоксикарбонил)амино]-1-(индол-3'-ил)этан = соединение (46)

К раствору индольного нитрона формулы (I-5-a) с $R_1=CH_2NH\text{Boc}$, $R_5=R_6=R'=H$ (280 мг, 0,73 ммоль) в метаноле (3 мл) в атмосфере аргона и при перемешивании добавляют 5 эквивалентов гидроксилamina гидрохлорида (260 мг, 3,69 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивают в течение часа при температуре окружающей среды, а затем разбавляют хлороформом. Полученное белое твердое вещество фильтруют на целите. Растворители фильтрата выпаривают в вакууме. Остаток растворяют в простом диэтиловом эфире и этот раствор промывают водой и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Водную фазу дважды экстрагируют простым диэтиловым эфиром. Органические фазы объединяют, промывают насыщенным водным раствором $NaCl$, сушат над $MgSO_4$, фильтруют и растворители выпаривают. Неочищенный продукт очищают посредством хроматографии на колонке с диоксидом кремния (элюент: Et_2O) с получением белого твердого вещества, 1-N-(гидрокси)амино-2-[N'-(трет-бутоксикарбонил)амино]-1-(индол-3'-ил)этана (100 мг, 0,34 ммоль).

Выход: 47%.

1H ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц): $\delta=1,43$ (с, 9H, $C(CH_3)_3$); 3,4-3,6 (м, 1H, H в CH_2); 3,6-3,8 (м, 1H, H в CH_2); 4,37 (т, $J=5,2$ Гц, 1H, CHN); 5,04 (шир.с, 1H, $NHBoc$); 7,00 (с, 1H, H индол); 7,09 (т, $J=7,0$ Гц, 1H, H индол); 7,15 (т, $J=7,0$ Гц, 1H, H индол); 7,29 (д, $J=7,9$ Гц, 1H, H индол); 7,58 (д, $J=7,8$ Гц, 1H, H индол); 8,66 (с, 1H, NH индол).

^{13}C ЯМР ($CDCl_3$, 75,5 МГц): $\delta=28,4$ ($C(CH_3)_3$); 42,5 (CH_2); 58,5 (CHN); 79,7 ($C(CH_3)_3$); 111,4 (CH индол); 112,5 (C индол); 118,9 (CH индол); 119,6 (CH индол); 122,2 (CH индол); 122,8 (CH индол); 126,2 (C индол); 136,0 (C индол); 157,0 ($C=O$).

LRMS (DCl , NH_3 +изобутан): $m/z=292$ $[(M+H)^+]$, 279, 203.

- 1-[N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(гидрокси)амино]-1-(индол-3'-ил)-3-метилпропан = соединение (47)

3M раствор бромида метилмагния в простом эфире (194 мкл, 0,58 ммоль) добавляли при $-78^\circ C$ в инертной атмосфере к раствору индола (34 мг, 0,29 ммоль) и трет-бутил-3-метил-1-(фенилсульфонил)бутил-N-гидроксикарбамата (100 мг, 0,29 ммоль) в 1 мл безводного THF. Реакционную смесь перемешивают в течение 3 часов при этой температуре, а затем нагревают до $-10^\circ C$ и перемешивают в течение ночи. Реакцию останавливают добавлением насыщенного водного раствора хлорида аммония. Смесь три раза экстрагируют этилацетатом. Органические фазы промывают насыщенным водным раствором $NaCl$ и сушат над безводным сульфатом магния. После выпаривания растворителей остаток очищают посредством хроматографии на колонке с диоксидом кремния (элюент: Et_2O :пентан 1:1) с получением 1-[N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(гидрокси)амино]-1-(индол-3'-ил)-3-метилпропана в форме порошка белого цвета (62 мг, 0,195 ммоль).

Выход: 67%.

IR (KBr): 3410, 3194, 3056, 2947, 2866, 1695, 1617, 1251, 1167, 1138, 1093 cm^{-1} .

1H ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц): $\delta=0,99$ (д, $J=6,3$ Гц, 3H); 1,01 (д, $J=6,3$ Гц, 3H); 1,48 (с, 9H, $C(CH_3)_3$); 1,65-1,80 (м, 2H); 2,10-2,25 (м, 1H); 5,55 (дд, $J=5,1$ и 9,9 Гц, 1H); 6,20 (с, 1H); 7,14 (дт, $J=1,5$ и 8,1 Гц, 1H); 7,12-7,22 (м, 1H); 7,22 (д, $J=2,7$ Гц, 1H); 7,30-7,36 (м, 1H); 7,72 (д, $J=7,5$ Гц, 1H); 8,20 (с, 1H).

^{13}C ЯМР ($CDCl_3$, 75,5 МГц): $\delta=22,0$ (CH_3); 23,1 (CH_3); 25,0 (CH); 28,3 ($C(CH_3)_3$); 40,7 (CH_2); 53,0 (CHN); 81,7 ($C(CH_3)_3$); 111,1 (CH индол); 114,8 (Cq); 119,3 (CH индол); 119,6 (CH индол); 122,1 (CH индол); 123,1 (CH индол); 126,6 (Cq); 135,9 (Cq); 156,4 ($C=O$).

LRMS (ESI): $m/z=341$ $[(M+Na)^+]$.

Рассчитано для $C_{18}H_{26}N_2O_3$: С: 67,90, Н: 8,23, N: 8,80.

Выявлено: С: 68,12, Н: 8,44, N: 8,77.

-1-[N-бензил-N-(гидрокси)амино]-2-[N'-(трет-бутоксикарбонил)амино]-1-(6'-метоксииндол-3'-ил)этан = соединение (50)

Раствор соляной кислоты получают при 0°C реакцией только что дистиллированного ацетилхлорида (533 мг, 6,80 ммоль) с 5 мл безводного метанола. Этот раствор перемешивают при этой температуре в течение 15 минут затем раствор к нему добавляют N-[2-(бензилокси)этилиден]бензиламинооксид (898 мг, 3,40 ммоль) и 6-метоксииндол (500 мг, 3,40 ммоль) в 10 мл метанола. Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение часа до достижения полного преобразования. Затем добавляют насыщенный водный раствор $NaHCO_3$. Смесь три раза экстрагируют CH_2Cl_2 и органические фазы объединяют, промывают насыщенным водным раствором $NaCl$ и сушат над безводным $MgSO_4$. Растворители выпаривают в вакууме. Неочищенный продукт очищают растиранием в пентане. Получают белое твердое вещество (1,38 г, 3,39 ммоль).

Выход: 100%.

MP: 120°C.

IR (пленка): 3405, 3354, 2979, 2934, 2837, 1686, 1628, 1505, 1454, 1369, 1253, 1163, 1027, 911, 807, 736 cm^{-1} .

1H ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц): δ =1,50 (с, 9H, $C(CH_3)_3$); 3,50-3,70 (м, 2H, CH_2N); 3,74 (AB_q , $J_{AB}=14,1$ Гц, $\delta_A-\delta_B=69,2$ Гц, 2H, CH_2Ph); 3,82 (с, 3H, CH_3O), 4,06 (т, $J=5,7$ Гц, 1H, CHN); 4,80-5,00 (шир.с, 1H, NHoc); 6,48 (с, 1H, OH); 6,79 (дд, $J=5,2$ и 7,8 Гц, 1H, аром. Н); 6,84 (с, 1H, аром. Н); 7,07 (с, 1H, аром. Н); 7,15-7,32 (м, 5H, аром. Н); 7,53 (д, $J=8,7$ Гц, 1H, аром. Н); 8,22 (с, 1H, NH индол).

^{13}C ЯМР ($CDCl_3$, 75,5 МГц): δ =28,5 ($C(CH_3)_3$); 44,0 (CH_2); 53,6 (CH_3); 60,6 (CH_2Ph); 79,7 ($C(CH_3)_3$); 94,6 (аром. CH); 112,2 (аром. C); 120,3 (аром. CH); 121,4 (аром. C); 122,1 (аром. CH); 126,7 (аром. CH); 128,0 (аром. CH); 128,6 (аром. CH); 136,8 (аром. C); 139,0 (аром. C); 156,6 (аром. C); 157,7 ($C=O$).

LRMS (ESI): $m/z=412 [(M+H)^+]$, 434 $[(M+Na)^+]$.

HRMS (ESI): рассчитано для $C_{20}H_{30}N_3O_4$: 412,2236.

Выявлено: 412,2238 $[(M+H)^+]$.

- Соединение (48)

К раствору 2-[бензилокси]-1-(индол-3'-ил)этиламина (133 мг, 0,5 ммоль) в DMF (12 мл) в атмосфере аргона и при перемешивании при температуре окружающей среды добавляют раствор сложного янтарного эфира 9-флуоренилметоксикарбониламиноуксусной кислоты (246 мг, 1,2 ммоль) в DMF (3 мл). Смесь перемешивают в течение 30 минут при температуре окружающей среды, а затем DMF выпаривают в вакууме. Остаток очищают посредством хроматографии на колонке с диоксидом кремния (элюент, EtOAc/ CH_2Cl_2 : 1/1) с получением белого твердого вещества (40 мг, 0,071 ммоль).

Выход: 14%.

1H ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц): δ =3,85-3,94 (м, 2H, CH_2); 3,95-4,04 (м, 1H, CH); 4,21 (д, $J=7,5$ Гц, 2H, CH_2); 4,30-4,35 (м, 2H, CH_2); 4,53 (с, 2H, CH_2); 5,61-5,72 (м, 1H, CH); 6,95-7,11 (м, 2H, Н индол); 7,11 (д, $J=2,3$ Гц, 1H, Н индол); 7,15-7,50 (м, 13H, аром. Н); 7,62 (д, $J=7,8$, 1H, Н индол); 7,65-7,79 (м, 3H, аром. Н); 7,96 (д, $J=8,3$, 1H, NH); 8,09 (с, 1H, NH); 8,16 (шир.с, 1H, NH индол).

СИНТЕЗ МОЛЕКУЛ ПО ИЗОБРЕТЕНИЮ

Группа R

(ср. "Studies in the Protection of Pyrrole and Indole Derivatives"; D. Dhanak, C. B. Reese J. Chem. Soc, Perkin Trans. I 1986, 2181-2186 и цитируемые ссылки; T. W. Greene, P. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third Edition, John Wiley & Sons, Inc., 1999: глава 7, страницы 615-631)

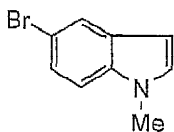
1-алкилиндолы (R = алкильная группа)

1-алкилиндолы можно получать реакцией индольных колец с подходящим алкилиодидом в присутствии гидроксида калия в ацетоне при температуре окружающей среды способом, описанным в Y. Kikugawa, Y. Miyake Synthesis 1981, 461-462.

Способ синтеза 1-этилиндола: гидроксид калия в форме порошка (1,19 г; 21,2 ммоль) добавляют к охлажденному раствору индола (496 мг, 4,24 ммоль) в 12 мл ацетона. После прохождения реакции в течение нескольких минут добавляют этилиодид (1,32 г; 8,46 ммоль) при энергичном перемешивании и реакцию оставляют при перемешивании в течение 10 минут при температуре окружающей среды. Затем к реакционной смеси добавляют бензол и нерастворимые продукты удаляют фильтрованием в вакууме. Полученный раствор бензола промывают насыщенным водным раствором NaCl и сушат над безводным Na₂SO₄, бензол выпаривают в вакууме и остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с получением 1-этилиндола (541 мг; 3,73 ммоль) с выходом 88%.

1-метилиндол получали способом, описанным в K. T. Potts, J. E. Saxton Org Synth., John Wiley & Sons, Inc., Coll. Vol. V, 1973, 769-771.

1-алкилиндолы также можно получать способом, описанным в W. E. Noland, C. Reich J. Org. Chem. 1967, 32, 828-832.



Способ: 5-бром-1-метилиндол (R=Me) получают метилированием 5-броминдола амидом натрия в аммиаке/простом эфире в присутствии нитрата железа с последующей реакцией с 5-бром-1-натриндолом, полученным с метилиодидом в простом эфире (Выход: 32%).

1-бензилиндолы (R=бензильная группа)

1-бензилиндол получали реакцией индола с бензилхлоридом в присутствии гидроксида калия в ацетоне при температуре окружающей среды способом, описанным в Y. Kikugawa, Y. Miyake Synthesis 1981, 461-462.

Его также можно синтезировать одним из способов, опубликованных в T. W. Greene, P. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third Edition, John Wiley & Sons, Inc., 1999: глава 7, страницы 620-621 или в статье Y. Murakami, T. Watanabe, A. Kobayashi, Y. Yokoyama Synthesis 1984, 738-740.

1-(гидроксиметил)индолы

1-(гидроксиметил)индол получают реакцией 1-(пивалоилоксиметил)индола с метилатом натрия в метаноле при температуре окружающей среды (Выход: 30%) способом, описанным в следующей публикации: D. Dhanak, C. B. Reese J. Chem. Soc, Perkin Trans. I 1986, 2181-2186. Его охарактеризовали посредством масс-спектрометрии и посредством ¹H и ¹³C ЯМР.

Получение 1-(пивалоилоксиметил)индола (ПОМ-индол) описано в той же публикации. Его получают посредством N-метилирования индола гидридом натрия в THF при температуре окружающей среды с последующей реакцией с 1-натриндолом, полученным в виде промежуточного продукта с хлорметилпивалатом в THF (Выход:

65%). Его физические и спектральные характеристики описаны в публикации.

1-(2-хлорэтил)индолы

1-(2-хлорэтил)индолы можно синтезировать способом, описанным в М. А. de la Mora, E. Cuevas, J. M. Muchowski, R. Cruz-Almanza Tetrahedron Lett. 2001, 42, 5351-5353.

Синтез 1-(2-хлорэтил)индола: NaH (0,253 г; 0,11 моль 60% NaH в суспензии в минеральном масле, предварительно промытом пентаном) добавляют к раствору индола (1,17 г; 0,1 моль) в 10 мл DMF, помещают в атмосферу азота, затем реакционную смесь перемешивают в течение 30 минут при температуре окружающей среды, а затем добавляют 1-бром-2-хлорэтан. После реакции в течение 2 часов реакционную смесь обрабатывают медленным добавлением воды и экстрагируют этилацетатом. Органическую фазу промывают водой, затем насыщенным водным раствором NaCl, сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и выпаривают в вакууме. Полученный остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле. Получают чистый 1-(2-хлорэтил)индол с выходом 80%.

1-(2-хлорэтил)индолы можно преобразовывать в соответствующие 1-(2-азидоэтил)индолы реакцией с азидом натрия в DMSO способом, описанным в М. А. de la Mora, E. Cuevas, J. M. Muchowski, R. Cruz-Almanza Tetrahedron Lett. 2001, 42, 5351-5353.

1-аминоиндолы (R=NH₂)

Их можно получать посредством N-аминирования индольных колец монохлорамином (NH₂Cl) способом, описанным в J. Hynes, Jr., W. W. Doubleday, A. J. Dyckman, J. D. Godfrey, J. A. Grosso, S. Kiau, K. Leftheris, J. Org. Chem. 2004, 69, 1368-1371. Получение монохлорамина описано.

Применение аминирующего реагента - H₂NOSO₃H (HOSA) - описано в J. T. Klein, L. Davis, G. E. Olsen, G. S. Wong, F. P. Huger, C. P. Smith, W. W. Petko, M. Cornfeldt, J. C. Wilker, R. D. Blitzer, E. Landau, V. Haroutunian, L. L. Martin, R. C. Effland J. Med Chem. 1996, 39, 570-581.

Способ, делающий возможным получение 1-аминоиндолов реакцией индолов с О-гидроксиламиносulьфоновой кислотой (HOSA), является объектом международной заявки (WO 2005/035496).

1-(N-алкиламино)индолы (R=NHR_a)

Их можно получать реакцией альдегидов с 1-аминоиндолами с последующей реакцией с 1-(алкилиденамино)индолами, полученными как промежуточный продукт с NaBH₄ способом, описанным в М. Somei, M. Natsume Tetrahedron Lett. 1974, 3605-3608.

1-(N,N-диалкиламино)индолы (R=NR_aR_b)

Их можно получать способом, описанным в М. Watanabe, T. Yamamoto, M. Nishiyama Angew. Chem. Int. Ed. 2000, 39, 2501-2504 или в М. Watanabe, T. Yamamoto, M. Nishiyama Eur. Pat. Appl. 2000, 23 страницы, 1035114 A2 20000913.

1-(N-алкил- или N,N-диалкиламиноалкил)индолы

Синтез 1-(N,N-диалкиламинометил)индолов

1-(N,N-диалкиламинометил)индолы можно получать способом, описанным в В. Е. Love, B. T. Nguyen Synlett 1998, 1123-1125 реакцией индольных колец с соответствующими 1-(N,N-диалкиламинометил)бензотриазолами в основной среде.

Способ: к суспензии трет-бутилата калия в THF, помещенной в атмосферу азота, при 0°C добавляют раствор 1 эквивалента индола в THF, а затем раствор 1 эквивалента 1-(N,N-диалкиламинометил)бензотриазола. Реакционную смесь доводят до температуры окружающей среды и оставляют при перемешивании при этой температуре в течение 2 часов. Полученный раствор разбавляют в простом эфире, 4 раза промывают водой и однократно насыщенным водным раствором NaCl. Эфирную

фазу сушат над безводным MgSO_4 , фильтруют и выпаривают в вакууме с получением 1-(N,N-диалкиламинометил)индола. В статье описаны спектральные данные 5 соединений, конкретно - 1-(N,N-диметиламинометил)индола ($\text{R}=\text{CH}_2\text{-NMe}_2$).

Синтез 1-(N,N-диалкиламинометил)бензотриазолов описан в: A. R. Katritzky, B. Pilarski, L. Urogdi Org. Prep Proced Int. 1989, 21, 135- и in A. R. Katritzky, K. Yannakopoulou, P. Lue, D. Rasala, L. Urogdi J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1989, 225-233.

1-(N,N-диметиламинометил)индол (изограмин) также получают способом, описанным в A. R. Katritzky, P. Lue, Y.-X. Chen J. Org. Chem. 1990, 55, 3688-3691, реакцией Манниха реакцией индола с формальдегидом и N,N-диметиламином в воде при 0°C .

1-(N,N-добензиламинометил)индолы

1-(N,N-добензиламинометил)индолы можно получать способом, описанным в B. E. Love, B. T. Nguyen Synlett 1998, 1123-1125.

Синтез 1-(N,N-добензиламинометил)бензотриазол опубликован в A. R. Katritzky, K. Yannakopoulou, P. Lue, D. Rasala, L. Urogdi J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1989, 225-233 и описан в J. R. L. Smith, J. S. Sadd J. Chem. Soc., Perkin Trans. I 1975, 1181-1184. Выход: 64%. Его физические характеристики описаны в публикации.

Синтез 1-(N,N-диалкиламиноэтил)индолов

1-(N,N-диалкиламиноэтил)индолы можно получать реакцией соответствующего 1-натриндола (полученного *in situ* реакцией индольного кольца с NaNH в гексаметилфосфорамиде (НМРА)) с 2-(диалкиламино)этилхлоридом способом, описанным в R. A. Glennon, J. M. Jacyno, R. Young, J. D. McKenney, D. Nelson J. Med. Chem. 1984, 27, 41-45. Их можно выделять в форме оксалатных солей.

Оксалат 5-метокси-1-(N,N-диметиламиноэтил)индола получают следующим способом: 5-метоксииндол (4,4 г, 30 ммоль) в растворе в 25 мл НМРА добавляют к суспензии NaNH (1,5 г 50% дисперсии в минеральном масле и промытый пентаном) в 20 мл НМРА. После окончания добавления реакционную смесь перемешивают в течение 2 часов при температуре окружающей среды. Затем добавляют раствор 2-(N,N-диметиламино)этилхлорида (6,4 г, 60 ммоль) в толуоле, а затем полученную реакционную смесь оставляют при перемешивании в течение ночи при температуре окружающей среды. Затем ее обрабатывают насыщенным водным раствором NH_4Cl (450 мл) и водную фазу экстрагируют простым эфиром. Эфирные фазы объединяют, промывают водой и сушат над безводным MgSO_4 . Растворитель выпаривают в вакууме и получают 5-метокси-1-(N,N-диметиламиноэтил)индол с выходом 65% (6,2 г). Его без очистки преобразуют в оксалатную соль: после рекристаллизации из метанола - $179\text{-}180^\circ\text{C}$. Характеристики ^1H ЯМР 5-метокси-1-(N,N-диметиламиноэтил)индола описаны в публикации.

1-(N,N-диалкиламиноалкил)индолы можно получать этим способом с применением соответствующего 2-(N,N-диалкиламино)алкилхлорида.

1-арилсульфонилиндолы ($\text{R}=\text{SO}_2\text{Ar}$)

Синтез 1-(фенилсульфонил)индола ($\text{R}=\text{SO}_2\text{Ph}$)

1-(фенилсульфонил)индол получают способами, описанными в S. Roy, G. W. Gribble Tetrahedron Lett. 2005, 46, 1325-1328, реакцией индола с фенилсульфонилхлоридом (PhSO_2Cl) в основной среде (NaOH) в присутствии каталитического количества ($n\text{-Bu}$) $_4\text{NHSO}_4$ в CH_2Cl_2 при 0°C в течение 1 часа, а затем при температуре окружающей среды в течение 4 часов (Выход: 89%).

Синтез 1-(*p*-толуолсульфонил)индола ($\text{R}=\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{-pMe}$)

1-(*p*-толуолсульфонил)индол получали способом, описанным в Y. Kikugawa Synthesis

1981, 460-461, реакцией индола с п-толуолсульфонилхлоридом в присутствии гидроксида калия в диметоксиэтаноле при температуре окружающей среды в течение 30 минут. Выход: 89%.

1-(п-толуолсульфонил)индол также можно получать посредством метилирования индола гидридом натрия в THF с последующей реакцией с 1-натриндолом, полученным как промежуточный продукт с трифторметансульфоновым ангидридом в THF способом, описанным в E. V. Sadanandan, S. K. Pillai, M. V. Lakshmikantham, A. D. Billimoria, J. S. Culpepper, M. P. Cava J. Org. Chem. 1995, 60, 1800-1805.

Другие ссылки: T. W. Greene, P. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third Edition, John Wiley & Sons, Inc., 1999: глава 7, страницы 615-617 и цитируемые ссылки.

Синтез 1-алкоксикарбонилиндолов и 1-алкилкарбонилиндолов

Синтез 1-(трет-бутоксикарбонил)индола (R=Boc)

1-(трет-бутоксикарбонил)индол можно получать способом, описанным в: D. Dhanak, C. B. Reese J. Chem. Soc., Perkin Trans. I 1986, 2181-2186: гидрид натрия в суспензии в минеральном масле (0,77 г, 25,6 ммоль) дважды промывают пентаном, затем помещают в суспензию в 10 мл THF в атмосфере азота при температуре окружающей среды. Затем к этой суспензии добавляют раствор индола (1,01 г, 8,6 ммоль) в 8,2 мл THF. Затем после завершения реакции (высвобождение H₂) капельно добавляют трет-бутил и фенолкарбонат (2,0 г, 10,25 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивают в течение дополнительного периода времени длительностью 12 часов при температуре окружающей среды. Затем добавляют 15 мл воды, затем полученную смесь 3 раза экстрагируют простым эфиром. Полученную органическую фазу сушат над безводным MgSO₄, фильтруют, а затем выпаривают в вакууме. Остаток очищают возгонкой (точка кипения: 84°C/0,25 мм Hg) с получением 1,465 г (78%). Спектральные характеристики описаны в публикации.

1-(трет-бутоксикарбонил)индол также можно получать способом, описанным в статье S. Roy, G. W. Gribble Tetrahedron Lett. 2005, 46, 1325-1328, реакцией индола с ди-трет-бутилдикарбонатом (Boc)₂O в присутствии N,N-диметиламинопиридина (DMAP) в THF при температуре окружающей среды в течение 14 часов (Выход: 98%).

Другая публикация: L. Grehn, U. Ragnarsson Angew. Chem Int. Ed Engl. 1984, 23, 296-301 ((Boc)₂O, MeCN, DMAP, Выход: 82%). Описаны точка кипения и ¹H ЯМР.

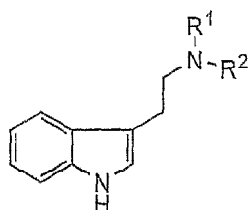
1-(трет-бутоксикарбонил)-5-метоксииндол: P. Zhang, R. Liu, J. M. Cook Tetrahedron Lett. 1995, 36, 9133-9136 ((Boc)₂O, MeCN, DMAP, Выход: 98%).

Другие ссылки: T. W. Greene, P. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third Edition, John Wiley & Sons, Inc., 1999: глава 7, страница 617-618 и цитируемые ссылки.

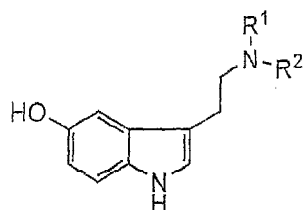
Синтез 1-гидрокси-, 1-алкилоксииндолов и 1-бензилоксииндолов

1-гидроксииндол (R=OH)

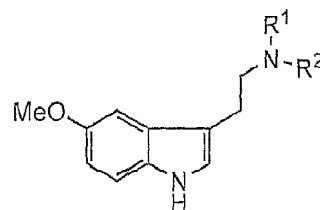
1-гидроксииндол можно получать в 2 стадии из индола его восстановлением до триэтилсилана в трифторуксусной кислоте, а затем обработкой полученного индолина водным раствором H₂O₂ (30%) в присутствии каталитического количества (20%) дигидрата вольфрамата натрия (Na₂WO₄·H₂O) в метаноле при 0°C способом, описанным в M. Somei, F. Yamada, T. Kurauchi, Y. Nagahama, M. Hasegawa, K. Yamada, S. Teranishi, H. Sato, C. Kaneko Chem. Pharm Bull. 2001, 49, 87-96. Этот способ применяли для получения из триптаминовых производных нескольких соединений, окисленных в положении 5 индольного кольца, например, таких как серотонин, N-метилсеротонин и 5-метокси-N-метилтриптамиин.



$R^1 = R^2 = H$: триптамин



$R^1 = R^2 = H$
 $R^1 = H, R^2 = Me$

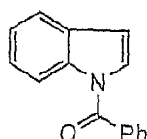
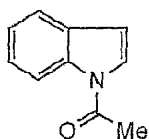


$R^1 = H, R^2 = Me$

1-метоксииндол ($R=OMe$)

Синтез, а также физические и спектральные характеристики 1-метоксииндол опубликованы в R. M. Acheson, P. G. Hunt, D. M. Littlewood, B. A. Murrer, H. E. Rosenberg J. Chem. Soc., Perkin Trans. I 1978, 1117-1125.

Синтез 1-ацетилиндола и 1-бензоилиндола



1-ацетилиндол и 1-бензоилиндол получали способом, описанным в Y. Kikugawa Synthesis 1981, 460-461, реакцией индола с ацетилхлоридом и бензоилхлоридом, соответственно, в присутствии гидроксида калия в диметоксиэтаноле при температуре окружающей среды в течение 20 минут. Выходы 77 и 83%.

Синтез 1-триалкилсилилиндолов

1-триалкилсилилиндолы можно получать способами, опубликованными в: T. W. Greene, P. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third Edition, John Wiley & Sons, Inc., 1999: глава 7, страница 620 и/или способом, описанным ниже.

1-(диметил-трет-бутилсилил)индол

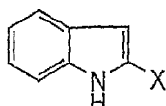
1-(диметил-трет-бутилсилил)индол получают обработкой индола гидридом натрия в THF при температуре с последующей реакцией 1-натриндола с диметил-трет-бутилсилилхлоридом в THF способом, описанным в D. Dhanak, C. B. Reese J. Chem. Soc., Perkin Trans. I 1986, 2181-2186. Выход составляет 79%. Физические и спектральные характеристики описаны в статье.

1-(диметил-трет-бутилсилил)индол также можно получать способом, описанным в статье: P. Ashworth, B. Broadbelt, P. Jankowski, P. Kocienski, A. Pimm, R. Bell Synthesis 1995, 199-206 реакцией индола с NaHMDS в THF при $-78^{\circ}C$ в течение 1 часа с последующей реакцией 1-натриндола, полученным как промежуточный продукт, с диметил-трет-бутилсилилхлоридом в THF при $-78^{\circ}C$ в течение 1,5 часа или способом, описанным в статье Y. Hirai, K. Yokota, T. Momose Heterocycles 1994, 39, 603-612.

Группа R_3

Синтез 2-галогениндолов

Синтез 2-хлор-, 2-бром- и 2-йодиндолов



$X = Cl$

$X = Br$

$X = I$

2-галогениндолы получают из индола способами, описанными в следующей статье:

J. Bergman, L. Venemalm J. Org. Chem. 1992, 57, 2495-2497. Их физические и спектральные характеристики также описаны в статье.

2-йодиндол получают следующим способом: к раствору индола (1,17 г, 10 ммоль) в 20 мл безводного THF при -70°C капельно добавляют н-бутиллитий (4,2 мл, 2,5 М в растворе в гексане). Полученную суспензию оставляют при перемешивании при этой температуре в течение 30 минут, а затем через нее барботируют газообразный CO₂ в течение 10 минут. Затем раствор, который становится прозрачным, оставляют при перемешивании в течение 10 минут. Растворитель и избыток CO₂ выпаривают в вакууме, а затем остаток полученного твердого вещества помещают в раствор в 20 мл безводного THF и охлаждают до -70°C. Затем капельно добавляют трет-бутиллитий (6,2 мл; 1,7 М в растворе в пентане), а затем полученный раствор оставляют при перемешивании в течение 1 часа. Затем добавляют 1,2-дийодэтан (2,82 г; 10 ммоль). Реакционную смесь оставляют при -78°C в течение 1 часа, а затем обрабатывают 1 мл воды. Полученный раствор оставляют до возвращения температуры до температуры окружающей среды, затем его обрабатывают насыщенным водным раствором NH₄Cl. Его экстрагируют простым эфиром. Полученную органическую фазу промывают насыщенным водным раствором NaCl, сушат над безводным MgSO₄ и выпаривают в вакууме. Полученный твердый остаток очищают посредством флэш-хроматографии на силикагеле (гексан/простой эфир, 4/1), получая 2-йодиндол (2,19 г; 9 ммоль) с выходом 90%. Физические и спектральные данные описаны в статье.

2-броминдол получают указанным ранее способом с применением в качестве галогенирующего реагента 1,2-дибромтетрахлорэтана (3,26 г; 10,0 ммоль). Очистка посредством флэш-хроматографии на силикагеле (пентан/простой эфир, 4/1) давала твердое вещество, которое затем растирали с гексаном. 2-йодиндол получают в форме кристаллов с выходом 87% (1,70 г; 8,7 ммоль). Физические и спектральные данные описаны в статье.

2-хлориндол получают указанным ранее способом с применением в качестве галогенирующего реагента гексахлорэтана (2,37 г; 10,0 ммоль). 2-хлориндол (1,37 г; 9 ммоль) после очистки посредством хроматографии на силикагеле получают с выходом 90%. Физические и спектральные данные описаны в статье.

Группы R₄, R₅, R₆, R₇

Синтез алкилиндолов

5-, 6- и 7-метилиндолы продаются в Alfa Aesar, Johnson Matthey Company.

6-метилиндол получают (выход: 55%) общим способом, описанным в A. Walkington, M. Gray, F. Hossner, J. Kitteringham, M. Voyl Synth. Commun. 2003, 33, 2229-2233.

Способ синтеза 6-метиindoла:

Стадия 1: к суспензии карбоната калия (6,08 г; 44 ммоль) в 5 мл DMF добавляют бензилцианоацетат (3,50 г; 20 ммоль). Карбонат промывают 2 мл DMF. Добавляют раствор 3-нитро-4-хлортолуола (3,41 г, 20 ммоль) в 5 мл DMF и полученную реакционную смесь перемешивают при 70°C в течение 24 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды ее обрабатывают 5 н. водным раствором HCl (12,5 мл). Смесь разделяют между простым эфиром (100 мл) и водой (50 мл), а затем органическую фазу повторно экстрагируют простым эфиром. Эфирные фазы отмывают водой, сушат над безводным MgSO₄, фильтруют в вакууме и выпаривают. Остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле (элюент: CH₂Cl₂/пентан, 1/1) с получением бензил-2-циано-2-(2-нитро-4-метилфенил)этаната с выходом 75%.

Стадия 2: смесь бензил-2-циано-2-(2-нитро-4-метилфенил)этаната (13 ммоль), 5% палладия (0,84 г), воды (4 мл) и этанола (40 мл) гидрогенизируют при 344,738 кПа в течение 18 часов при 25°C. Катализатор удаляют посредством фильтрования на целите и твердое вещество промывают этанолом. Полученный фильтрат выпаривают в вакууме и остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле (элюент: CH_2Cl_2 /пентан, 2/1) с получением 6-метилиндола с выходом 74%.

7-метилиндол получают общим способом, описанным в A. P. Dobbs, M. Voyl, N. Whittall Synlett 1999, 1594-1596. Выход: 71%.

Синтез двузамещенных индолов

5-метил-6-трифторметилиндол и 5-метил-6-броминдол получают общим способом, описанным в A. P. Dobbs, M. Voyl, N. Whittall Synlett 1999, 1594-1596. Выходы 36 и 34%, соответственно.

Синтез трифторметилиндолов

4-трифторметилиндол получают общим способом, описанным в K. J. Krishna, R. Jain, A. Dandia, S. Saroj, N. Ahmed J. Heterocyclic Chem. 1989, 26, 1799-1802.

5-трифторметилиндол получают общим способом, описанным в A. Walkington, M. Gray, F. Hossner, J. Kitteringham, M. Voyl Synth. Commun. 2003, 33, 2229-2233. Выход: 84%.

6-трифторметилиндол продается в Alfa Aesar. Его синтез (выход: 85%) из 4-хлор-3-нитро-1-трифторметилбензола (продаваемый, в частности, в Sigma-Algrich), его физические и спектральные характеристики описаны в A. Walkington, M. Gray, F. Hossner, J. Kitteringham, M. Voyl Synth. Commun. 2003, 33, 2229-2233. Этот способ делает возможным получение количеств продуктов порядка 100 кг (в статье: 8,36 кг, 79%).

7-трифторметилиндол получают общим способом, описанным в A. P. Dobbs, M. Voyl, N. Whittall Synlett 1999, 1594-1596. Выход: 56%.

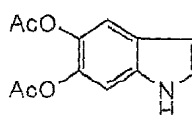
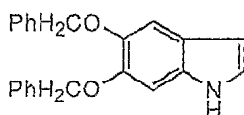
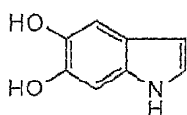
Другая публикация: Y. Murakami, T. Watanabe, T. Hagiwara, Y. Akiyama, N. Kondo, H. Ishii Chem. Pharm. Bull. 1995, 43(8), 1281-1286.

Синтез гидроксидиндолов

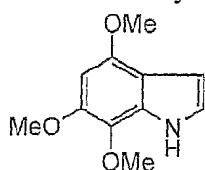
4- и 5-гидроксидиндолы продаются в Alfa Aesar.

Гидроксидиндолы можно получать реакцией соответствующих метоксииндолов с BBr_3 в CH_2Cl_2 в соответствии с P. Zhang, R. Liu, J. M. Cook Tetrahedron Lett 1995, 36, 9133-9136 или A. M. Felix J. Org. Chem. 1974, 39, 1427-1429.

Синтез 5,6-дигидроксидиндола: его синтез в 3 стадии из 3,4-дигидроксидибензальдегида описан в L. Novellino, M. of Hischia, G. Prota Synthesis 1999, 793-796. Этот способ делает возможным доступ к 5,6-дибензилоксидиндолу и 5,6-диацетоксидиндолу. Их физические и спектральные данные описаны в публикации.



Синтез 4,6,7-триметоксииндола: его синтез из 2,4,5-триметоксибензальдегида описан в E. V. Sadanandan, S. K. Pillai, M. V. Lakshmikantham, A. D. Billimoria, J. S. Culpepper, M. P. Cava J. Org. Chem. 1995, 60, 1800-1805. Его физические и спектральные данные описаны в публикации.



Синтез алкоксидиндолов

Метоксииндолы

4-, 5- и 6-метоксииндолы продаются в Alfa Aesar, Johnson Matthey Company.

6-метоксииндол получают (выход: 39%) общим способом, описанным в А.

Walkington, M. Gray, F. Hossner, J. Kitteringham, M. Voyle Synth. Commun. 2003, 33, 2229-2233.

N-бензилоксииндолы

4-, 5- и 6-бензилоксииндолы продаются в Alfa Aesar, Johnson Matthey Company.

N-бензилоксииндолы можно получать способом, описанным в Т. W. Greene, P. M.

Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third Edition, John Wiley & Sons, Inc., 1999, глава 3, страницы 266-269.

Галогениндолы

4-, 5-, 6- и 7-броминдолы продаются в Alfa Aesar, Johnson Matthey Company. Их синтез проводят способом, описанным в М. Р. Moyer, J. F. Shiurba, H. Rapoport J. Org. Chem. 1986, 51, 5106-5110.

4,7-диброминдол получают общим способом, описанным в А. Р. Dobbs, M. Voyle, N. Whittall Synlett 1999, 1594-1596. Выход: 69%.

4-, 5- и 6-хлориндолы продаются в Alfa Aesar, Johnson Matthey Company.

5-, 6- и 7-фториндолы продаются в Alfa Aesar, Johnson Matthey Company.

6-йодиндол получали в 3 стадии из 6-нитроиндола по К. Kato, M. Ono, H. Akita Tetrahedron Lett. 1997, 38, 1805-1808. 4-йодиндол и 5-йодиндол можно получать этим же способом из соответствующих коммерческих нитроиндолов.

7-йодиндол получали в 4 стадии из индола способом, описанным в Y. Yamada, S. Arima, C. Okada, A. Akiba, T. Kai, Y. Harigaya Chem. Pharm. Bull. 2006, 54, 788-794. Этот способ делает возможным получение 7-хлориндола и 7-броминдола.

Дигалогениндолы

Монобромирование в положении 2 индольного кольца или дибромирование в положениях 2 и 6 индольного кольца: А. G. Mistry, K. Smith, M. R. Bye Tetrahedron Lett. 1986, 27, 1051-1054. В статье авторы показали, что 3-метил- (защищенные от света) и 3-цианометилиндолы реагируют с 1 эквивалентом или 2 эквивалентами N-бромсукцинимидом (NBS) в дихлорметане при 20°C с получением соответствующих 2-броминдолов или 2,6-диброминдолов, соответственно (выходы: 77-96%).

Аминоиндолы

4-, 5-, 6- и 7-аминоиндолы продаются в Alfa Aesar, Johnson Matthey Company.

Их можно получать восстановлением соответствующих нитроиндолов. Синтез 5-аминоиндола описан в J. I. DeGraw Can. J. Chem. 1966, 44, 387-393: 25 мл гидразина (98-100%) медленно добавляют к смеси 25,0 г 5-нитроиндола, 1,2 г 10% палладия на углеороде и 200 мл абсолютного этанола. Затем после добавления полученную реакционную смесь подвергают кипячению с обратным холодильником в течение 2 часов. Катализатор удаляют фильтрованием и фильтрат выпаривают с получением твердого желтого остатка. Кристаллы отмывают 200 мл воды и высушивают в вакууме с получением 16,5 г (81%) 5-аминоиндола. Температура плавления: 131-134°C.

N-моноалкиламино- и N,N-диалкиламиноиндолы

N,N-диметиламиногруппу можно получать:

- непосредственно из соответствующего амина реакцией с NaBH_3CN , CH_2O в среде муравьиной кислоты (AcOH): К. S. Jandu, V. Barrett, M. Brockwell, D. Cambridge, D. R. Farrant, C. Foster, H. Giles, R. C. Glen, A. P. Hill, H. Hobbs, A. Honey, G. R. Martin, J. Salmon, D. Smith, P. Woollard, D. L Selwood J. Med. Chem. 2001, 44, 681-693 или

- из N-метиламиногрупп: М. Kurosu, S. S. Dey, D. C. Crick Tetrahedron Lett. 2006, 47,

4871-4875. Этот способ позволяет проводить синтез различно замещенных третичных аминов ($R_a \neq R_b$) посредством N-алкилирования вторичных аминов.

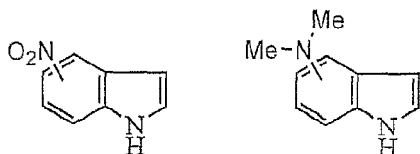
Моноалкилирование

Моноалкилирование первичных аминов можно проводить способом, описанным в R. N. Salvatore, A. S. Nagle, S. E. Schmidt, K. W. Jung Org. Lett. 1999, 1, 1893-1896.

Статья: "Synthesis of Secondary Amines", R. N. Salvatore, C. H. Yoon, K. W. Jung Tetrahedron 2001, 57, 7785-7811.

Указание для синтеза N-этиламиногруппы из первичного амина посредством восстановительного аминирования: 1,0 эквивалент MeCHO , 0°C , 2 часа, затем 2,0 эквивалента NaBH_4 , 0°C , 1 час: K. C. Nicolaou, R. D. Groneberg, N. A. Stylianides, T. Miyazaki J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1990, 1275-1277.

Синтез N,N-диметиламиноиндолов



N,N-диметиламиноиндолы можно получать из соответствующих нитроиндолов способом, описанным в следующей статье: J. I. DeGraw Can. J. Chem. 1966, 44, 387-393. 4-нитро-, 5-нитро- и 7-нитроиндолы продаются в Aldrich. 4-, 5-, 6- и 7-нитроиндолы продаются в Alfa Aesar.

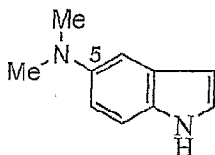
5-(N,N-диметиламино)индол получают из 5-нитроиндола следующим способом:

Синтез 5-аминоиндола: 25 мл гидразина (98-100%) медленно добавляют к смеси 25,0 г 5-нитроиндола, 1,2 г 10% палладия на углероде и 200 мл абсолютного этанола. Затем после добавления полученную реакционную смесь подвергают кипячению с обратным холодильником в течение 2 часов. Катализатор удаляют фильтрованием и фильтрат выпаривают с получением твердого желтого остатка. Кристаллы отмывают 200 мл воды и высушивают в вакууме с получением 16,5 г (81%) 5-аминоиндола. Температура плавления: $131-134^\circ\text{C}$.

Синтез 5-индолилтриметиламмонийпикрата: 6,2 мл диметилсульфата добавляют к смеси 2 г (15,5 ммоль) 5-аминоиндола в 32 мл воды и содержащей 5,7 г (68 ммоль) бикарбоната натрия в течение 12 минут при перемешивании. Полученный раствор перемешивают в течение дополнительных 10 минут, нагревают до 65°C и выливают в нагретый раствор 3,6 г (15,7 ммоль) пикриновой кислоты в 240 мл воды. Полученный желтый кристаллический осадок оставляют в течение 2 часов. Его восстанавливают, промывают водой, затем простым эфиром и высушивают с получением 5,2 г (85%) пикрата. Его перекристаллизация из 75% этанол дает 4,3 г (75%) чистого 5-индолилтриметиламмонийпикрата (температура плавления: $171-173^\circ\text{C}$). Процентный анализ описан в публикации.

Синтез 5-индолилтриметиламмонийхлорида: смесь 300 г смолы Dowex 2 (хлорид), 46 г 5-индолилтриметиламмонийпикрата и 1200 мл 83% метанола перемешивают в течение 17 часов при температуре окружающей среды. Смолу удаляют фильтрованием и промывают 100 мл метанола. Фильтрат выпаривают в вакууме с получением густого осадка, который растворяют в 120 мл нагретого изопропанола и разбавляют в 800 мл ацетона. Осадок, который осаждается, удаляют посредством декантации и супернатант разбавляют в дополнительных 700 мл ацетона. Раствор оставляют в течение 3 суток с получением бежевых кристаллов, которые восстанавливают, промывают ацетоном и сушат с получением 13,5 г (57%) продукта (температура плавления: $200-201^\circ\text{C}$). Процентный анализ описан в публикации.

Синтез 5-(N,N-диметиламино)индола: 13 г 5-индолилтриметиламмонийхлорида добавляют к раствору 1,54 г (67 ммоль) натрия в 270 мл н-пропанола и реакционную смесь перемешивают при кипячении с обратным холодильником в течение 17 часов. Затем ее выпаривают "досуша" в вакууме и остаток обрабатывают 100 мл воды и 100 мл простого эфира. После разделения 2 фаз водную фазу экстрагируют простым эфиром. Эфирные фазы объединяют, промывают водой, сушат над безводным MgSO_4 и выпаривают в вакууме с получения 8,2 г густого остатка. Последний возгоняют при пониженном давлении с получением 7,5 г (76%) 5-(N,N- диметиламино)индола в форме прозрачной жидкости (точка кипения: 135-140°C при 0,25 мм рт. ст.). Жидкость кристаллизуют с получением белых кристаллов (температура плавления: 45-47°C). Процентный анализ описан в публикации.



N-(Вос)аминоиндолы

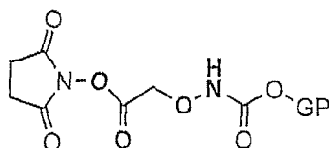
N-(Вос)аминоиндолы можно получать реакцией аминоксидолов с ди-трет-бутилкарбонатом (Boc_2O) в THF при 60°C способом, описанным в G. Chelucci, I. Manca, G. A. Pinna Tetrahedron Lett. 2005, 46, 767-770.

Группа R_1

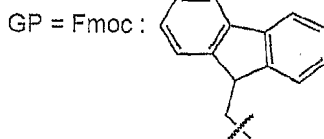
Группа $-\text{COCH}_2\text{ONH-GP}$

Синтез предшественников с $\text{GP}=\text{Boc}$ или Fmoc

Реагенты, структуры которых описаны ниже:



$\text{GP} = \text{Boc} : \text{трет-BuOCO}$



позволяют введение группы $-\text{COCH}_2\text{ONH-GP}$. Их конкретно получают в соответствии со следующими ссылками:

- $\text{GP}=\text{Boc}$: M. Kurono, M. Isobe Chem. Lett. 2004, 33, 452-453; M. Kurono, A. Shimomura, N. Chikusa Tetrahedron 2004, 60, 1773-1780 и S. Deroo, E. Defrancq, C. Moucheron, A. Kirsch-De Mesmaecker, P. Dumy Tetrahedron Lett. 2003, 44, 8379-8382, посредством защиты

коммерческого O-карбоксиметилгидроксиламингемигидрохлорида $((\text{H}_2\text{NOCH}_2\text{COOH})_2 \cdot \text{HCl})$ ди-трет-бутилкарбонатом (Boc_2O) в диоксане в основной среде (NaOH) (80%) с последующей реакцией кислоты, полученной как промежуточный продукт ($\text{BocNHCH}_2\text{COOH}$), с N-гидроксисукцинимидом в присутствии дициклогексилкарбодиимида (DCC) в CH_2Cl_2 (выход: 90%);

- $\text{GP}=\text{Fmoc}$: L. Cipolla, M. Rescigno, A. Leone, F. Peri, B. The Ferla, F. Nicotra Bioorg. Med. Chem. 2002, 10, 1639-1646 посредством защиты коммерческого O-карбоксиметилгидроксиламингемигидрохлорида $((\text{H}_2\text{NOCH}_2\text{COOH})_2 \cdot \text{HCl})$ 9-флуоренилметилхлорформиатом (Fmoc-Cl) в диоксане в присутствии Na_2CO_3 (77%) с последующей реакцией кислоты, полученной как промежуточный продукт ($\text{FmocNHCH}_2\text{COOH}$), с N-гидроксисукцинимидом в присутствии дициклогексилкарбодиимида (DCC) в смеси этилацетата/диоксана (выход: 93%). Физические и спектроскопические характеристики 2 соединений описаны.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ - БИОЛОГИЯ

Бактериальные штаммы

Два используемых бактериальных штамма представляют собой *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923, чувствительный грамположительный штамм), обозначаемый S, и *S. aureus* ITS-1199 (без эффлюкса), а также его производное *S. aureus* ITS-1199B (Kaatz, G. W., Seo, S.M., *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1995, 39, 2650-2655) с устойчивостью к фторхинолонам вследствие сверхэкспрессии эффлюксного насоса NorA и обозначаемый R NorA. Бактерии культивировали при 37°C в среде Мюллера-Хинтона (МН, BioRad) или Лурия-Бертани (LB, Difco).

Определение антибактериальной активности

Описанные ниже эксперименты проводят по рекомендациям Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (<http://www.sfm.asso.fr/nouv/general.php> также см. Courvalin, P., Goldstein, F., Philippon, A., Sirot J. L'antibiogramme, 1985, редактор M.P.C.-Videom). Антибактериальную активность молекул определяли в жидкой среде с применением роботизированного устройства Biomek 2000 (Beckman) и планшетов для микротитрования. Конечный объем каждой лунки составляет 200 мкл. К каждой лунке, содержащей 10^6 КОЕ/мл (колониеобразующих единиц) бактерий, в среде МН добавляют объем максимально 5 мкл раствора молекулы в DMSO. Конечная концентрация молекулы для тестирования должна составлять 100 или 128 мкг/мл. Планшеты инкубируют в термостате при 37°C, и рост бактерий измеряют при 650 нм через 1 час, 2 часа, 8 часов и 24 часа инкубации. В качестве положительного контроля используют ампициллин, а в качестве отрицательного контроля используют тот же объем DMSO, как тот, что использовали для введения молекулы (как правило, от 2 до 5 мкл). Молекулу квалифицируют как очень активную, если при этих условиях она полностью останавливает рост бактерий, как активную, если рост бактерий не превышает 10% отрицательного контроля, и как неактивную, как только рост достигает 10% от роста отрицательного контроля.

Минимальную ингибирующую концентрацию (МИС) очень активных молекул определяют способом из 2 серий разведений в среде Мюллера-Хинтона в присутствии 10^6 КОЕ бактерий на мл. МИС, выражаемую в мкг/мл, определяют как наименьшую концентрацию молекул, обеспечивающие наблюдение отсутствия роста после 18 часов инкубации при 37°C. Эксперименты повторяли три раза.

Ингибирование механизма устойчивости

Эксперименты проводят так, как указано выше, но с применением устойчивого штамма, и наблюдают действие смеси молекулы для тестирования и антибиотика, к которому бактерия устойчива. Таким образом, использовали способ серийных разведений в среде Мюллера-Хинтона, также начиная с концентрация молекулы 100 или 128 мкг/мл. Используемый антибиотик представлял собой ципрофлоксацин. Его МИС для этого устойчивого штамма составляет 16 мкг/мл. В данном исследовании специфическая активность в отношении ингибирования эффлюксного насоса NorA характеризовали посредством МИС соединений в присутствии ципрофлоксацина, анализируемого при концентрациях 8 мкг/мл (с/2) и 4 мкг/мл (с/4).

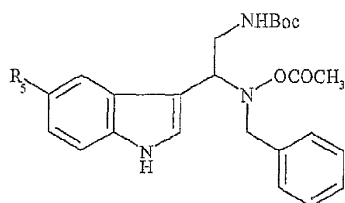
БИОЛОГИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

А - Соединения с собственной антибактериальной активностью

Соединение	МИС (мкг/мл)
(2)	100
(1)	25
(3)	100

5	(4)	25
	(5)	6
	(12)	12,5
	(13)	50
	(15)	25
10	(19)	100
	(21)	50
	(22)	50
	(25)	25
	(26)	25
15	(27)	25
	(28)	25
	(31)	64
	(32)	3
	(33)	6
20	(41)	12,5
	(42)	50
	(43)	100
	(47)	64

Также можно сделать ссылку на следующие соединения с собственной антибактериальной активностью (тесты проводили для *S. Aureus*):

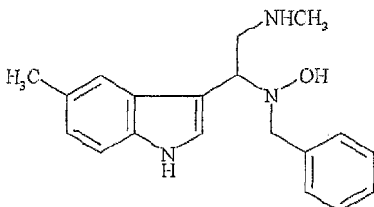
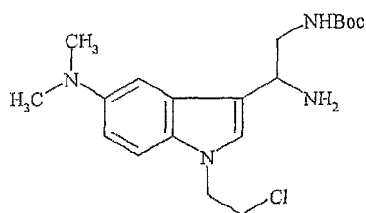
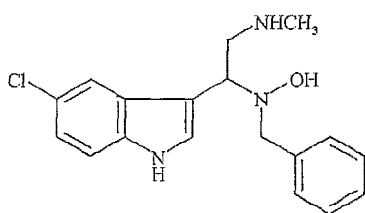


$R_5 = F, CH_3, OMe \text{ или } Cl$

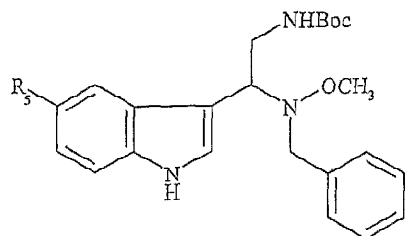
Эти соединения представляют собой соединения формулы (I), как определено выше, в которой: $R=R_3=R_4=R_6=R_7=H$; $R_1=CH_2NHBoc$; $R_2=OC(=O)CH_3$ и В представляет собой группу формулы (B-1), в которой а представляет собой одинарную связь; А представляет собой атом азота и $R_{IV}=R'=R''=R'''=H$.

Эти соединения обладают МИС менее чем или равную 10 мкг/мл.

Подобным образом, следующие три соединения обладают МИС менее чем или равную 10 мкг/мл:



Среди соединений по изобретению также можно указать соединения, соответствующие следующей формуле:



$R_5 = F, Cl, CH_3, OMe, H$ или Br

Эти соединения представляют собой соединения формулы (I), как определено выше, в которой: $R=R_3=R_4=R_6=R_7=H$; $R_1=CH_2NHBOC$; $R_2=OCH_3$ и В представляет собой группу формулы (В-1), в которой а представляет собой одинарную связь; А представляет собой атом азота и $R_{IV}=R'=R''=R'''=H$.

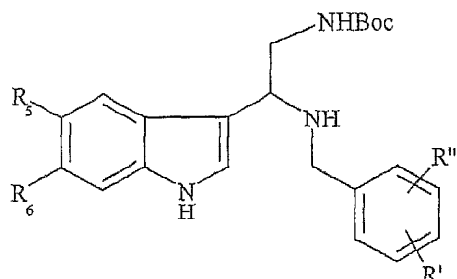
Среди указанных выше шести соединений, соединения, в которых R_5 представляет собой F, Cl, CH_3 , OMe или H, обладают МИС менее чем или равной 20 мкг/мл, а соединение, в котором R_5 представляет собой Br, обладает МИС менее чем или равной 10 мкг/мл.

Также можно указать конкретные соединения, соответствующие формуле (I-7-a), как определено выше:

- когда $R_5=H$ и $R_6=Cl$, или когда $R_5=Cl$ и $R_6=H$, или когда $R_5=NH_2$ и $R_6=H$, или когда $R_5=H$ и $R_6=CH_3$ или когда $R_5=CH_3$ и $R_6=H$, соответствующие соединения обладают МИС менее чем или равной 20 мкг/мл,

- тогда как когда $R_5=H$ и $R_6=OMe$, или когда $R_5=F, H$ или OMe и $R_6=H$, или когда $R_5=H$ и $R_6=NH_2$, или когда $R_5=N,N$ -диметиламино и $R_6=H$, или когда $R_5=H$ и $R_6=N,N$ -диметиламино, или когда $R_5=H$ и $R_6=CF_3$, соответствующие соединения обладают МИС менее чем или равной 10 мкг/мл.

Также можно указать конкретные соединения, соответствующие формуле (I-4), как определено выше, в которой $R=R_3=R_4=R_7=H$:



Предпочтительными соединениями являются следующие:

* $R'=p$ -метоксил и $R''=H$

- $R_5=F$ и $R_6=H$	$MIC \leq 20$ мкг/мл
- $R_5=OMe$ и $R_6=H$	$MIC \leq 10$ мкг/мл
- $R_5=H$ и $R_6=OMe$	$MIC \leq 20$ мкг/мл

* R' и R'' совместно представляют собой ди- m -метоксильную группу

- $R_5=F$ и $R_6=H$	$MIC \leq 10$ мкг/мл
- $R_5=R_6=H$	$MIC \leq 20$ мкг/мл
- $R_5=OMe$ и $R_6=H$	$MIC \leq 10$ мкг/мл
- $R_5=H$ и $R_6=OMe$	$MIC \leq 10$ мкг/мл

* R' и R'' совместно представляют собой o - и p -диметоксигруппу

- R ₅ =R ₆ =H	MIC≤10 мкг/мл
- R ₅ =F и R ₆ =H	MIC≤10 мкг/мл
- R ₅ =OMe и R ₆ =H	MIC≤10 мкг/мл

5 Также можно указать конкретные соединения, соответствующие формуле (I-4-a), как определено выше, в которой:

- R ₅ =CF ₃ и R ₆ =H	MIC≤20 мкг/мл
- R ₅ =H и R ₆ =CF ₃	MIC≤20 мкг/мл

10

Также можно указать конкретные соединения, соответствующие формуле (I-5-a), как определено выше (с R'=H), в которой:

- R ₅ =CF ₃ и R ₆ =H	MIC≤20 мкг/мл
- R ₅ =H и R ₆ =CF ₃	MIC≤20 мкг/мл

15

Также можно указать конкретные соединения, соответствующие формуле (I-8-a), как определено выше (с X=HCl), в которой R₅=CF₃ и R₆=H, MIC которых составляет менее чем или равна 10 мкг/мл.

20

В - Соединения с активностью в отношении ингибирования насоса NorA

Соединение	MIC (мкг/мл) соединения в присутствии ципрофлоксацина при 8 мкг/мл (с/2)	MIC (мкг/мл) соединения в присутствии ципрофлоксацина при 4 мкг/мл (с/4)
(1)	не определено	1
(5)	не определено	2
(6)	2	4
(7)	<2	2
(8)	8	8
(10)	не определено	8
(11)	не определено	16
(12)	не определено	4
(20)	<3	3
(20 bis)	1	1
(23)	4	8
(24)	4	8
(31)	не определено	16
(36)	не определено	8
(37)	>8	>8
(38)	>8	16
(40)	>8	16
(46)	не определено	8
(47)	не определено	32
(48)	не определено	2
(50)	не определено	8

ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ

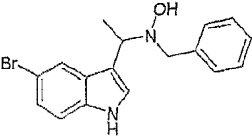
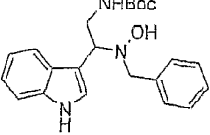
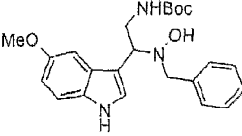
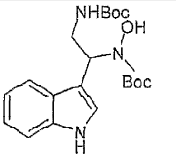
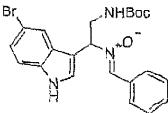
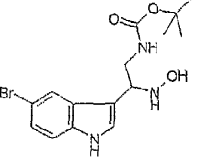
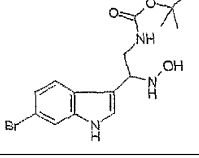
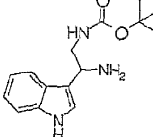
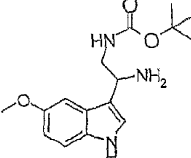
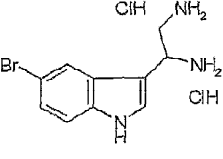
45

В рамках оценки антибиотической или ингибирующей активности в отношении эффлюксного насоса цитотоксичность должна быть минимальной. Фактически, ввиду перспективы медикаментозного лечения людей и животных, вводимое вещество должно быть селективно для прокариотических клеток.

50

Ниже описаны результаты анализа цитотоксичности in vitro, измеряемые при концентрации 10⁻⁵ М. Цитотоксичность измеряли на 5 клеточных линиях - KB (карцинома полости рта человека), MCF7 (карцинома молочной железы) и MCF7R (устойчивый штамм), Vero (почки обезьяны) и HCT116 (опухоль толстого кишечника)

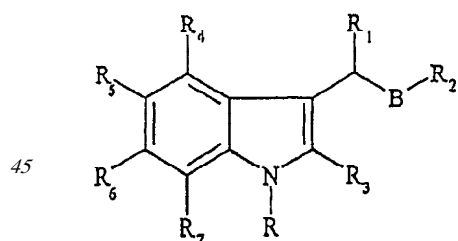
человека).

5		Соединения	Антибактериальная активность (AA) и/или Ингибирующая активность в отношении NorA (+ ципрофлоксацин) (с/2 и с/4) (мкг/мл)	Средняя цитотоксичность (% ингибирования)
	(1)		c/4=1	клетки KB: 50% клетки Vero: 36% клетки HCT116: 28%
10	(6)		c/2=2 c/4=4	клетки KB: 33,7% клетки MCF7: 13,1% клетки MCF7R: 16% клетки Vero: 27% клетки HCT116: 29%
15	(7)		c/2<2 c/4=2	клетки KB: 15,6% клетки MCF7: 9,7% клетки MCF7R: 10,1% клетки Vero: 8% клетки HCT116: 10%
20	(11)		c/4=16	клетки KB: 14% клетки Vero: 15% клетки HCT116: 22%
25	(20bis)		c/2=1 c/4=1	клетки KB: 38,3% клетки MCF7: 23,3% клетки MCF7R: 38,1%
30	(21)		AA=50	клетки KB: 0% клетки Vero: 11% клетки HCT116: 28%
35	(22)		AA=50	клетки KB: 0% клетки Vero: 22% клетки HCT116: 37%
40	(23)		c/4=8	клетки KB: 2% клетки Vero: 11% клетки HCT116: 5%
45	(24)		c/4=8	клетки KB: 2% клетки Vero: 12% клетки HCT116: 13%
50	(27)		AA=25	клетки KB: 0% клетки Vero: 14% клетки HCT116: 26%

5	(31)		c/4=16	клетки KB: 41% клетки Vero: 27%
10	(32)		AA=3	клетки KB: 23% клетки Vero: 20%
15	(33)		AA=6	клетки KB: 14% клетки Vero: 31% клетки HCT116: 37%
20	(38)		c/4=16	клетки KB: 0% клетки Vero: 5% клетки HCT116: 15%
25	(40)		c/4=16	клетки KB: 13% клетки Vero: 32% клетки HCT116: 46%
30	(46)		c/4=8	клетки KB: 31% клетки Vero: 0% клетки HCT116: 39%
35	(50)		c/4=8	клетки Vero: 42%

Формула изобретения

1. Применение, по меньшей мере, одного соединения формулы (I) ниже:



в которой:

- R представляет собой группу, выбранную из одной из следующих групп;
- атом водорода;
- алкильная группа, содержащая от 1 до 7 атомов углерода, при необходимости замещенных галогеном (конкретно - хлором или бромом), такая как 2-хлорэтильная группа (-CH₂CH₂Cl);

- R_3 представляет собой атом водорода или атом галогена, конкретно - Br, Cl, F или I;

- R_4 , R_5 , R_6 и R_7 независимо друг от друга представляют собой группу, выбранную из одной из следующих групп:

- атом водорода;

- алкильная группа, содержащая от 1 до 4 атомов углерода, конкретно - метильная группа;

- трифторметильная группа;

- алкоксильная группа, содержащая от 1 до 7 атомов углерода, конкретно - метоксильная группа или бензилоксильная группа;

- трифторметоксильная группа;

- атом галогена, конкретно - Br, Cl, F или I;

- аминогруппа NH_2 ;

- N-алкиламиногруппа NHR_a , где R_a представляет собой алкильную группу, содержащую от 1 до 4 атомов углерода;

- N,N-диалкиламиногруппа NR_aR_b , конкретно - N,N-диметиламиногруппа, где R_a и R_b представляют собой алкильную группу, содержащую от 1 до 4 атомов углерода;

- R_1 представляет собой группу, выбранную из одной из следующих групп:

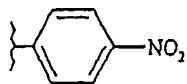
- атом водорода,

- алкильная группа, содержащая от 1 до 6 атомов углерода, конкретно - метильная, этильная или изобутильная группа;

- группа - $(CH_2)_mNH-GP$, где m представляет собой 1 или 2, и GP представляет собой группу, конкретно выбранную из следующих групп: Boc, Cbz;

- группа $-(CH_2)_mNH_2$ или $-(CH_2)_mNH_2.X$, где X конкретно представляет собой HCl, m является таким, как определено выше;

- арильная группа, содержащая от 6 до 10 атомов углерода, необязательно замещенных NO_2 или метоксильной группой, и конкретно представляющая собой п-нитрофенильную группу



- R_2 представляет собой группу, выбранную из одной из следующих групп:

- атом водорода;

- OH-группа;

- группа $COCH_2ONH-GP$, $COCH_2ONH_2$ или $COCH_2ONH_2Y$, где GP представляет собой одну из следующих групп: Boc, Fmoc и Y представляет собой HCl;

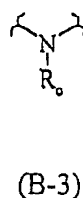
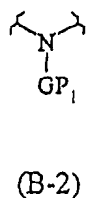
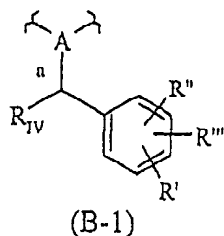
- ацильная группа, содержащая от 1 до 10 атомов углерода, конкретно - ацетильная, трифторацетильная или бензоильная группа;

- алкоксильная группа OR_c , где R_c представляет собой алкильную группу, содержащую от 1 до 10 атомов углерода, конкретно - метильная группа, или

бензильная группа;

- ацилоксильная группа $OCOR_c$, R_c является таким, как определено выше;

- B представляет собой группу, выбранную из одной из следующих групп:



где

- а представляет собой одинарную связь или двойную связь;

- А представляет собой N или N⁺;

где

- а представляет собой одинарную связь, когда А представляет собой N;

- а представляет собой двойную связь, когда А представляет собой N⁺ и R₂

представляет собой O⁻;

- R', R'' и R''' независимо друг от друга представляют собой группу, выбранную из одной из следующих групп:

- атом водорода;

- алкоксильная группа, содержащая от 1 до 4 атомов углерода, конкретно - о-метоксил, м-метоксил и п-метоксил;

группы R' и R'' представляют собой предпочтительно совместно одну из следующих групп: о,п-диметоксил (2,4-диметоксил); ди-м-диметоксил (3,5-диметоксил); м,п-диметоксил (3,4-диметоксил), тогда R''' представляет собой атом водорода;

- R_{IV} представляет собой

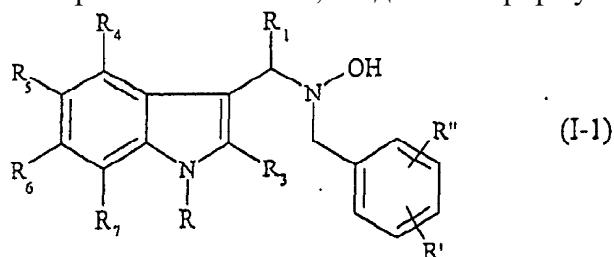
- атом водорода,

- GP₁ представляет собой группу Вос;

- R_c представляет собой атом водорода или алкильную группу, содержащую от 1 до 4 атомов углерода, конкретно - метильную или трет-бутильную группу;

где указанные соединения формулы (I) способны находиться в форме солей физиологически приемлемых кислот, таких как гидрохлориды для получения лекарственного средства, обладающего или антибактериальной активностью, или ингибирующей активностью в отношении эффлюксного насоса.

2. Применение по п.1, соединения формулы (I-1):



где R, R₁, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R' и R'' являются такими, как определено в п.1, где указанное соединение формулы (I-1) конкретно отличается тем, что:

- R, R₃, R₄ и R₇ представляют собой атом водорода;

- R₅ представляет собой атом водорода, метоксильную группу, атом брома или атом хлора;

- R₆ представляет собой атом водорода или атом брома;

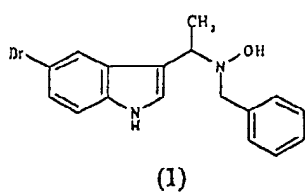
- R₁ представляет собой метил, изобутил, п-нитрофенил или группу CH₂NHВос;

- R' и R'' независимо друг от друга представляют собой атом водорода или метоксильную группу или R' и R'' совместно представляют собой о,п-диметоксильную

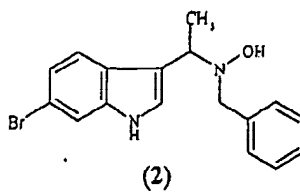
группу или ди-м-метоксильную группу,

и предпочтительно отличается тем, что оно предпочтительно соответствует одной из следующих формул:

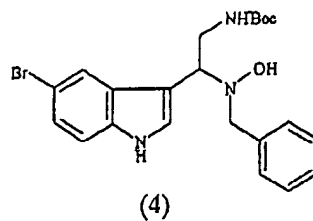
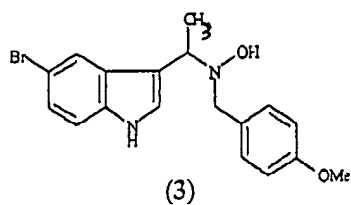
5



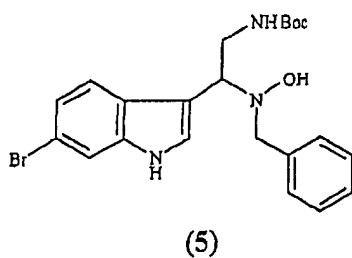
10



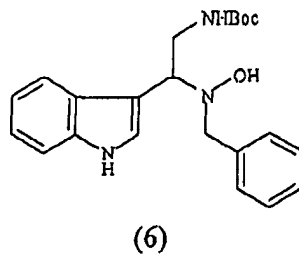
15



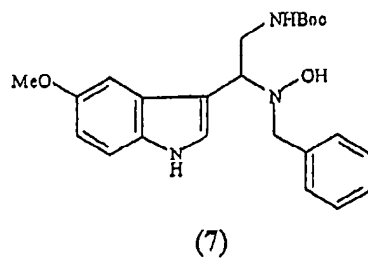
20



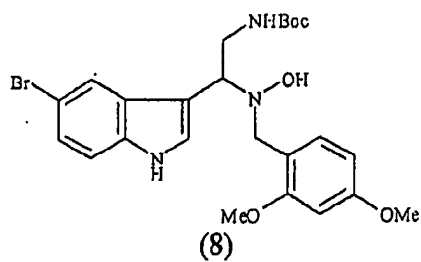
25



30



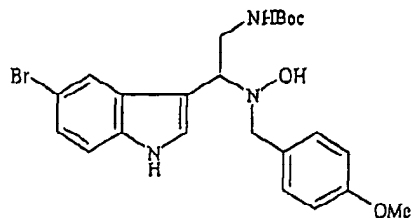
35



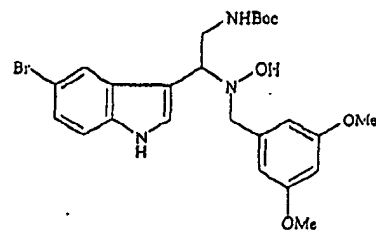
40

45

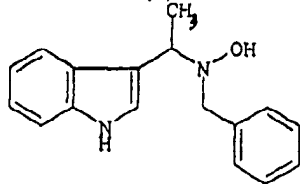
50



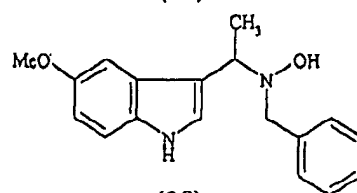
(9)



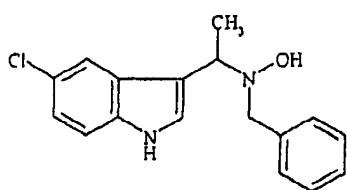
(10)



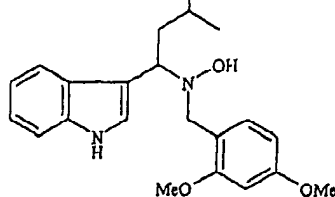
(37)



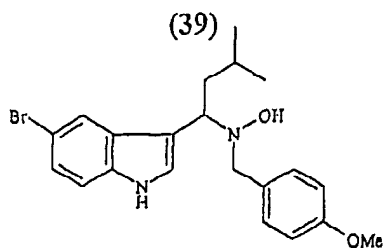
(38)



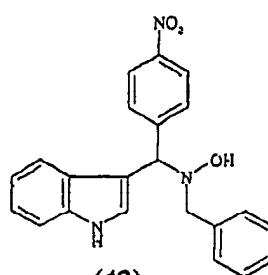
(39)



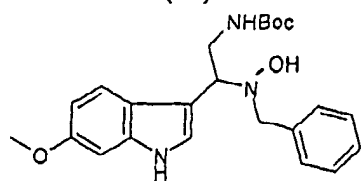
(40)



(41)

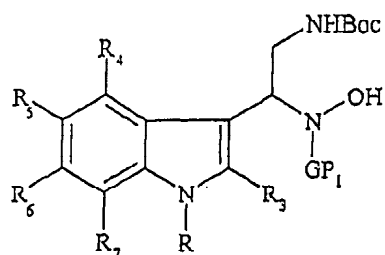


(42)



(50)

3. Применение по п.1, соединения формулы (1-2-bis)



(I-2-bis)

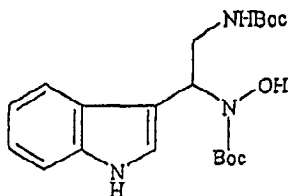
где R, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ и GP₁ являются такими, как определено в п.1, GP₁ конкретно представляет собой Boc,

где указанное соединение формулы (I-2-bis) конкретно отличается тем, что:

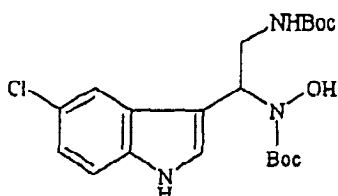
- R, R₃, R₄ и R₇ представляют собой атом водорода;
- R₅ представляет собой атом водорода, атом брома или атом хлора;
- R₆ представляет собой атом водорода или атом брома,

и предпочтительно отличается тем, что оно предпочтительно соответствует одной

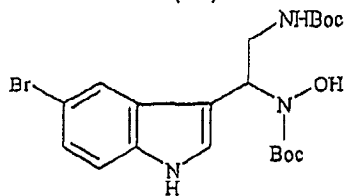
из следующих формул:



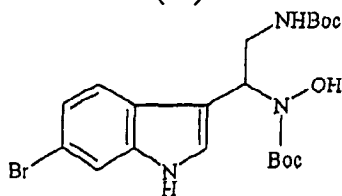
(11)



(12)

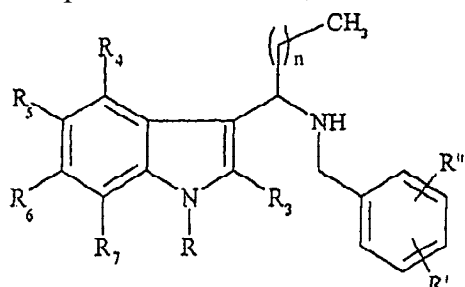


(13)



(14)

4. Применение по п.1, соединения формулы (I-3):



(I-3)

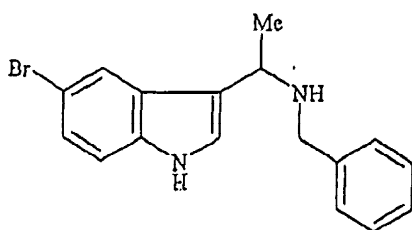
в которой:

- n представляет собой 0, 1 или 2,
- R, R₃, R₄, R₅, R₆ и R₇ являются такими, как определено в п.1;
- R' и R'' являются такими, как определено в п.1,

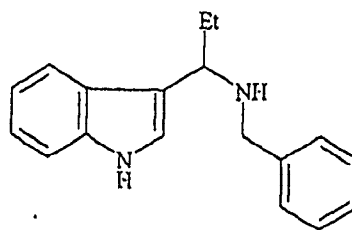
и в которой предпочтительно:

- R' и R'' представляют собой атом водорода;
- R, R₃, R₄ и R₇ представляют собой атом водорода;
- R₅ представляет собой атом водорода или атом брома;
- R₆ представляет собой атом водорода или атом брома,

где указанное соединение формулы (I-3) предпочтительно соответствует одной из следующих формул:

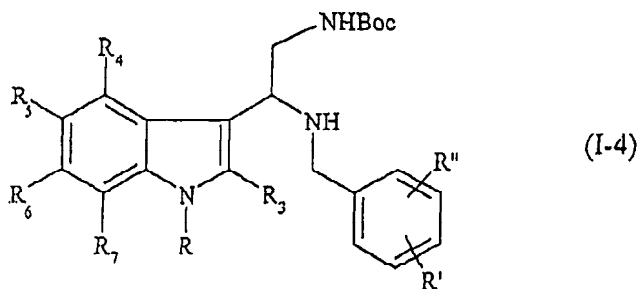


(15)



(16)

5. Применение по п.1, соединения формулы (I-4):



в которой:

10 - R, R₃, R₄, R₅, R₆ и R₇ являются такими, как определено в п.1;

- R' и R'' являются такими, как определено в п.1,

и в которой предпочтительно:

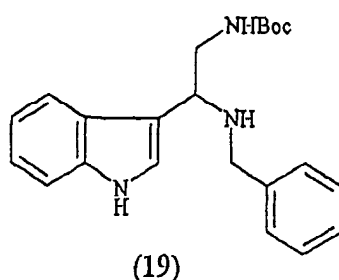
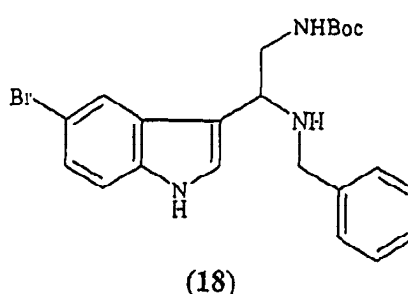
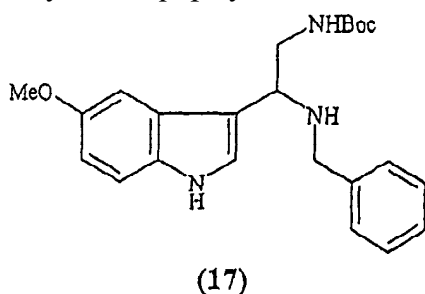
- R' и R'' представляют собой атом водорода;

15 - R, R₃, R₄ и R₇ представляют собой атом водорода;

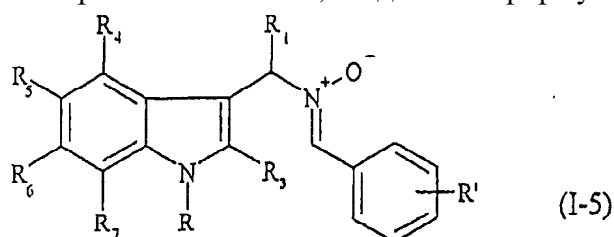
- R₅ представляет собой атом водорода, метоксильную группу или атом брома;

- R₆ представляет собой атом водорода или атом брома,

где указанное соединение формулы (I-4) предпочтительно соответствует одной из следующих формул:



6. Применение по п.1, соединения формулы (I-5)



45 где R, R₁, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ и R' являются такими, как определено в п.1, где указанное соединение формулы (I-5) конкретно отличается тем, что:

R' представляет собой атом водорода или п-метоксильную группу;

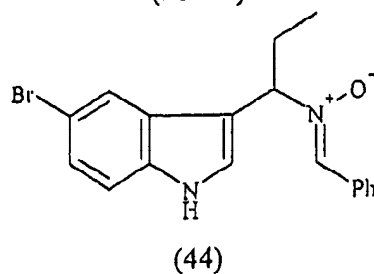
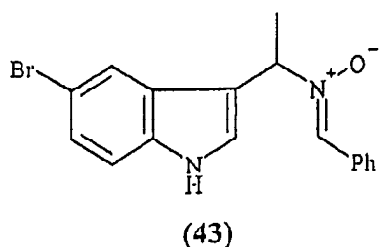
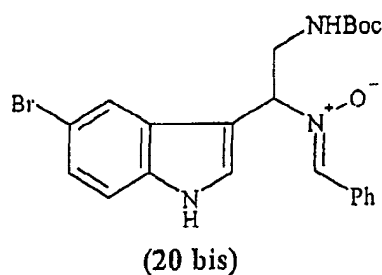
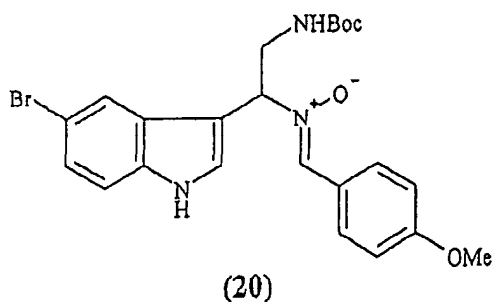
- R, R₃, R₄ и R₇ представляют собой атом водорода;

50 - R₁ представляет собой группу CH₂NHBoc, метильную, этильную или изобутильную группу;

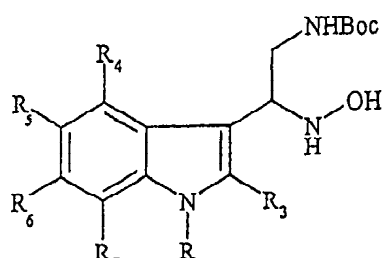
- R₅ представляет собой атом водорода или атом брома;

- R₆ представляет собой атом водорода или атом брома,

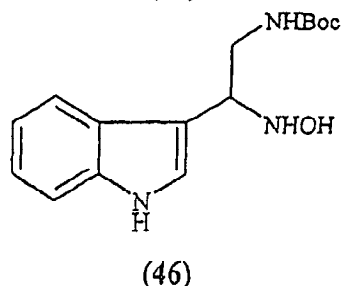
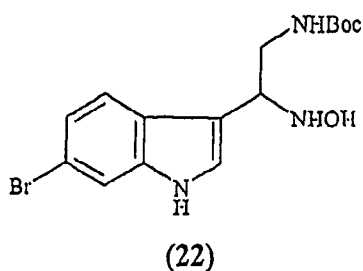
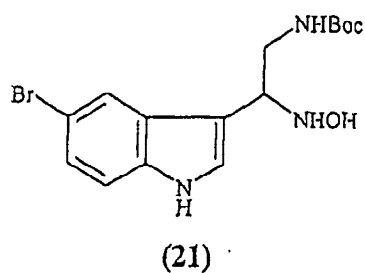
и тем, что оно предпочтительно соответствует одной из следующих формул:



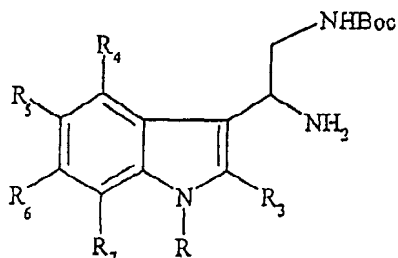
7. Применение по п.1, соединения формулы (I-6)



где R, R₃, R₄, R₅, R₆ и R₇ являются такими, как определено в п.1,
 где указанные соединения формулы (I-6) при необходимости способны находиться
 в форме физиологически приемлемых солей, таких как гидрохлориды,
 и отличаются тем, что конкретно:
 - R, R₃, R₄ и R₇ представляют собой атом водорода;
 - R₅ представляет собой атом водорода или атом брома;
 - R₆ представляет собой атом водорода или атом брома,
 где указанные соединения формулы (I-6) предпочтительно соответствуют одной из
 следующих формул:



8. Применение по п.1, соединения формулы (I-7):

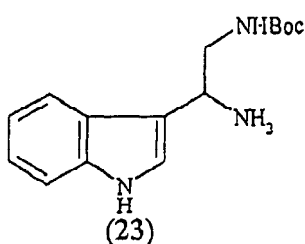


(I-7)

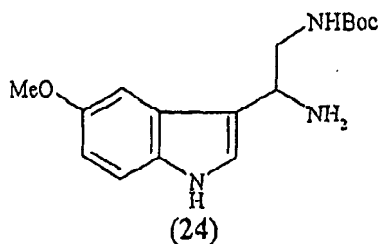
где R, R₃, R₄, R₅, R₆ и R₇ являются такими, как определено в п.1,
 где указанные соединения формулы (I-7) при необходимости способны находиться
 в форме физиологически приемлемых солей, таких как гидрохлориды,
 где указанные соединения формулы (I-7) отличаются тем, что конкретно:

- R, R₃, R₄ и R₇ представляют собой атом водорода;
- R₅ представляет собой атом водорода, метоксильную группу или атом брома;
- R₆ представляет собой атом водорода, метоксильную группу или атом брома,

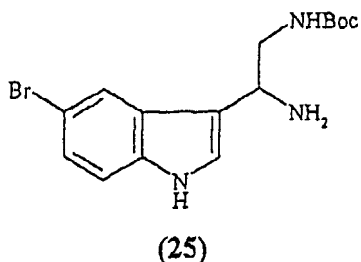
и тем, что они предпочтительно соответствуют одной из следующих формул:



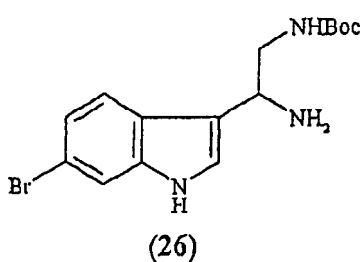
(23)



(24)

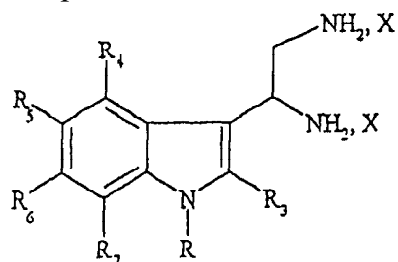


(25)



(26)

9. Применение по п.1, соединения формулы (I-8):



(I-8)

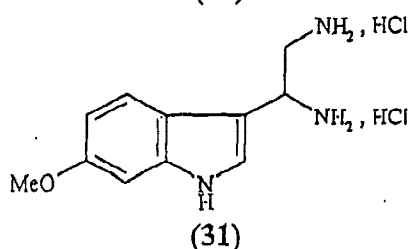
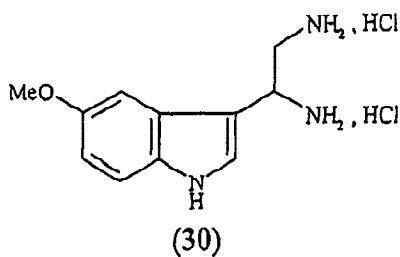
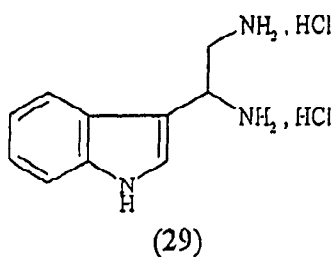
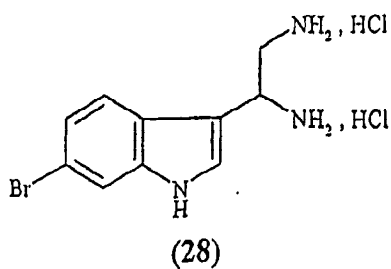
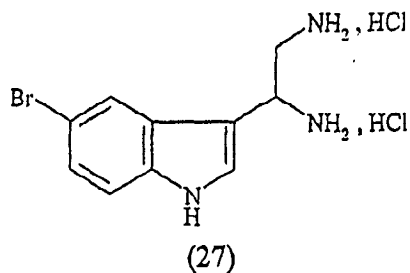
в которой:

- R, R₃, R₄, R₅, R₆ и R₇ являются такими, как определено в п.1; и
- X представляет собой HCl,

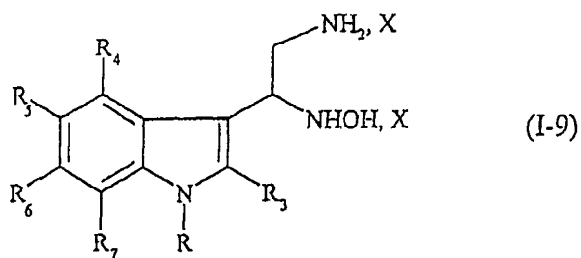
и в которой предпочтительно:

- R, R₃, R₄ и R₇ представляют собой атом водорода;
- R₅ представляет собой атом водорода, метоксильную группу или атом брома;
- R₆ представляет собой атом водорода, метоксильную группу или атом брома;
- X представляет собой HCl,

где указанное соединение формулы (I-8) предпочтительно соответствует одной из
 следующих формул:



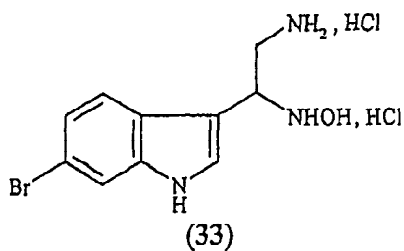
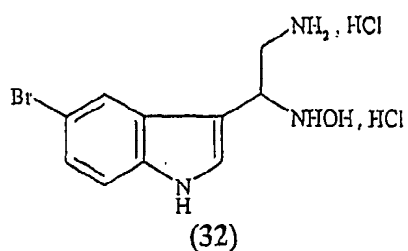
25 10. Применение по п.1, соединения формулы (I-9):



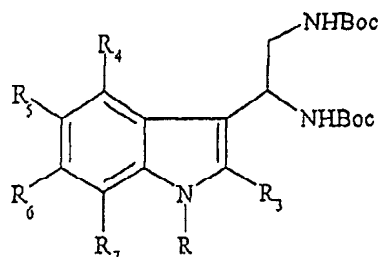
в которой:

- 35
- R, R₃, R₄, R₅, R₆ и R₇ являются такими, как определено в п.1; и
 - X представляет собой HCl, и в которой предпочтительно:
 - R, R₃, R₄ и R₇ представляют собой атом водорода;
 - R₅ представляет собой атом водорода или атом брома;
 - R₆ представляет собой атом водорода или атом брома;
 - 40 - X представляет собой HCl,

где указанное соединение формулы (I-9) предпочтительно соответствует одной из следующих формул:



11. Применение по п.1, соединения формулы (I-10):

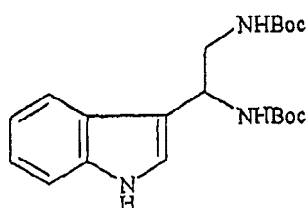


(I-10)

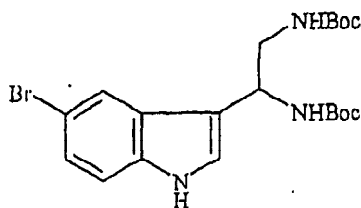
где R, R₃, R₄, R₅, R₆ и R₇ являются такими, как определено в п.1,

где указанное соединение формулы (I-10) отличается тем, что предпочтительно:

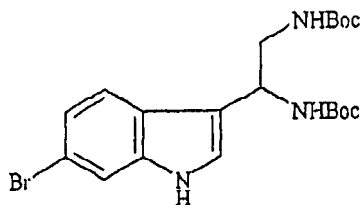
- R, R₃, R₄ и R₇ представляют собой атом водорода;
 - R₅ представляет собой атом водорода, атом брома или метоксильную группу;
 - R₆ представляет собой атом водорода, атом брома или метоксильную группу,
- и предпочтительно тем, что оно соответствует одной из следующих формул:



(34)

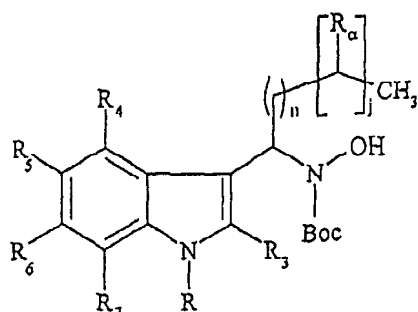


(35)



(36)

12. Применение по п.1, соединения формулы (I-11):



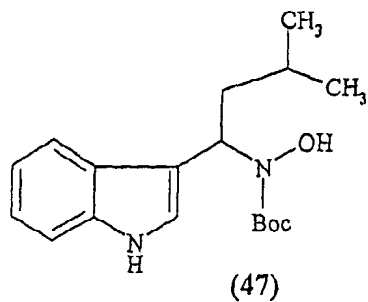
(I-11)

в которой:

- n представляет собой 0, 1 или 2;
- j представляет собой 0 или 1;
- R, R₃, R₄, R₅, R₆ и R₇ являются такими, как определено в п.1;
- R₆ представляет собой атом водорода или метильную или этильную группу;

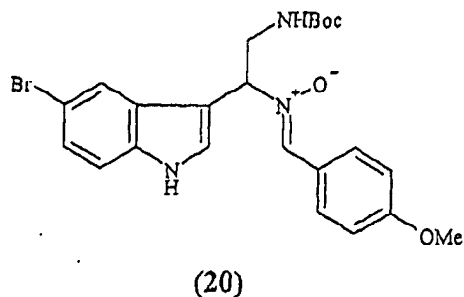
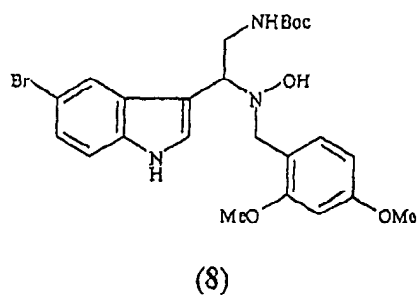
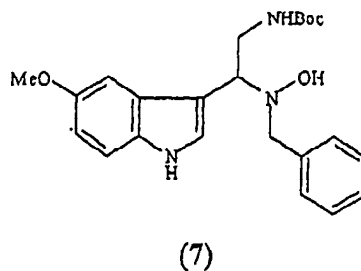
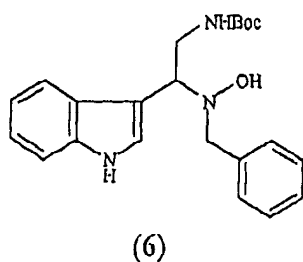
где указанное соединение формулы (I-11) отличается тем, что предпочтительно R, R₃, R₄ и R₇ представляют собой атом водорода;

и предпочтительно тем, что оно предпочтительно соответствует следующей формуле:

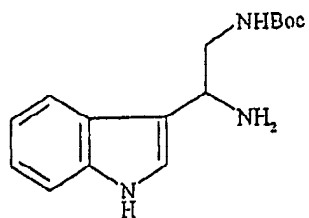


10 13. Применение по любому из пп.1-12, по меньшей мере, одного соединения формулы (I) по любому из пп.1-12 в сочетании с антибиотиком, конкретно из семейства фторхинолонов, такого как ципрофлоксацин, для получения лекарственного средства, обладающего или антибактериальной активностью, или ингибирующей активностью в отношении эффлюксного насоса, где указанное

15 соединение выбрано из одного из следующих соединений:

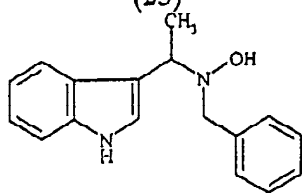


5



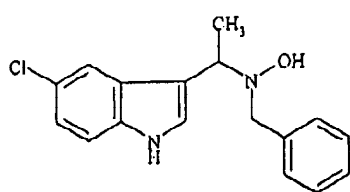
(23)

10



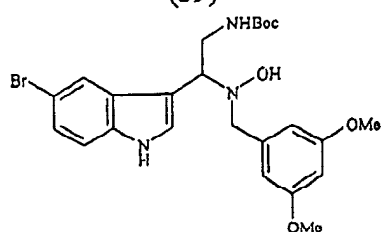
(37)

15



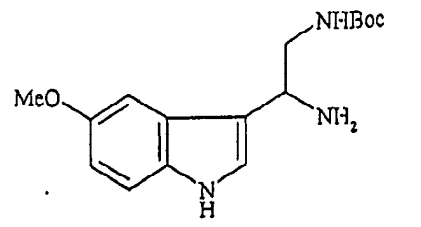
(39)

20

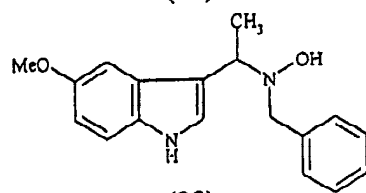


(10)

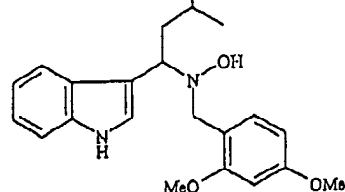
25



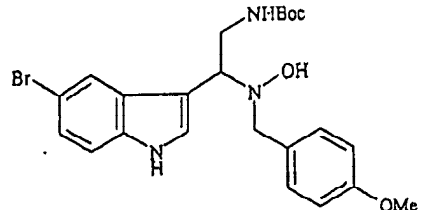
(24)



(38)

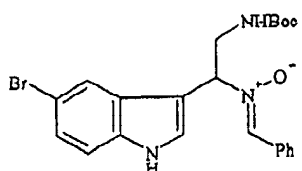


(40)



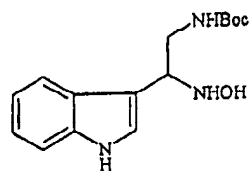
(9)

30



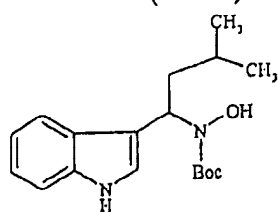
(20 bis)

35

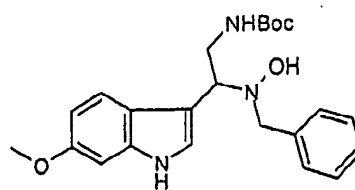


(46)

40

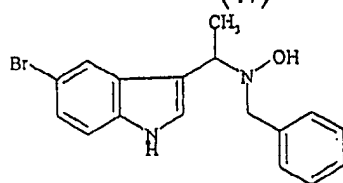


(47)

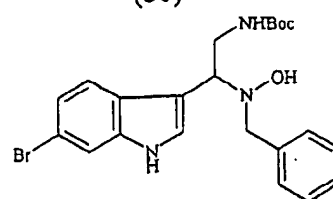


(50)

45

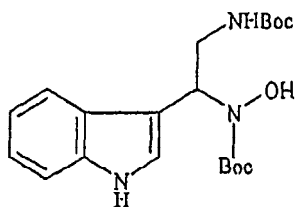


(1)

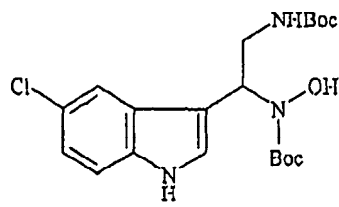


(5)

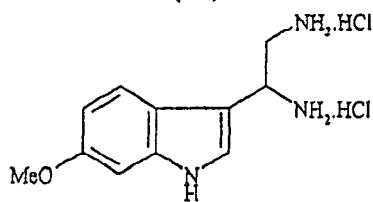
50



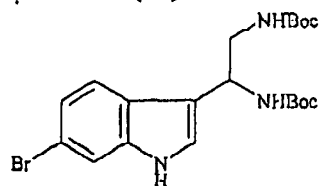
(11)



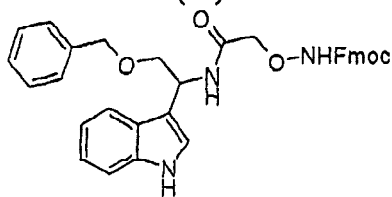
(12)



(31)



(36)



(48)

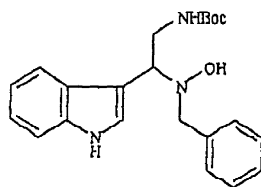
14. Фармацевтическая композиция, обладающая или антибактериальной активностью, или ингибирующей активностью в отношении эффлюксного насоса, содержащая в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем:

- по меньшей мере, одно соединение формулы (I) как определено в любом из пп.1-12, и

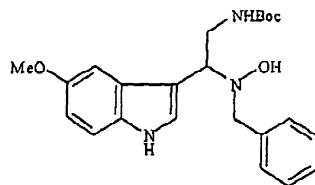
- по меньшей мере, одно антибиотическое соединение, конкретно - семейства фторхинолонов, такое как ципрофлоксацин, причем указанная фармацевтическая композиция обладает или антибактериальной активностью, или ингибирующей активностью в отношении эффлюксного насоса,

где указанное соединение формулы (I) предпочтительно выбрано из одного из следующих соединений:

5

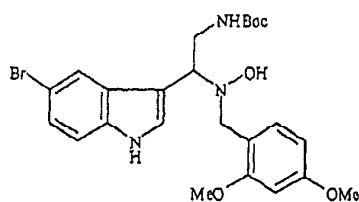


(6)

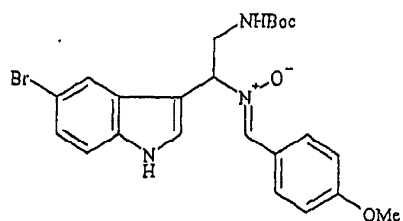


(7)

10



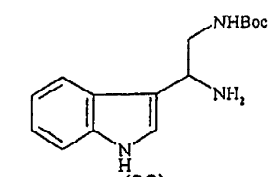
(8)



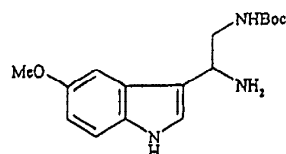
(20)

15

20

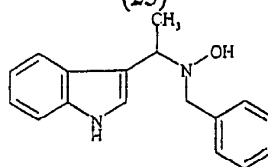


(23)

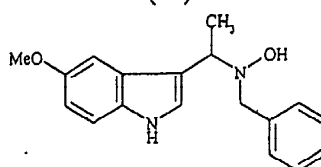


(24)

25

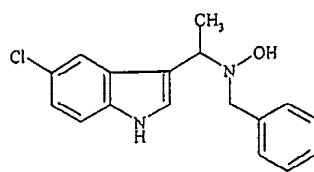


(37)

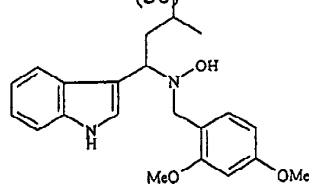


(38)

30

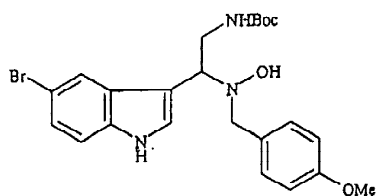


(39)

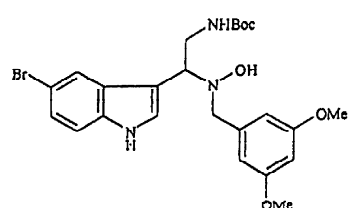


(40)

35



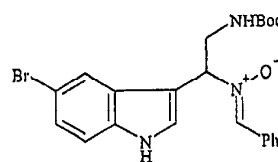
(9)



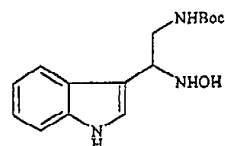
(10)

40

45

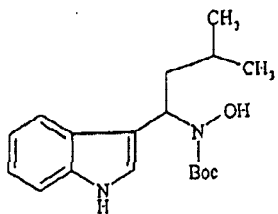


(20 bis)

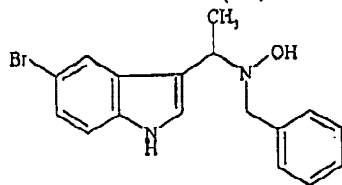


(46)

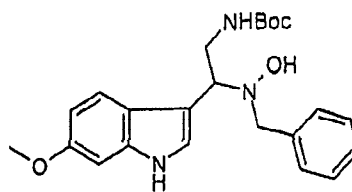
50



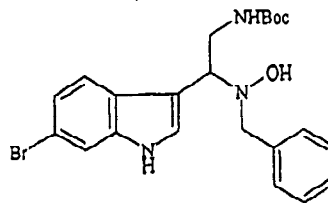
(47)



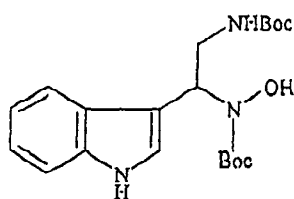
(1)



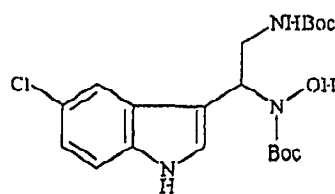
(50)



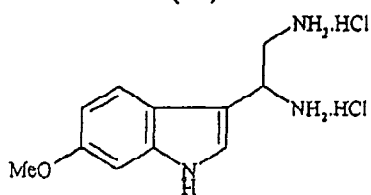
(5)



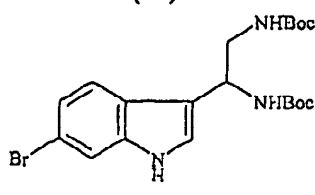
(11)



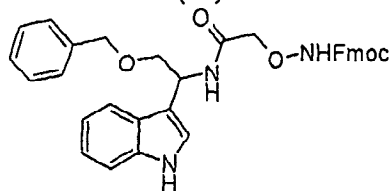
(12)



(31)

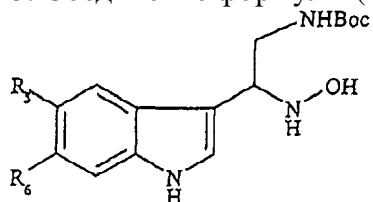


(36)



(48)

15. Соединение формулы (I-6-a):



(I-6-a)

в которой R_5 и R_6 независимо друг от друга представляют собой группу, выбранную из одной из следующих групп:

- атом водорода;
- алкильная группа, содержащая от 1 до 4 атомов углерода, конкретно
- метильная группа;
- трифторметильная группа;
- трифторметоксильная группа;
- алкоксильная группа, содержащая от 1 до 7 атомов углерода, конкретно -

метоксильная группа;

- атом галогена, конкретно - Br, Cl, F или I;

- аминогруппа NH_2 ;

- N-алкиламиногруппа NHR_a , где R_a представляет собой алкильную группу, содержащую от 1 до 4 атомов углерода;

- N,N-диалкиламиногруппа NR_aR_b , где R_a и R_b представляют собой алкильную группу, содержащую от 1 до 4 атомов углерода;

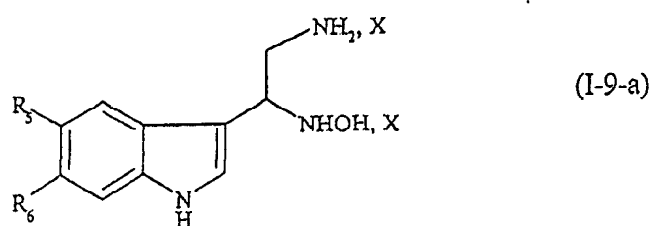
где указанные соединения формулы (I-6-a) способны находиться в форме солей физиологически приемлемых кислот, таких как гидрохлориды,

где указанные соединения формулы (I-6-a) предпочтительно отличаются тем, что:

- R_5 представляет собой атом водорода или атом брома;

- R_6 представляет собой атом водорода или атом брома.

16. Соединение формулы (I-9-a):



в которой:

- X представляет собой HCl;

- R_5 и R_6 независимо друг от друга представляют собой группу, выбранную из одной из следующих групп:

- атом водорода;

- алкильная группа, содержащая от 1 до 4 атомов углерода, конкретно - метильная группа;

- трифторметильная группа;

- трифторметоксильная группа;

- алкоксильная группа, содержащая от 1 до 7 атомов углерода, конкретно - метоксильная группа;

- атом галогена, конкретно - Br, Cl, F или I;

- аминогруппа NH_2 ;

- N-алкиламиногруппа NHR_a , где R_a представляет собой алкильную группу, содержащую от 1 до 4 атомов углерода;

- N,N-диалкиламиногруппа NR_aR_b , где R_a и R_b представляют собой алкильную группу, содержащую от 1 до 4 атомов углерода;

где указанные соединения формулы (I-9-a) способны находиться в форме оптических изомеров, в форме солей физиологически приемлемых кислот, таких как гидрохлориды,

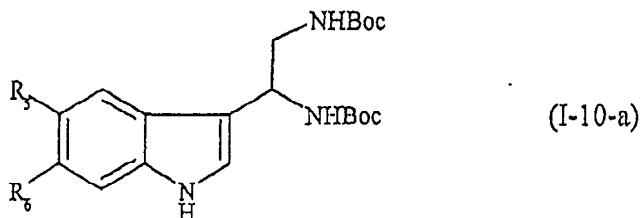
где указанные соединения формулы (I-9-a) предпочтительно отличаются тем, что:

- X представляет собой HCl,

- R_5 представляет собой атом водорода или атом брома;

- R_6 представляет собой атом водорода или атом брома.

17. Соединение формулы (I-10-a):



в которой R_5 и R_6 независимо друг от друга представляют собой группу, выбранную из одной из следующих групп:

- 10
- атом водорода;
 - алкильная группа, содержащая от 1 до 4 атомов углерода, конкретно - метильная группа;
 - трифторметильная группа;
 - трифторметоксильная группа;

15

 - алкоксильная группа, содержащая от 1 до 7 атомов углерода, конкретно - метоксильная группа или бензилоксильная группа;
 - атом галогена, конкретно - Br, Cl, F или I;
 - аминогруппа NH_2 ;

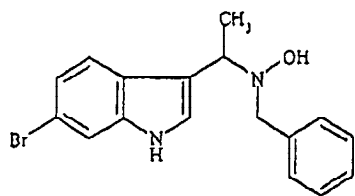
20

 - N-алкиламиногруппа NHR_a , где R_a представляет собой алкильную группу, содержащую от 1 до 4 атомов углерода;
 - N,N-диалкиламиногруппа NR_aR_b , где R_a и R_b представляют собой алкильную группу, содержащую от 1 до 4 атомов углерода;

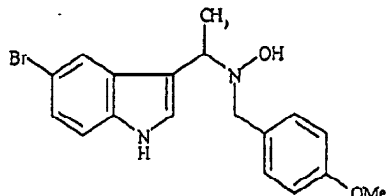
25

 - где указанные соединения формулы (I-10-a) предпочтительно отличаются тем, что:
 - R_5 представляет собой атом водорода или атом брома;
 - R_6 представляет собой атом водорода или атом брома.

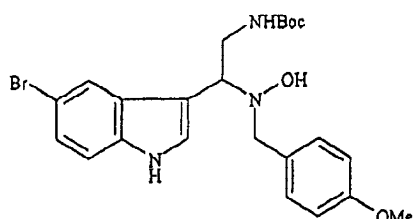
18. Соединения, соответствующие одной из следующих формул:



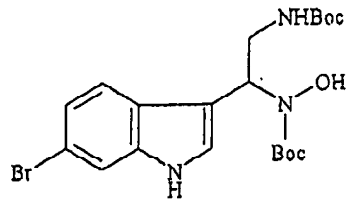
(2)



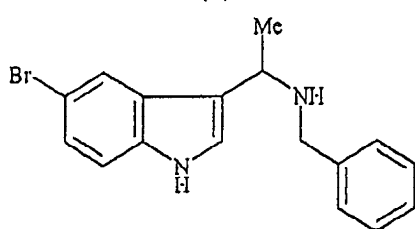
(3)



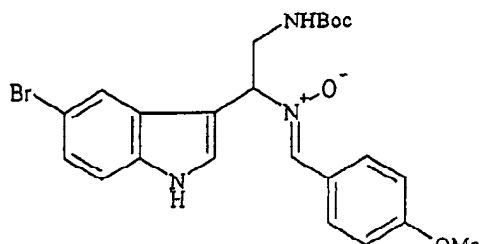
(9)



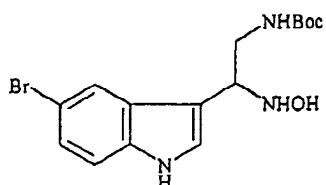
(14)



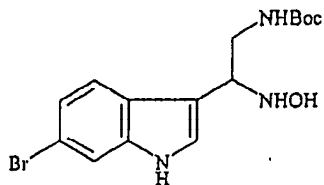
(15)



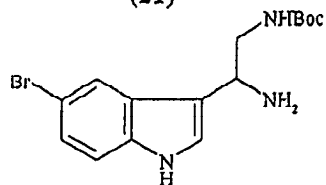
(20)



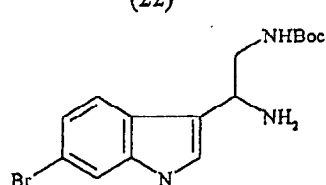
(21)



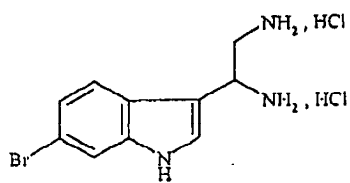
(22)



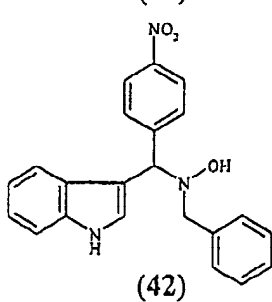
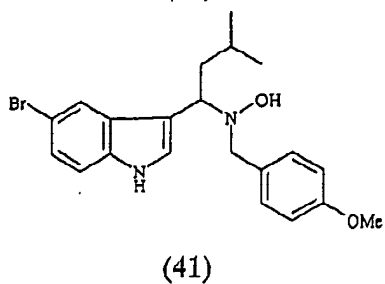
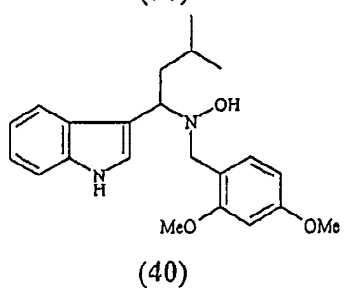
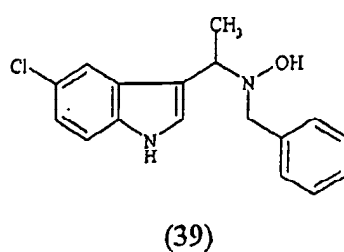
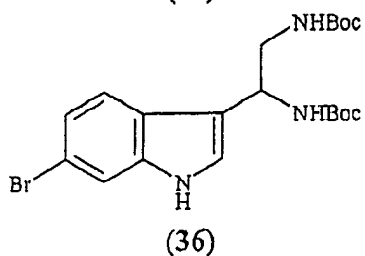
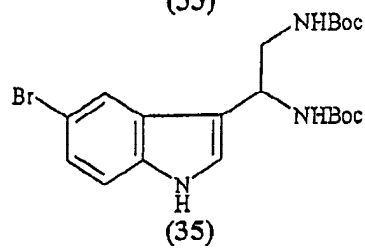
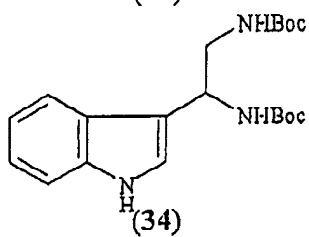
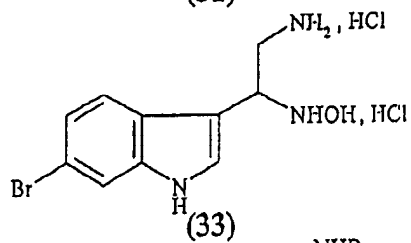
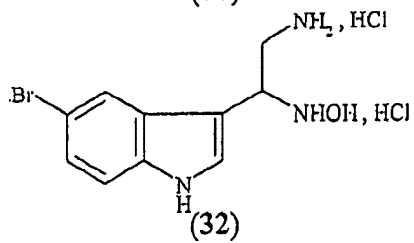
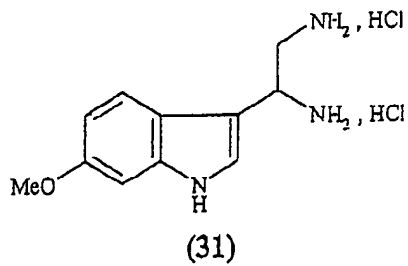
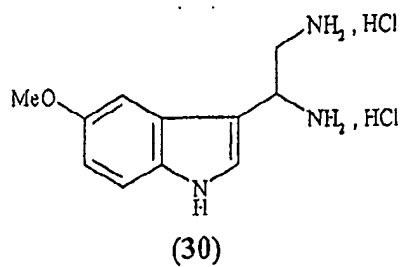
(25)

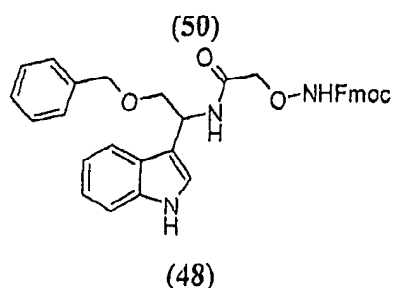
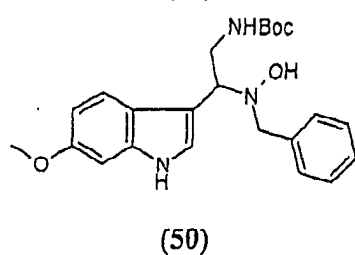
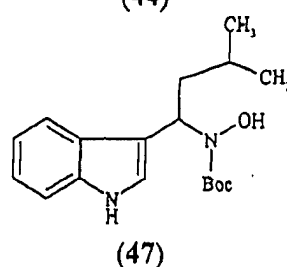
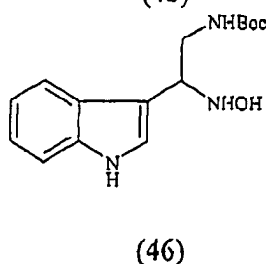
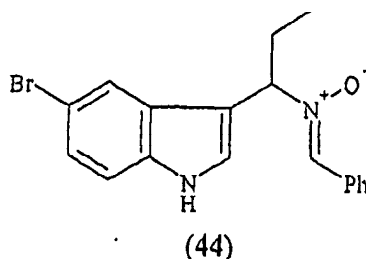
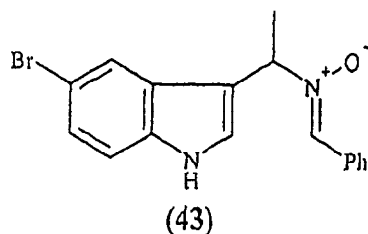


(26)



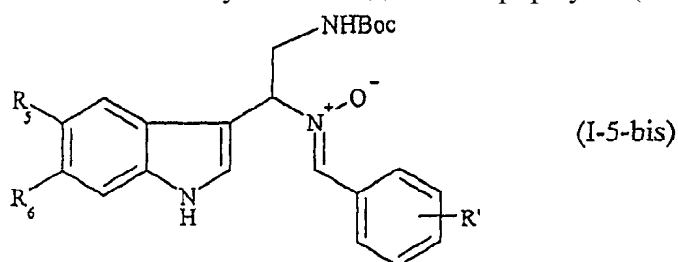
(28)





19. Фармацевтическая композиция, обладающая или антибактериальной активностью, или ингибирующей активностью в отношении эффлюксного насоса, содержащая соединение по любому из пп.15 до 18, в сочетании с фармацевтически приемлемым наполнителем.

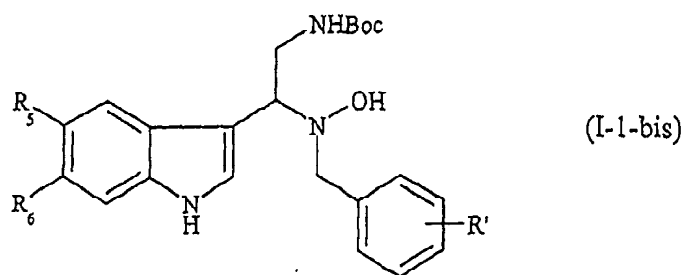
20. Способ получения соединения формулы (I-5-bis):



в которой:

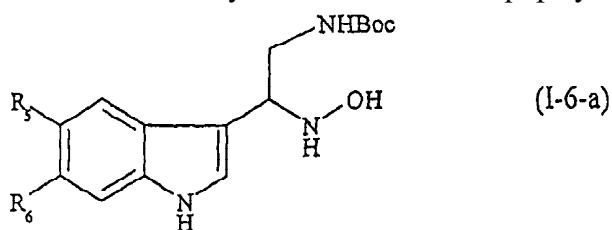
- R_5 и R_6 независимо друг от друга представляют собой группу, выбранную из одной из следующих групп:
- атом водорода;
- алкильная группа, содержащая от 1 до 4 атомов углерода, конкретно - метильная группа;
- трифторметильная группа;
- трифторметоксильная группа;
- алкоксильная группа, содержащая от 1 до 7 атомов углерода, конкретно - метоксильная группа или бензилоксильная группа;

- атом галогена, конкретно - Br, Cl, F или I;
 - аминогруппа NH_2 ;
 - N-алкиламиногруппа NHR_a , где R_a представляет собой алкильную группу, содержащую от 1 до 4 атомов углерода;
 - N,N-диалкиламиногруппа NR_aR_b , где R_a и R_b представляют собой алкильную группу, содержащую от 1 до 4 атомов углерода;
 - R' представляет собой группу, выбранную из одной из следующих групп:
 - атом водорода;
 - OH-группа;
 - алкоксильная группа, содержащая от 1 до 4 атомов углерода, конкретно - о-метоксил, м-метоксил и п-метоксил;
 - группа NH_2 ;
 - N-алкиламиногруппа NHR_a , где R_a представляет собой алкильную группу, содержащую от 1 до 4 атомов углерода;
 - N,N-диалкиламиногруппа NR_aR_b , где R_a и R_b представляют собой алкильную группу, содержащую от 1 до 4 атомов углерода,
- где указанный способ отличается тем, что он включает стадию окисления предпочтительно MnO_2 в толуоле или АМСРВ в дихлорметане или жавелевой воде в смеси DCM/вода, предпочтительно MnO_2 в толуоле, предпочтительно при 100°C , соединения формулы (I-1-bis):



где R_a , R_b и R' являются такими, как определено выше.

21. Способ получения соединения формулы (I-6-a):



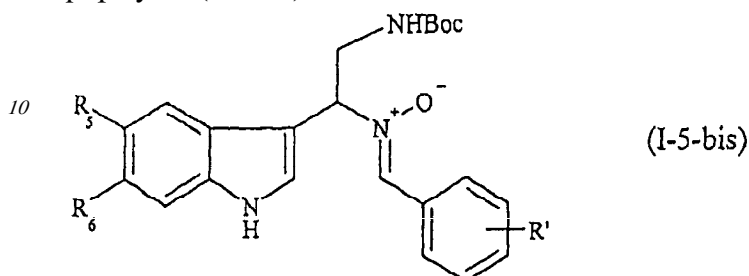
в которой R_5 и R_6 независимо друг от друга представляют собой группу, выбранную из одной из следующих групп:

- атом водорода;
- алкильная группа, содержащая от 1 до 4 атомов углерода конкретно - метильная группа;
- трифторметильная группа;
- трифторметоксильная группа;
- алкоксильная группа, содержащая от 1 до 7 атомов углерода, конкретно - метоксильная группа или бензилоксильная группа;
- атом галогена, конкретно - Br, Cl, F или I;
- аминогруппа NH_2 ;
- N-алкиламиногруппа NHR_a , где R_a представляет собой алкильную группу,

содержащую от 1 до 4 атомов углерода,

- N,N-диалкиламиногруппа NR_aR_b , где R_a и R_b представляют собой алкильную группу, содержащую от 1 до 4 атомов углерода,

включающий стадию обработки $\text{NH}_2\text{OH}/\text{HCl}$ (гидроксиламин гидрохлорид),
предпочтительно в метаноле при температуре окружающей среды, соединения
формулы (I-5-bis):



где R_5 и R_6 являются такими, как определено выше, и

R' представляет собой группу, выбранную из одной из следующих групп:

- атом водорода;
- OH-группа;

- алкоксильная группа, содержащая от 1 до 4 атомов углерода, конкретно - о-метоксил, м-метоксил и п-метоксил;

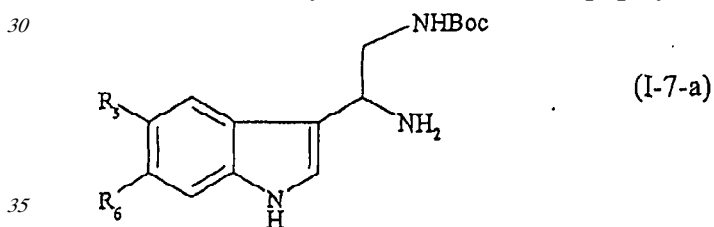
- группа NH_2 ;

- N-алкиламиногруппа NHR_a , где R_a представляет собой алкильную группу, содержащую от 1 до 4 атомов углерода;

- N,N-диалкиламиногруппа NR_aR_b , где R_a и R_b представляют собой алкильную группу, содержащую от 1 до 4 атомов углерода;

где соединение формулы (I-5-bis) получают способом получения по п.20.

22. Способ получения соединения формулы (I-7-a):



в которой R_5 и R_6 независимо друг от друга представляют собой группу, выбранную из одной из следующих групп:

- атом водорода;

- алкильная группа, содержащая от 1 до 4 атомов углерода конкретно - метильная группа;

- трифторметильная группа;

- трифторметоксильная группа;

- алкоксильная группа, содержащая от 1 до 7 атомов углерода, конкретно - метоксильная группа или бензилоксильная группа;

- атом галогена, конкретно - Br, Cl, F или I;

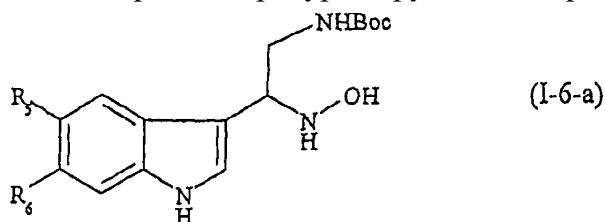
- аминогруппа NH_2 ;

- N-алкиламиногруппа NHR_a , где R_a представляет собой алкильную группу, содержащую от 1 до 4 атомов углерода;

- N,N-диалкиламиногруппа NR_aR_b , где R_a и R_b представляют собой алкильную группу, содержащую от 1 до 4 атомов углерода,

где указанный способ включает стадию обработки TiCl_3/HCl предпочтительно в

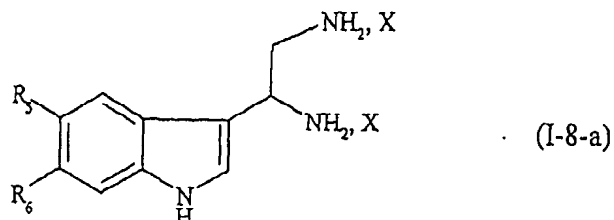
метаноле при температуре окружающей среды, соединения формулы (I-6-a):



где R_5 и R_6 являются такими, как определено выше,

где соединение формулы (I-6-a) получают способом получения по п.21.

23. Способ получения соединения формулы (I-8-a):



в которой R_5 и R_6 независимо друг от друга представляют собой группу, выбранную из одной из следующих групп:

- атом водорода;
- алкильная группа, содержащая от 1 до 4 атомов углерода конкретно - метильная группа;

- трифторметильная группа;

- трифторметоксильная группа;

- алкоксильная группа, содержащая от 1 до 7 атомов углерода, конкретно - метоксильная группа или бензилоксильная группа;

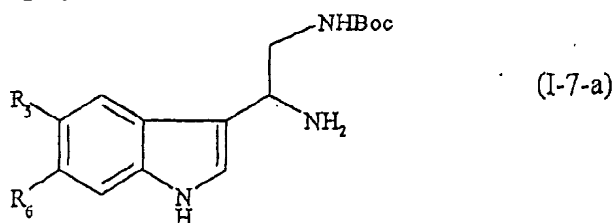
- атом галогена, конкретно - Br, Cl, F или I;

- аминогруппа NH_2 ;

- N-алкиламиногруппа NHR_a , где R_a представляет собой алкильную группу, содержащую от 1 до 4 атомов углерода;

- N,N-диалкиламиногруппа NR_aR_b , где R_a и R_b представляют собой алкильную группу, содержащую от 1 до 4 атомов углерода;

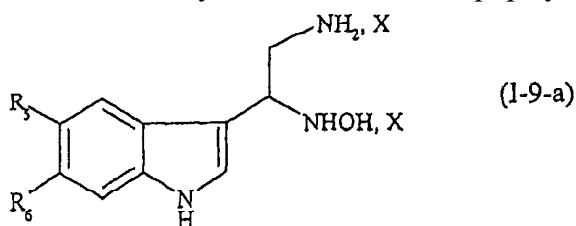
где указанный способ включает стадию обработки HCl в MeOH соединения формулы (I-7-a):



где R_5 и R_6 являются такими, как определено выше,

где соединение формулы (I-7-a) получают способом получения по п.22.

24. Способ получения соединения формулы (I-9-a)



в которой:

- X представляет собой HCl;

- R₅ и R₆ независимо друг от друга представляют собой группу, выбранную из одной из следующих групп:

- атом водорода;

- алкильная группа, содержащая от 1 до 4 атомов углерода конкретно - метильная группа;

- трифторметильная группа;

- трифторметоксильная группа;

- алкоксильная группа, содержащая от 1 до 7 атомов углерода, конкретно - метоксильная группа или бензилоксильная группа;

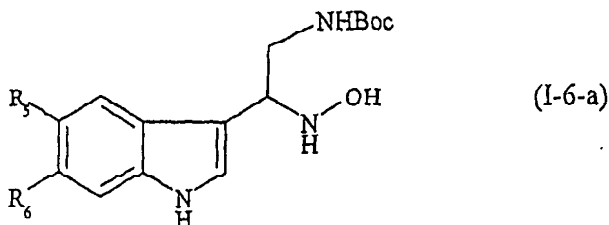
- атом галогена, конкретно - Br, Cl, F или I;

- аминогруппа NH₂;

- N-алкиламиногруппа NHR_a, где R_a представляет алкильную группу, содержащую от 1 до 4 атомов углерода;

- N,N-диалкиламиногруппа NR_aR_b, где R_a и R_b представляют собой алкильную группу, содержащую от 1 до 4 атомов углерода;

где указанный способ включает стадию обработки сухим HCl предпочтительно в метаноле при температуре окружающей среды, соединения формулы (I-6-a):



где R₅ и R₆ являются такими, как определено выше,

где соединение формулы (I-6-a) получают способом получения по п.21.