



(10) **LT 4936 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

- (11) Patent numeris: **4936**
- (21) Paraiškos numeris: **2001 083**
- (22) Paraiškos padavimo data: **2001 08 10**
- (41) Paraiškos paskelbimo data: **2002 03 25**
- (45) Patent paskelbimo data: **2002 07 25**
- (62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: **—**
- (86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/US00/00411**
- (86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **2000 01 10**
- (85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: **2001 08 10**
- (30) Prioritetas: **60/115, 431, 1999 01 11, US**
- (72) Išradėjas:
Stephen Evan WEBBER, US
Stacie S. CANAN-KOCH, US
Jayashree Girish TIKHE, US
Lars Henrik THORESEN, US
- (73) Patent savininkas:
AGOURON PHARMACEUTICALS, INC., 10350 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037-1020, US
CANCER RESEARCH CAMPAIGN TECHNOLOGY LIMITED, Cambridge House, 6-10 Cambridge Terrace, Regent's Park, London NW1 4JL, GB
- (74) Patentinis patikėtinis:
Rita LAURINAVIČIŪTĖ, UAB "Metida", Gedimino pr. 45-6, 2600 Vilnius, LT

- (54) Pavadinimas:
Tricikliai poli(ADP-ribozės) polimerazių inhibitoriai

- (57) Referatas:

Formulės (I) junginiai yra poli(ADP-riboz)transferazės inhibitoriai ir tinka naudoti kaip vaistai vėžiniams susirgimams gydyti ir insulto, galvos traumos ir neurodegeneracinių ligų sukeltiems poveikiams palengvinti. Kaip vaistai nuo vėžinių susirgimų, šio išradimo junginiai gali būti naudojami, pvz., derinyje su citotoksine agentais ir/arba spinduline terapija.

Ši paraiška pretenduoja į prioritetą atskirtosios paraiškos Nr. 60/115431, paduotos 1999 m. sausio 11 dieną, kurios pilnas tekstas čia duodamas kaip literatūros šaltinis, atžvilgiu.

Išradimo sritis

Šis išradimas yra susijęs su junginiais, kurie inhibuoja poli(ADP-riboz)polimerazes, tokiu būdu uždeldami DNR grandinių pažeidimų atstatymą, ir su tokių junginių pagaminimo būdais. Išradimas taip pat turi ryšį su tokių junginių panaudojimu farmacinėse kompozicijose ir terapiniams poveikiams, tinkantiems priešvėžinių terapijų veiksmingumui skatinti, ir dėl insulto, galvos traumos bei neurodegeneracinių ligų atsiradusiam neurotoksiškumui inhibuoti.

Išradimo prielaidos

Poli(ADP-riboz)polimerazės (PARPs) – nukleofermentai, randami beveik visose eukariotinėse ląstelėse – katalizuoja ADP-ribozės vienetų pernešimą iš nikotinamidadenino dinukleotido (NAD^+) į branduolių akceptorinius baltymus ir yra atsakingos už sujungtą su baltymu linijinių ir šakotą homo-ADP-ribozės polimerų susidarymą. PARP aktyvacija ir iš to sekantis poli(ADP-ribozės) susidarymas gali būti indukuojamas DNR grandinių trūkiais po poveikio chemoterapija, jonizuojančia radiacija, deguonies laisvaisiais radikalais arba azoto oksidu (NO).

Kadangi šis ląstelinės ADP-ribozės pernešimo procesas yra susijęs su DNR grandinių trūkių atstatymu, atsakant į radioterapijos arba chemoterapijos sukeltus DNR pažeidimus, jis gali duoti įnašą į rezistentiškumą, kuris dažnai išsivysto įvairių tipų vėžio terapijų atveju. Taigi, PARP inhibavimas gali uždelsti viduląstelinės DNR atsistatymą ir sustiprinti vėžio terapijos priešnavikinius efektus. Iš tikrųjų, *in vitro* ir *in vivo* duomenys rodo, kad daug PARP inhibitorių sustiprina jonizuojančios radiacijos arba citotoksinių vaistų, tokių kaip DNR

metilinantys agentai, poveikius. Tokiu būdu, PARP fermento inhibitoriai yra tinkami kaip chemoterapiniai vaistai vėžio gydymui.

Be to, buvo parodyta, kad PARP inhibavimas skatina rezistentiškumą smegenų pažeidimams po insulto (Endres et al., "Ischemic Brain Injury is Mediated by the Activation of Poly(ADP-Ribose)Polymerase". *J. Cerebral Blood Flow Metab.* 17:1143-1151 (1997); Zhang, "PARP Inhibition Results in Substantial Neuroprotection in Cerebral Ischemia", *Cambridge Healthtech Institute's Conference on Acute Neuronal Injury: New Therapeutic Opportunities*. Sept. 18-24, 1998. Las Vegas, Nevada). Manoma, kad PARP aktyvacija, pažeidus DNR, vaidina vaidmenį insulto, galvos traumos ir neurodegeneracinių ligų sukeltose ląstelių žūtyje. DNR pažeidžia per dideli kiekiai NO, atsiradusio tada, kai yra aktyvuojamas fermentas NO sintetazė, kaip eilės vyksmų, kuriuos skatina neuroperdaviklio glutamato išsiskyrimas iš depoliarizuotų nervinių galų, rezultatas (Cosi et al., "Poly(ADP-Ribose) Polymerase Revisited: A New Role for an Old Enzyme: PARP Involvement in Neurodegeneration and PARP Inhibitors as Possible Neuroprotective Agents," *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 366-379). Manoma, kad ląstelės žūva dėl energijos išsisėmimo, kai fermento katalizuojamoje PARP reakcijoje yra sunaudojamas NAD^+ . Tokiu būdu, PARP fermento inhibitoriai yra tinkami insulto, galvos traumos ir neurodegeneracinių ligų sukeltos neurotoksiškumo inhibitoriai.

Be to, PARP inhibavimas turėtų būti naudinga strategija gydant būklės arba ligas, susijusias su ląstelių senėjimu, tokias kaip odos senėjimas, dėl PARP vaidmens DNR pažeidimo signalizavime. Žr. pvz., U.S. Patent No. 5,589,483, kuriame aprašomas ląstelių gyvenimo trukmės ir proliferacinės gebos padidinimo būdas, apimantis PARP inhibitoriaus terapiškai efektyvaus kiekio įvedimą į ląsteles sąlygomis, kuriose yra inhibuojamas PARP aktyvumas. Taigi, PARP fermento inhibitoriai yra naudingi vaistai nuo odos senėjimo.

Dar vienas pritaikymo atvejis – PARP inhibavimas yra naudojamas klinikiniame lygyje nuo insulino priklausančio diabeto prevencijai imlių individų atveju (Saldeen et al., "Nicotinamide-induced apoptosis in insulin producing cells is associated with cleavage of poly(ADP-ribose) polymerase", *Mol. Cellular Endocrinol.* (1998), 139:99-107). Todėl PARP inhibitoriai turėtų būti naudingi kaip vaistai apsaugojimui nuo diabeto.

PARP inhibavimas taip pat yra uždegiminių būklių, tokių kaip artritas, gydymo strategija (Szabo et al., "Protective effect of an inhibitor of poly(ADP-ribose) synthetase in collagen-induced arthritis", *Portland Press Proc.* (1998), 15:280-281; Szabo, "Role of Poly(ADP-ribose) Synthetase in Inflammation", *Eur. J. Biochem.* (1998), 350(1):1-19; Szabo et al., "Protection Against Peroxynitrite-induced Fibroblast Injury and Arthritis Development by Inhibition of Poly(ADP-ribose) Synthetase", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1998), 95(7):3867-72). Taigi, PARP inhibitoriai yra naudingi kaip vaistai uždegiminėms būklėms gydyti.

PARP inhibavimas yra naudingas apsisaugojimui nuo miokardo išemijos ir reperfuzinio pažeidimo (Zingarelli et al., "Protection against myocardial ischemia and reperfusion injury by 3-aminobenzamide, an inhibitor of poly(ADP-ribose) synthetase", *Cardiovascular Research* (1997), 36:205-215). Todėl PARP inhibitoriai yra naudingi širdies ir kraujagyslių terapijoje.

PARP fermentų šeima yra gana plati. Neseniai buvo parodyta, kad tankirazės, kurios prisijungia prie telomerinio baltymo TRF-1 (telomero ilgio išlaikymo neigiamo regulatoriaus), turi katalitinę sritį, kuri yra labai homologiška PARP, ir buvo parodyta, kad jos turi PARP aktyvumą *in vitro*. Buvo pasiūlyta, kad telomerinę funkciją žmogaus ląstelėse reguliuoja poli(ADP-riboz)ilininimas. PARP inhibitoriai yra naudingos priemonės šiai funkcijai tirti. Be to, kaip telomerazės aktyvumo reguliavimo tankiraze padarinys, PARP inhibitoriai turėtų būti naudingi kaip ląstelių gyvenimo trukmės reguliavimo agentai, pvz. naudojimui vėžio terapijoje nemirtingų auglio ląstelių gyvenimo trukmei sutrumpinti arba kaip vaistai nuo senėjimo, kadangi yra manoma, kad telomero ilgis yra susijęs su ląstelės senėjimu.

Yra žinomi konkurenciniai PARP inhibitoriai. Pavyzdžiui, Banasik et al. ("Specific Inhibitors of Poly(ADP-Ribose) Synthetase and Mono(ADP-Ribosyl)transferase", *J. Biol. Chem.* (1992) 267: 1569-1575) ištyrė 132 junginių PARP inhibavimo aktyvumą; iš jų veiksmingiausi buvo 4-amino-1,8-naftalimidai, 6(5H)-fenantridonai, 2-nitro-6(5H)-fenantridonai ir 1,5-dihidroksiizochinolinai. Griffin et al. aprašė eilės benzamidų (U.S. Patent No. 5,756,510; žr. taip pat "Novel Potent Inhibitors of the DNA Repair Enzyme poly(ADP-ribose)polymerase (PARP)", *Anti-Cancer Drug Design* (1995), 10:507-514) ir chinalozinonų junginių (International Publication No. WO

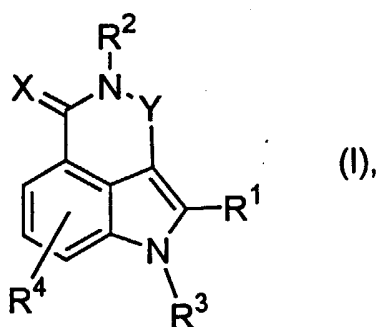
98/33802) PARP inhibavimo aktyvumą. Suto et al. aprašė PARP inhibavimą eile dihidroizochinolinų ("Dihydroisoquinolines: The Design and Synthesis of a New Series of Potent Inhibitors of Poly(ADP-ribose) Polymerase", *Anti-Cancer Drug Design* (1991), 7:107-117). Griffin et al. aprašė kitus chinazolino klasės PARP inhibitorius ("Resistance-Modifying Agents. 5. Synthesis and Biological Properties of Quinazoline Inhibitors of the DNR Repair Enzyme Poly(ADP-ribose) Polymerase (PARP)", *J. Med. Chem.*, ASAP Article 10.102/jm980273t S0022-2623(98)00273-8; Web Release Date: December 1, 1998).

Nepaisant to, išlieka poreikis mažos molekulinės masės junginių, kurie būtų veiksmingi PARP inhibitoriai, ypatingai tokių, kurie turėtų farmaciniam taikymui pageidautinas fizikines ir chemines savybes.

Išradimo santrauka

Šis išradimas yra skirtas junginiams, kurie veikia kaip stiprūs poli(ADP-ribozil)transferazės (PARP) inhibitoriai ir yra naudingi kaip vaistai, ypatingai gydant vėžį ir pagerinant insulto, galvos traumos ir neurodegeneracinių ligų sukeltą poveikį. Kaip priešvėžiniai vaistai, šio išradimo junginiai gali būti naudojami derinyje su DNR pažeidžiančiais citotoksinais agentais, pavyzdžiui, su topotekanu, irinotekanu arba temozolomidu, ir/arba radiacija.

Konkrečiau, šis išradimas yra skirtas junginiams, kurių bendroji formulė (I):



kurioje:

R¹ yra H;

halogenas;

cianogrupė;

galinti turėti pakaitų alkilo, alkenilo, alkinilo, cikloalkilo, heterocikloalkilo, arilo arba heteroarilo grupė (pvz., neturinti pakaitų, arba turinti vieną arba daugiau pakaitų, pasirinktų iš halogeno, hidroksilo, nitrogrupės ir aminogrupės, alkoksigrupės, alkilo ir arilo grupių, neturinčių pakaitų, arba turinčių vieną arba daugiau pakaitų, pasirinktų iš halogeno, hidroksilo, nitrogrupės, karboksigrupės ir galinčios turėti pakaitų amino- ir eterinės grupių (tokios kaip O-arilas); arba

$-C(O)-R^{10}$, kur R^{10} yra: H; galinti turėti pakaitų alkilo, alkenilo, alkinilo, cikloalkilo, heterocikloalkilo, arilo arba heteroarilo grupė (pvz., neturinti pakaitų, arba turinti vieną arba daugiau pakaitų, pasirinktų iš halogeno, hidroksilo, nitrogrupės, aminogrupės ir alkilo ir arilo grupių, neturinčių pakaitų, arba turinčių vieną arba daugiau pakaitų, pasirinktų iš halogeno, hidroksilo, nitrogrupės ir aminogrupės); arba OR^{100} arba $NR^{100}R^{110}$, kur R^{100} ir R^{110} , nepriklausomai vienas nuo kito, yra H arba galinti turėti pakaitų alkilo, alkenilo, alkinilo, cikloalkilo, heterocikloalkilo, arilo arba heteroarilo grupė (pvz., neturinti pakaitų arba turinti vieną arba daugiau pakaitų, pasirinktų iš alkilo, alkenilo, alkinilo, cikloalkilo, heterocikloalkilo, arilo ir heteroarilo grupių, neturinčių pakaitų, arba turinčių vieną arba daugiau pakaitų, pasirinktų iš halogeno, hidroksilo, nitrogrupės, amino ir alkilo ir arilo grupių, neturinčių pakaitų, arba turinčių vieną arba daugiau pakaitų, pasirinktų iš halogeno, hidroksilo, nitro- arba galinčios turėti pakaitų aminogrupių);

R^2 yra H arba alkilas;

R^3 yra H arba alkilas;

R^4 yra H, halogenas arba alkilas;

X yra O arba S;

Y yra $(CR^5R^6)(CR^7R^8)_n$ arba $N=C(R^5)$, kur:

n yra 0 arba 1;

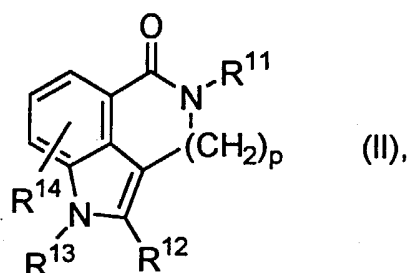
kiekvienas iš R^5 ir R^6 , nepriklausomai vienas nuo kito, yra H arba galinti turėti pakaitų alkilo, alkenilo, alkinilo, cikloalkilo, heterocikloalkilo, arilo arba heteroarilo grupė (pvz., neturinti pakaitų, arba turinti vieną arba daugiau pakaitų, pasirinktų iš halogeno, hidroksilo, nitrogrupės, aminogrupės ir žemesniosios alkilo, žemesniosios alkoksi- arba arilo

grupių, neturinčių pakaitų, arba turinčių vieną arba daugiau pakaitų, pasirinktų iš halogeno, hidroksilo, nitrogrupės ir aminogrupės); ir kiekvienas iš R^7 ir R^8 , nepriklausomai vienas nuo kito, yra H arba galinti turėti pakaitų alkilo, alkenilo, alkinilo, cikloalkilo, heterocikloalkilo, arilo arba heteroarilo grupė (pvz., neturinti pakaitų, arba turinti vieną arba daugiau pakaitų, pasirinktų iš halogeno, hidroksilo, nitrogrupės, aminogrupės ir žemesniosios alkilo, žemesniosios alkoksi- ir arilo grupių, neturinčių pakaitų, arba turinčių vieną arba daugiau pakaitų, pasirinktų iš halogeno, hidroksilo, nitrogrupės ir aminogrupės);

kur kai kiekvienas iš R^1 , R^4 , R^5 , R^6 ir R^7 yra H, R^8 nėra pakaitų neturintis fenilas.

Šis išradimas taip pat yra skirtas tokių junginių farmaciškai priimtinioms druskoms, provaistams, veikliesiems metabolitams ir solvatams. Tinkamiausiais (I) formulės junginiais yra tokie, kuriuose kiekvienas iš R^2 ir R^3 yra nepriklausomai pasirinktas iš H ir metilo.

Tinkamiausiame įgyvendinimo variante šio išradimo junginiai apima tokius junginius, kurių bendroji formulė (II):



kurioje:

p yra 1 arba 2;

R^{11} yra H arba alkilas;

R^{12} yra halogenas arba galinti turėti pakaitų arilo, alkilo, alkenilo, alkinilo arba $-C(O)-R^{10}$ grupė, kaip apibūdinta aukščiau;

R^{13} yra H arba alkilas; ir

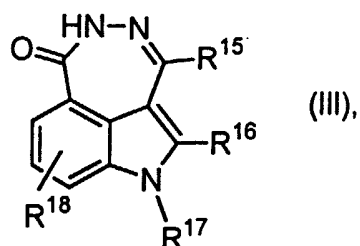
R^{14} yra H arba halogenas;

o taip pat tokių junginių farmaciškai priimtinos druskos, provaistai, veiklieji metabolitai ir solvatai.

Tinkamiausiuose (II) formulės junginiuose kiekvienas iš R^{11} ir R^{13} yra nepriklausomai pasirinktas iš H ir metilo. Dar labiau šis išradimas yra skirtas

(II) formulės junginiams, kuriuose kiekvienas iš R^{11} ir R^{13} yra H, o R^{12} yra galintis turėti pakaitų arilas, bei tokių junginių farmaciškai priimtinioms druskoms, provaistams, veikliesiems metabolitams ir solvatams. Kitame tinkamiausiame (II) formulės junginių įgyvendinimo variante kiekvienas iš R^{11} ir R^{13} yra H, o R^{12} yra halogenas arba galintis turėti pakaitų arilas.

Kitame tinkamiausiame įgyvendinimo variante šio išradimo junginiai apima tokius žemiau duotos (III) formulės junginius bei jų farmaciškai priimtinas druskas, provaistus, veikliuosius metabolitus ir solvatus:



kuriuose:

R^{15} yra H, halogenas, alkilo, alkenilo, alkinilo, cikloalkilo, heterocikloalkilo, arilo arba heteroarilo grupė, neturinti pakaitų, arba turinti vieną arba daugiau pakaitų, pasirinktų iš halogeno, hidroksilo, nitrogrupės, aminogrupės ir alkilo bei arilo grupių, neturinčių pakaitų, arba turinčių vieną arba daugiau pakaitų, pasirinktų iš halogeno, hidroksilo, nitrogrupės ir aminogrupės;

R^{16} yra H; halogenas; cianogrupė; arba alkilo, alkenilo, alkinilo, cikloalkilo, heterocikloalkilo, arilo arba heteroarilo grupė, neturinti pakaitų, arba turinti vieną arba daugiau pakaitų, pasirinktų iš halogeno, hidroksilo, nitrogrupės, aminogrupės, ir alkilo bei arilo grupių, neturinčių pakaitų, arba turinčių vieną arba daugiau pakaitų, pasirinktų iš halogeno, hidroksilo, nitrogrupės ir aminogrupės;

R^{17} yra H arba alkilas; ir

R^{18} yra H, halogenas arba alkilas;

kur R^{15} , R^{16} , R^{17} ir R^{18} nėra visi H.

Tinkamiausiuose (III) formulės junginiuose R^{15} yra turintis pakaitų fenilas arba $(CH_2)_q$ arilas, kur q yra 1 arba 2.

Kituose tinkamiausiuose (III) formulės junginiuose R^{16} yra turintis pakaitų arba neturintis pakaitų arilas.

Šis išradimas taip pat yra skirtas PARP fermentinio aktyvumo inhibavimo būdai, apimančiam šio fermento sąlytį su efektyviu kiekiu (I), (II) arba (III) formulės junginio, jo farmaciškai priimtinos druskos, provaisto, veikliojo metabolito arba jo solvato. Šio išradimo junginiai yra veiksmingi PARP inhibitoriai ir geriausia, kai jie turi PARP inhibuojantį aktyvumą, atitinkantį K_i lygią 100 μM arba mažesnę PARP fermentinio inhibavimo teste.

Šis išradimas taip pat yra skirtas citotoksinių vaistų arba jonizuojančios radiacijos citotoksiškumo sustiprinimo būdai, apimančiam ląstelių sąlytį su efektyviu kiekiu (I), (II) arba (III) formulės junginio, jo farmaciškai priimtinos druskos, provaisto, veikliojo metabolito arba jo solvato derinyje su citotoksiniu vaistu arba jonizuojančia radiacija. Geriausia, kai šio išradimo junginiai turi citotoksiškumo sustiprinimo aktyvumą, atitinkantį PF_{50} lygią mažiausiai 1 citotoksiškumo sustiprinimo teste.

Šis išradimas taip pat yra skirtas farmacinėms kompozicijoms, į kurias įeina efektyvus kiekis (I), (II) arba (III) formulės junginio, jo farmaciškai priimtinos druskos, provaisto, veikliojo metabolito arba jo solvato kartu su farmaciškai priimtinu jo nešikliu.

Šiame išradime taip pat pateikiamos terapinės intervencijos į ligos arba pažeidimo būsenas, kuriose PARP aktyvumas yra žalingas pacientui – gydymo būdai, apimantys PARP fermentinio aktyvumo inhibavimą tam tikrame paciento audinyje, skiriant (I), (II) arba (III) formulės junginį arba jo farmaciškai priimtina druską, provaistą, veiklųjį metabolitą arba jo solvatą. Viena tokia terapinė intervencijos būdė, kurį pateikia šis išradimas, citotoksinių vaistų arba radioterapijos, skiriamos žinduoliui gydymo eigoje, efektyvumas yra pagerinamas, skiriant pacientui, pvz. žinduoliui, kuriam reikalingas toks gydymas, PARP efektyviai inhibuojantį kiekį (I), (II) arba (III) formulės junginio arba jo farmaciškai priimtinos druskos, provaisto, veikliojo metabolito arba jo solvato ir kartu su juo skiriant citotoksinių vaistų arba radioterapiją.

Kitas terapinės intervencijos būdas, kurį pateikia šis išradimas, yra skirtas ląstelių senėjimo, susijusio su žmonių odos senėjimu, pasireiškimui uždelsti; jis apima (I), (II) arba (III) formulės junginio arba jo farmaciškai

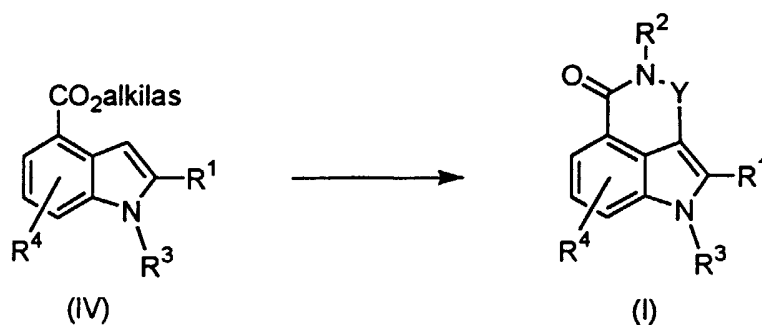
priimtinos druskos, provaisto, veikliojo metabolito arba jo solvato PARP efektyviai inhibuojančio kiekio įvedimą į žmogaus fibroblastų ląsteles.

Dar kitas terapinės intervencijos būdas, kurį pateikia šis išradimas, yra neurotoksiškumo, kylančio dėl žinduolių insulto, galvos traumos ir neurodegeneracinių ligų, sumažinimo būdas, apimantis (I), (II) arba (III) formulės junginio arba jo farmaciškai priimtinos druskos, provaisto, veikliojo metabolito arba jo solvato efektyvaus kiekio skyrimą šiam žinduoliui.

Šio išradimo junginiai pateikia terapinę strategiją uždegiminių būklių gydymui, apimančią (I), (II) arba (III) formulės junginio arba jo farmaciškai priimtinos druskos, provaisto, veikliojo metabolito arba jo solvato efektyvaus kiekio skyrimą tokio gydymo reikalingam pacientui.

Dar kitas terapinės intervencijos būdas, kurį pateikia šis išradimas, yra žinduolių širdies ir kraujagyslių terapinio apsaugojimo nuo miokardo išemijos ir reperfuzinių pažeidimų būdas, apimantis (I), (II) arba (III) formulės junginio arba jo farmaciškai priimtinos druskos, provaisto, veikliojo metabolito arba jo solvato efektyvaus kiekio skyrimą.

Be to, šis išradimas yra skirtas (I) formulės triciklinių junginių sintezės būdams, kuriuose 4-karboalkoksiindolas (IV) yra paverčiamas į tarpinį 3-pakeistą-4-karboalkoksiindolą, tokiu būdu įterpiant numatomus žiedo anglies atomus, gale turinčius pakaitą su vienu azoto atomu, paprastai nitrogrupės formoje. Papildomos funkcinės grupės, tokios kaip formilo arba acilo, šioje stadijoje gali būti įvedamos 3-je padėtyje. Nitrogrupė yra redukuojama į aminogrupę ir ciklinama su 4-karboalkoksigrupe amidinį ryšį sudarančioje reakcijoje, gaunant triciklinį heterociklą. Sintezės būdai gali toliau apimti pakaitų įvedimą į N-1 ir C-2 padėtis. 3-Formil- arba 3-acil-tarpiniai junginiai gali būti paversti į azotą turinčius tarpinius junginius arba triciklinius indolus su N-N ryšiais, tokius kaip (II) formulės junginiai.



Smulkus išradimo aprašymas ir tinkamiausi jo įgyvendinimo variantai

PARP inhibuojantys agentai

Pagal šioje srityje naudojamą susitarimą, struktūrinėse formulėse naudojamas simbolis  vaizduoja ryšį, kuris yra liekanos arba pakaito prijungimo taškas prie šerdinės arba skeletinės struktūros. Pagal kitą susitarimą, čia kai kuriose struktūrinėse formulėse anglies atomai ir prie jų prijungti vandenilio atomai nėra aiškiai pavaizduoti, pvz.,  reiškia metilo grupę,  reiškia etilo grupę,  reiškia ciklopentilo grupę ir t.t.

Čia naudojamas terminas "alkilas" reiškia šakotosios arba tiesiosios (linijinės) grandinės parafininio angliavandenilio grupę (sočiąją alifatinę grupę), turinčią nuo 1 iki 10 anglies atomų grandinėje, kuri bendrai gali būti atvaizduota formule C_kH_{2k+1} , kur k yra sveikas skaičius nuo 1 iki 10. Alkilo grupių pavyzdžiais yra metilas, etilas, n-propilas, izopropilas, n-butilas, izobutilas, t-butilas, pentilas, n-pentilas, izopentilas, neopentilas ir heksilas bei paprasti jų alifatiniai izomerai. Laikoma, kad "žemesnysis alkilas" reiškia alkilo grupę, turinčią nuo 1 iki 4 anglies atomų grandinėje.

Terminas "alkenilas" reiškia šakotosios arba tiesiosios grandinės olefininio angliavandenilio grupę (nesočiąją alifatinę grupę, turinčią vieną arba daugiau dvigubųjų ryšių), turinčią 2-10 anglies atomų grandinėje. Alkenilų pavyzdžiais yra etenilas, 1-propenilas, 2-propenilas, 1-butenilas, 2-butenilas, izobutenilas ir įvairūs izomeriniai pentenilai ir heksenilai (įskaitant ir cis-, ir trans-izomerus).

Terminas "alkinilas" reiškia šakotosios arba tiesiosios grandinės olefininio angliavandenilio grupę, turinčią vieną arba daugiau trigubųjų ryšių anglis-anglis ir turinčią 2-10 anglies atomų grandinėje. Alkinilų pavyzdžiais yra etinilas, propinilas, 1-butinilas, 2-butinilas ir 1-metil-2-butinilas.

Terminas "karbociklinis" reiškia sočią, dalinai sočią, nesočią arba aromatinę monociklinę arba kondensuotą arba nekondensuotą policiklinę žiedinę struktūrą, turinčią tik anglies atomus (nėra heteroatomų, t.y. ne

anglies atomų žiede). Karbociklų pavyzdžiais yra cikloalkilo, arilo ir cikloalkil-arilo grupės.

Terminas "heterociklinis" reiškia sočią, dalinai sočią, nesočią arba aromatinę monociklinę arba kondensuotą arba nekondensuotą policiklinę žiedinę struktūrą, turinčią vieną arba daugiau heteroatomų, pasirinktų iš N, O ir S. Heterociklų pavyzdžiais yra heterocikloalkilo, heteroarilo ir heterocikloalkil-heterolarilo grupės.

Laikoma, kad "cikloalkilo grupė" reiškia nearomatinę monovalentinę monociklinę arba kondensuotą policiklinę žiedinę struktūrą, turinčią iš viso nuo 3 iki 18 žiedo anglies atomų (bet nėra heteroatomų). Cikloalkilų pavyzdžiais yra ciklopropilas, ciklobutilas, ciklopentilas, ciklopentenilas, cikloheksilas, cikloheptilas, adamantilas, fenantrenilas ir panašios grupės.

Laikoma, kad "heterocikloalkilo grupė" reiškia nearomatinę monovalentinę monociklinę arba kondensuotą policiklinę žiedinę struktūrą, turinčią iš viso nuo 3 iki 18 žiedo atomų, įskaitant 1-5 heteroatomus, pasirinktus iš azoto, deguonies ir sieros. Iliustraciniais heterocikloalkilo grupės pavyzdžiais yra pirolidinilas, tetrahidrofurilas, piperidinilas, piperazinilas, morfolinilas, tiomorfolinilas, aziridinilas ir panašios grupės.

Terminas "arilas" reiškia aromatinę monociklinę arba kondensuotą policiklinę žiedinę struktūrą, turinčią iš viso nuo 4 iki 14, geriau 6-18, žiedo anglies atomų (nėra heteroatomų). Arilo grupių pavyzdžiais yra fenilas, naftilas, antracenilas ir panašios.

Laikoma, kad "heteroarilo grupė" reiškia aromatinę monovalentinę monociklinę arba kondensuotą policiklinę žiedinę struktūrą, turinčią nuo 4 iki 18, geriau 5-18, žiedo atomų, įskaitant 1-5 heteroatomus, pasirinktus iš azoto, deguonies ir sieros. Iliustraciniais heteroarilo grupės pavyzdžiais yra pirolilas, tienilas, oksazolilas, pirazolilas, tiazolilas, furilas, piridinilas, pirazinilas, triazolilas, tetrazolilas, indolilas, chinolinilas, chinoksalinilas ir panašios grupės.

Laikoma, kad terminas "galintis turėti pakaitų" rodo, kad nurodyta grupė neturi pakaitų arba turi vieną arba daugiau tinkamų pakaitų, nebent galimi pakaitai yra konkretizuoti; tokiu atveju terminas rodo, kad grupėje nėra pakaitų arba ji turi nurodytus pakaitus. Jeigu nepažymėta kitaip (pvz. pažymint, kad

konkreči grupė neturi pakaitų), įvairios aukščiau apibūdintos grupės paprastai gali neturėti pakaitų arba gali turėti vieną arba daugiau tinkamų pakaitų.

Laikoma, kad terminas "pakaitas" arba "tinkamas pakaitas" reiškia bet kokią pakaitą grupėje, kurį specialistas gali pripažinti arba nesunkiai parinkti paprasto testavimo būdu, kaip farmaciškai tinkamą. Ilustraciniais tinkamų pakaitų pavyzdžiais yra hidroksilas, halogenas (F, Cl, I arba Br), oksogrupė, alkilas, acilas, sulfonilas, merkaptogrupė, nitrogrupė, alkiltiogrupė, alkoksigrupė, cikloalkilas, heterocikloalkilas, arilas, heteroarilas, karboksigrupė, aminogrupė (pirminė, antrinė arba tretinė), karbamoilas, ariloksigrupė, heteroariloksigrupė, ariltiogrupė, heteroariltiogrupė ir panašios (pvz. parodytos čia aprašytuose pavyzdiniuose junginiuose). Tinkami pakaitai yra matomi iš toliau duodamų pavyzdinių junginių.

Tinkamiausiais galimais pakaitais alkilo ir arilogrupėse šio išradimo junginiuose yra halogenai ir arilo grupės. Ypatingai pageidautinos pakaitus turinčios alkilo grupės yra perfluor-pakeisti alkilai. Ypatingai tinkami galimi pakaitai arilo liekanose yra halogenas, žemesnysis alkilas, -OH, -NO₂, -CN, -CO₂H, -O-žemesnysis alkilas, arilas, -O-arilas, aril-žemesnysis alkilas, -CO₂CH₃, -CONH₂, -OCH₂CONH₂, -NH₂, -SO₂NH₂, -OCHF₂, -CF₃, -OCF₃ ir panašios. Arilo liekanose taip pat gali būti du pakaitai, sudarantys tiltelį, pavyzdžiui, -O-(CH₂)_z-O-, kur z yra sveikas skaičius 1, 2 arba 3.

Laikoma, kad "provaistas" reiškia junginį, kuris fiziologinėse sąlygose arba solvolizės metu, arba metaboliškai yra paverčiamas į apibrėžtą junginį, kuris yra farmaciškai aktyvus.

Laikoma, kad "veiklusis metabolitas" reiškia farmakologiškai aktyvų produktą, gaunamą iš apibrėžto junginio metabolizmo keliu organizme.

Laikoma, kad "solvatas" reiškia farmaciškai priimtina apibrėžto junginio farmaciškai priimtina solvato formą, kuri išlaiko tokio junginio biologinį efektyvumą. Solvatų pavyzdžiais yra šio išradimo junginių deriniai su vandeniu, izopropanoliu, etanoliu, metanoliu, DMSO, etilacetatu, acto rūgštimi arba etanolaminu.

Laikoma, kad "farmaciškai priimtina druska" reiškia druską, kuri išlaiko apibrėžto junginio laisvos rūgšties arba bazės formos biologinį efektyvumą ir yra farmaciškai tinkama. Farmaciškai priimtinių druskų pavyzdžiais yra sulfatai, piro-sulfatai, rūgštieji sulfatai, sulfitai, rūgštieji sulfitai, fosfatai,

monovandenilio fosfatai, divandenilio fosfatai, metafosfatai, pirofosfatai, chloridai, bromidai, jodidai, acetatai, propionatai, dekanatai, kaprilatai, akrilatai, formiatai, izobutiratai, kaproatai, heptanatai, propiolatai, oksalatai, malonatai, sukcinatai, suberatai, sebacatai, fumaratai, maleatai, butin-1,4-dioatai, heksin-1,6-dioatai, benzoatai, chlorbenzoatai, metilbenzoatai, dinitrobenzoatai, hidroksibenzoatai, metoksibenzoatai, ftalatai, sulfonatai, ksilensulfonatai, fenilacetatai, fenilpropionatai, fenilbutiratai, citratai, laktatai, γ -hidroksibutiratai, glikoliatai, tartratai, metansulfonatai, propansulfonatai, naftalen-1-sulfonatai, naftalen-2-sulfonatai ir mandelatai.

Jeigu išradimo junginys yra bazė, norimą druską galima pagaminti bet koku tinkamu žinomu būdu, įskaitant laisvos bazės veikimą neorganinė rūgštimi, tokia kaip hidrochlorido rūgštis, hidrobromido rūgštis, sulfato rūgštis, nitrato rūgštis, fosfato rūgštis ir panašios; arba organinė rūgštimi, tokia kaip acto rūgštis, maleino rūgštis, gintaro rūgštis, migdolų rūgštis, fumaro rūgštis, malono rūgštis, piruvo rūgštis, oksalo rūgštis, glikolio rūgštis, salicilo rūgštis; piranozido rūgštimi, tokia kaip gliukurono rūgštis arba galakturono rūgštis; alfa-hidroksirūgštimi, tokia kaip citrinų rūgštis arba vyno rūgštis; aminorūgštimi, tokia kaip asparto rūgštis arba gliutamo rūgštis; aromatine rūgštimi, tokia kaip benzenkarboksirūgštis arba cinamono rūgštis; sulfonrūgštimi, tokia kaip p-toluensulfonrūgštis arba etansulfonrūgštis; arba panašiomis.

Jeigu išradimo junginys yra rūgštis, norimą druską galima pagaminti bet koku tinkamu žinomu būdu, įskaitant laisvos rūgšties veikimą neorganinė arba organinė baze, tokia kaip aminos (pirminis, antrinis arba tretinis), šarminio metalo arba žemės šarminio metalo hidroksidu, arba panašiomis. Tinkamų druskų iliustraciniais pavyzdžiais yra: organinės druskos, gautos su aminorūgštimis, tokiomis kaip glicinas ir argininas; amoniaku; pirminiais, antriniais ir tretiniais aminais; ir cikliniais aminais, tokiais kaip piperidinas, morfolinas ir piperazinas; bei neorganinės druskos, gautos su natriu, kalciumu, kaliumu, magniu, manganu, geležimi, variu, cinku, aliuminiu ir ličiu.

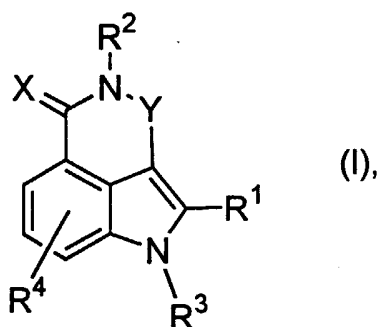
Tuo atveju, kai junginiai, druskos arba solvatai yra kietos medžiagos, specialistai turėtų suprasti, kad išradimo junginiai, druskos ir solvatai gali

egzistuoti įvairiomis kristalinėmis arba polimorfinėmis formomis, ir laikoma, kad jas visas apima šis išradimas ir konkrečios formulės.

Kai kuriais atvejais išradimo junginiai turės chiralinius centrus. Kada yra chiraliniai centrai, išradimo junginiai gali egzistuoti kaip atskiri stereoizomerai, racematai ir/arba enantiomerų ir/arba diastereomerų mišiniai. Laikoma, kad visi tokie atskiri stereoizomerai, racematai ir jų mišiniai patenka į plačią bendrųjų struktūrinių formulių apimtį (jeigu neparodyta kitaip). Tačiau yra pageidautina, kad išradimo junginiai būtų naudojami iš esmės optiškai grynų formos (kaip paprastai turėtų suprasti specialistai, optiškai grynus junginys yra toks, kuris yra enantiomeriškai grynas). Pageidautina, kad šio išradimo junginiuose būtų bent 90 % norimo atskiro izomero (80 % enantiomerinis perteklius), geriau – bent 95 % (90 % e.p.), dar geriau – bent 97,5 % (95 % e.p.) ir visų geriausia – bent 99 % (98 % e.p.).

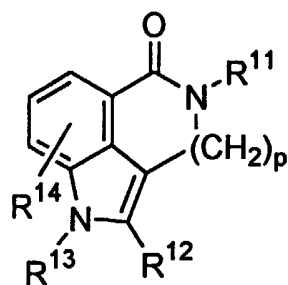
Kai kuriais atvejais junginiai gali būti tautomerinėse formose. Tokiais atvejais laikoma, kad struktūrinės formulės apima abu tautomerus.

Šis išradimas yra skirtas tokiems PARP inhibuojantiems agentams – junginiams, kurių formulė:

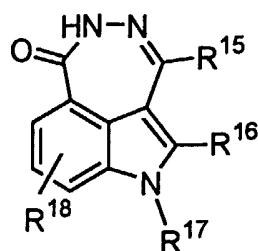


kurioje R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X ir Y yra tokie, kaip apibūdinta aukščiau; ir jų farmaciškai priimtinioms druskoms, provaistams, veikliesiems metabolitams ir solvatams. Tinkamiausiuose įgyvendinimo variantuose PARP inhibuojantys agentai yra (I) formulės junginiai, kuriuose kiekvienas iš R^2 ir R^3 yra nepriklausomai H arba metilas, ir jų farmaciškai priimtinos druskos, provaistai, veiklieji metabolitai ir solvatai.

Geriau, kai šie agentai yra junginiai, kurių formulė (II) arba (III):



(II)



(III),

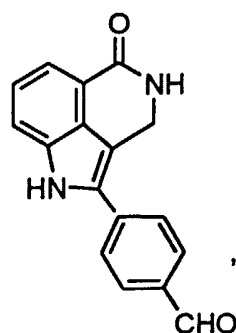
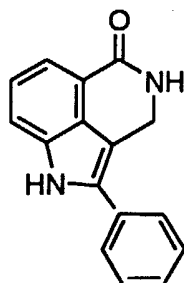
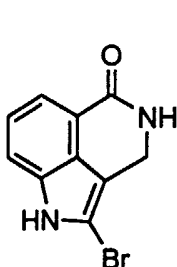
kuriose kintamieji yra tokie, kaip apibūdinta aukščiau, arba jų farmaciškai priimtinos druskos, provaistai, veiklieji metabolitai arba jų solvatai. Tinkamiausiuose (II) ir (III) formulių junginių įgyvendinimo variantuose kiekvienas iš R^{11} , R^{13} ir R^{17} nepriklausomai yra H arba metilas.

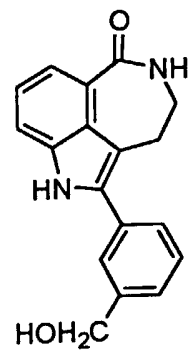
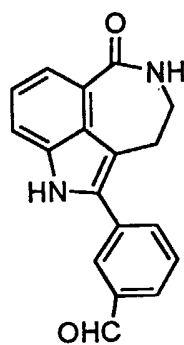
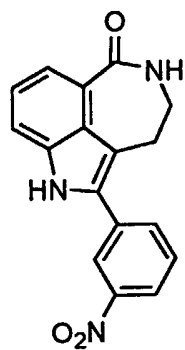
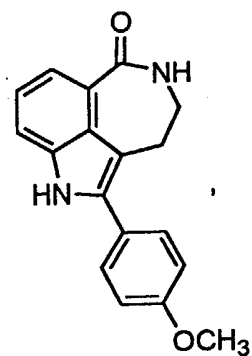
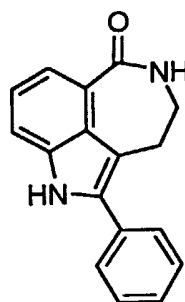
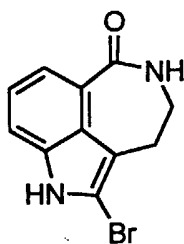
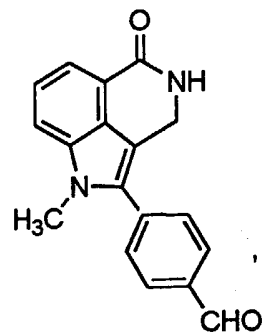
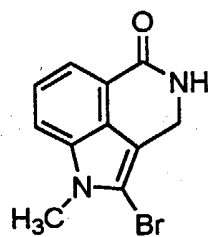
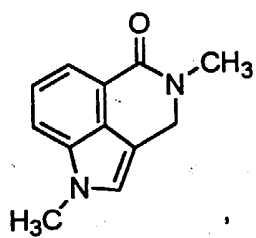
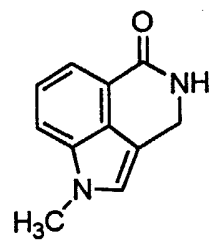
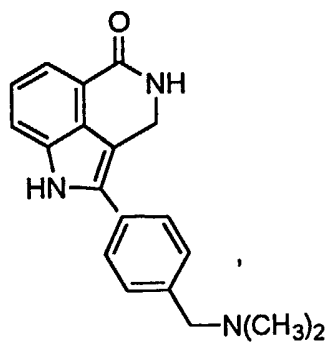
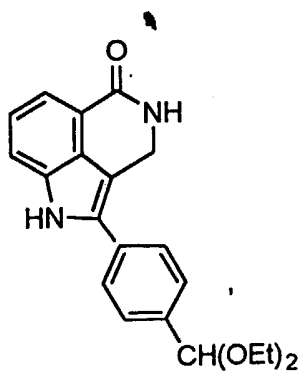
Tinkamiausiame variante šio išradimo agentai yra (II) formulės junginiai ir jų farmaciškai priimtinos druskos, provaistai, veiklieji metabolitai ir solvatai, kuriuose kiekvienas iš R^{11} ir R^{13} yra H, o R^{12} yra galinti turėti pakaitų arilo grupę. Kitame tinkamiausiame variante šio išradimo agentai yra (III) formulės junginiai ir jų farmaciškai priimtinos druskos, provaistai, veiklieji metabolitai ir solvatai, kuriuose kiekvienas iš R^{17} yra H arba metilas, o R^{15} yra galintis turėti pakaitų arilas arba alkilas.

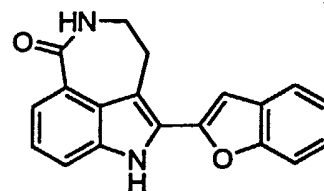
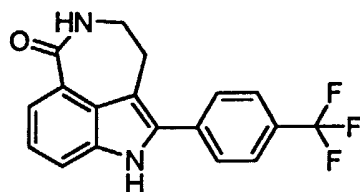
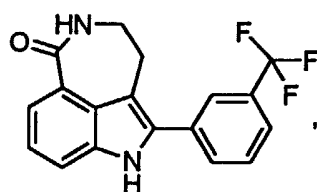
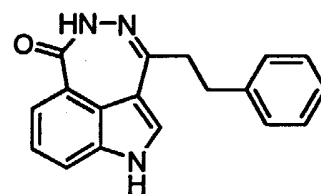
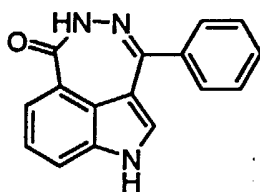
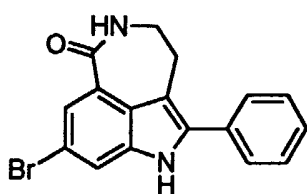
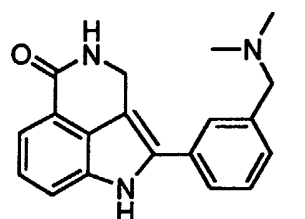
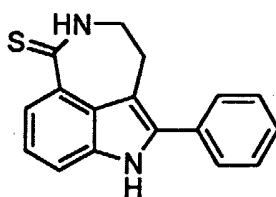
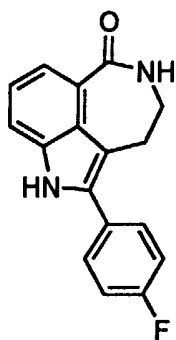
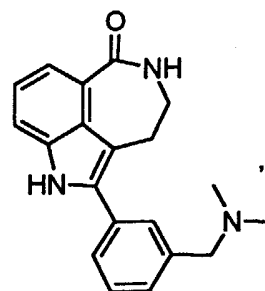
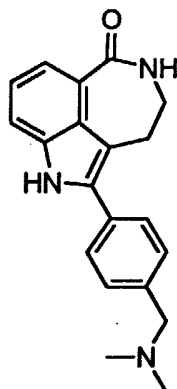
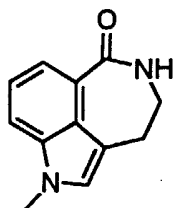
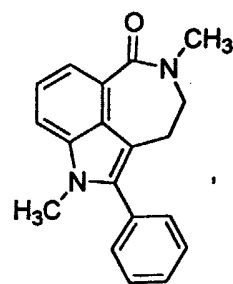
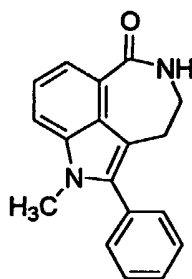
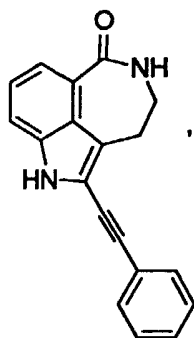
Kituose tinkamiausiuose variantuose R^{16} yra turintis arba neturintis pakairų arilas, o R^{15} yra vandenilis.

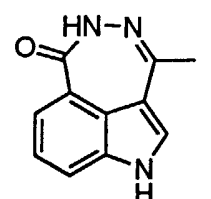
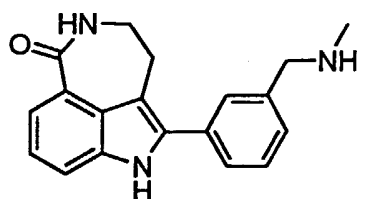
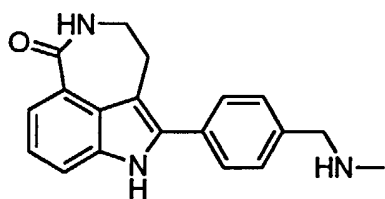
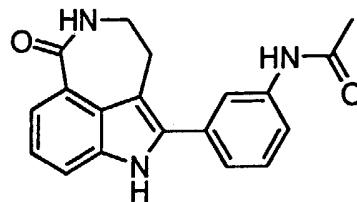
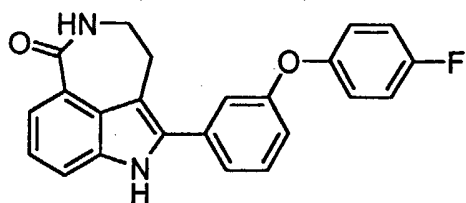
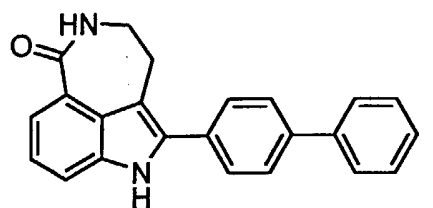
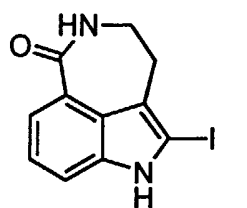
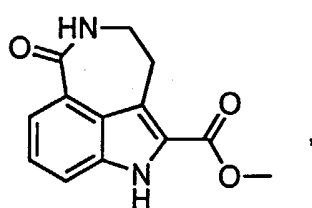
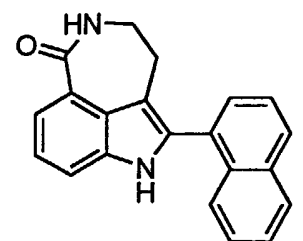
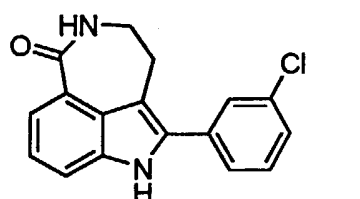
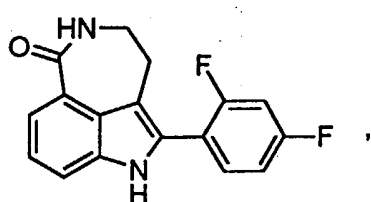
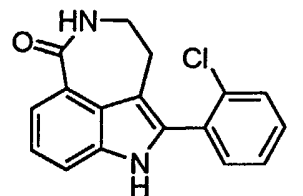
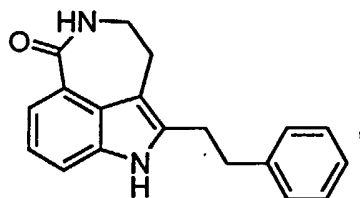
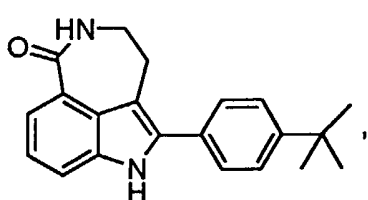
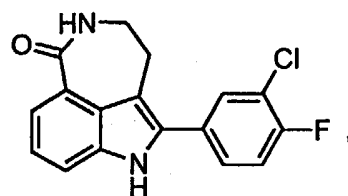
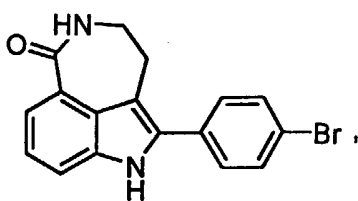
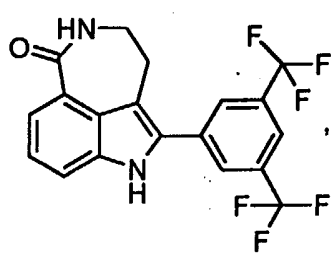
Kituose tinkamiausiuose variantuose R^{16} yra H, o R^{15} yra turintis arba neturintis pakaitų arilas arba alkilas.

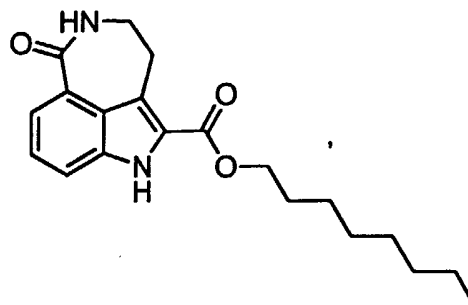
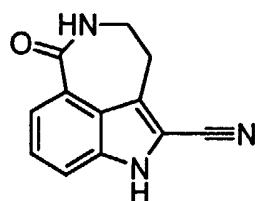
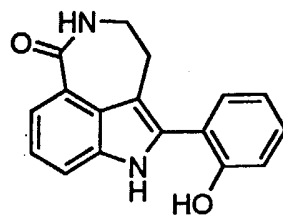
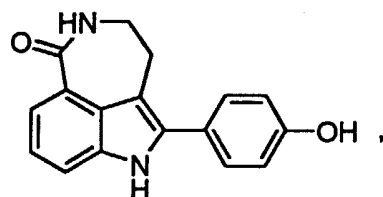
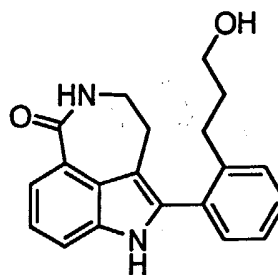
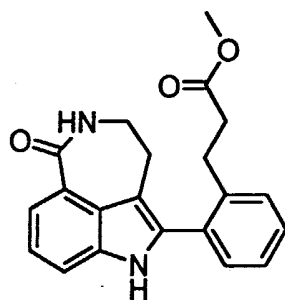
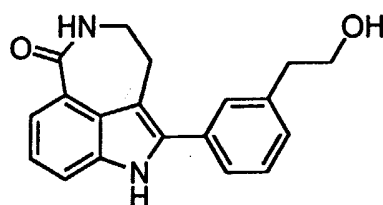
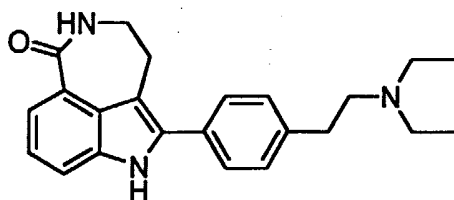
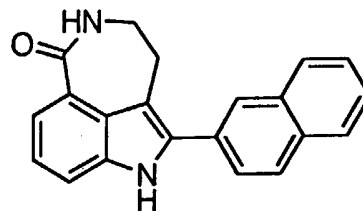
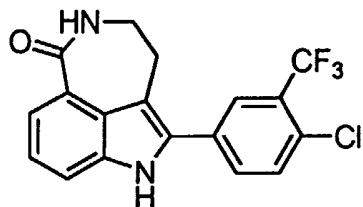
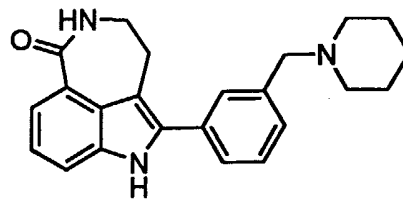
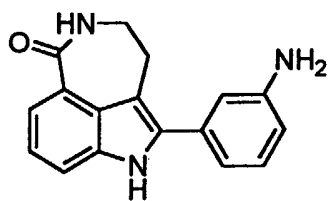
Tinkamiausi šio išradimo junginiai yra:

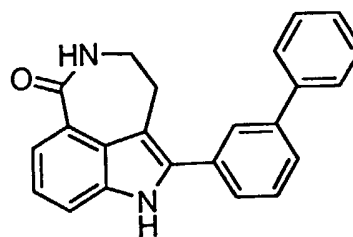
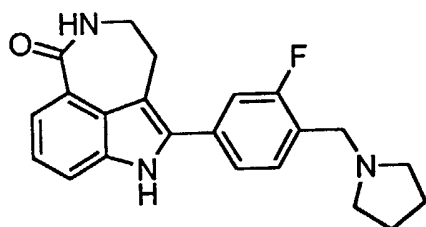
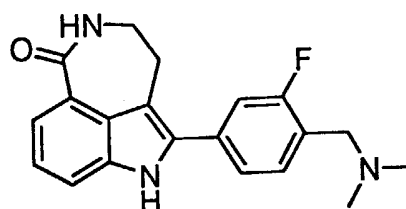
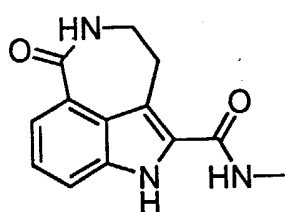
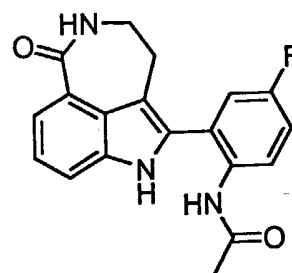
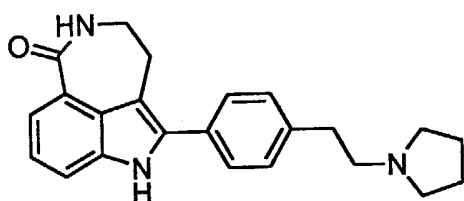
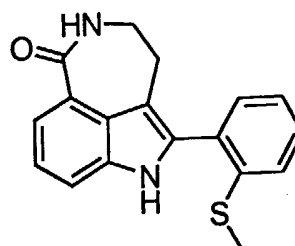
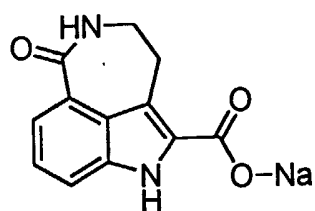
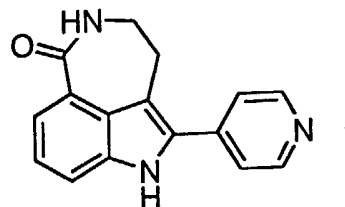
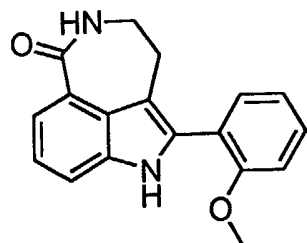
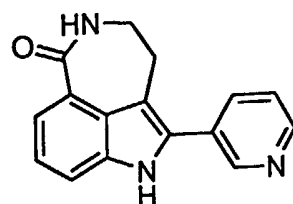
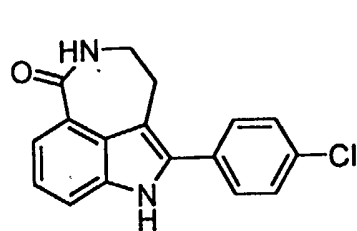


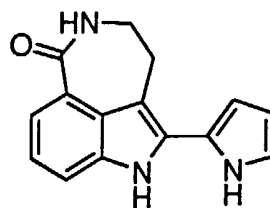
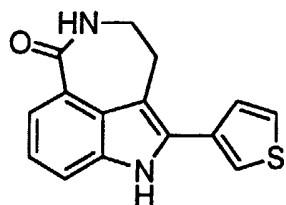
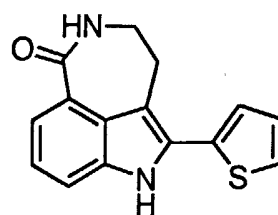
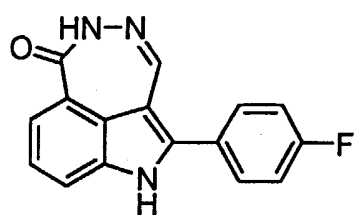
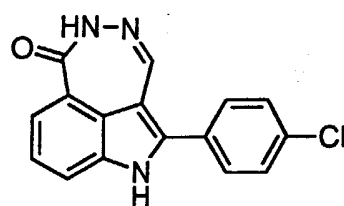
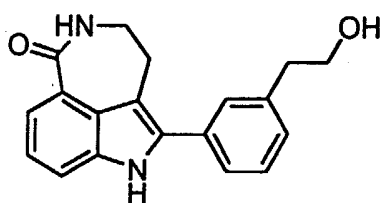
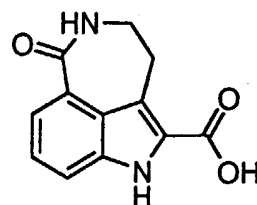
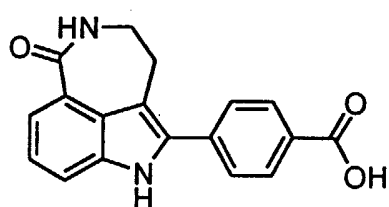
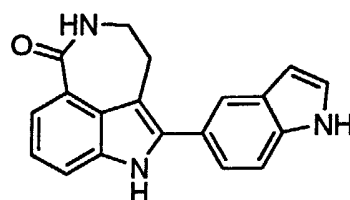
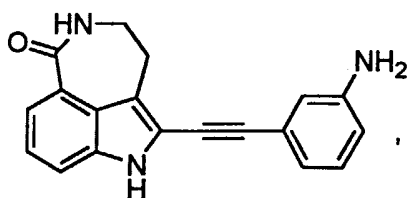
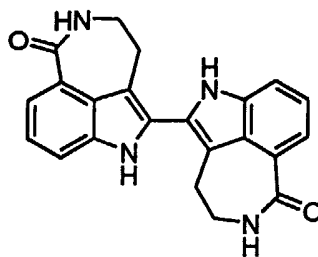
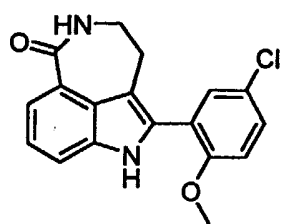


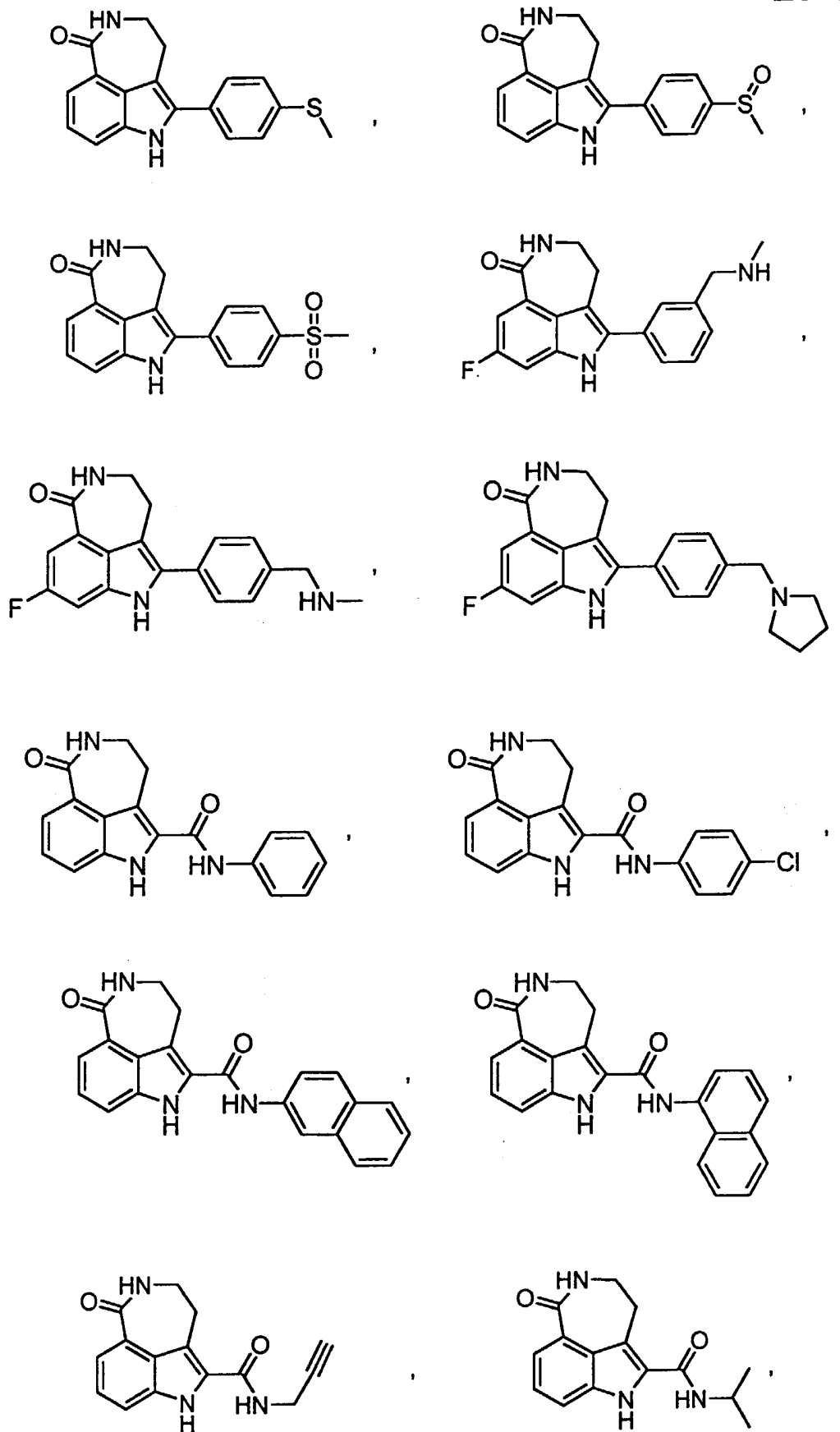




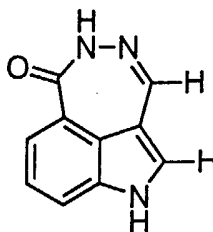
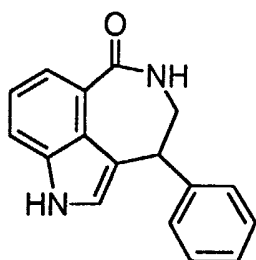






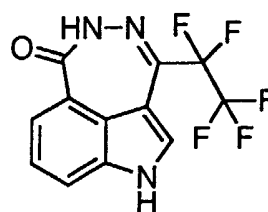
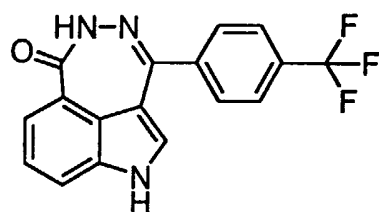
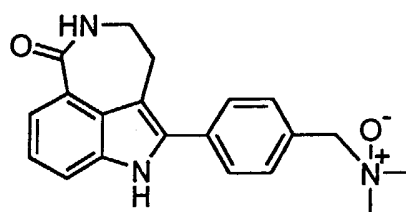
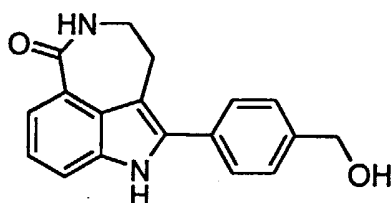
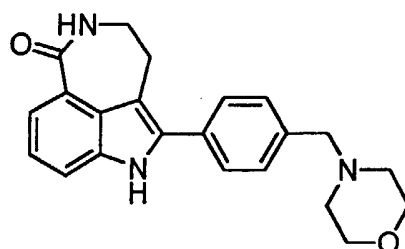
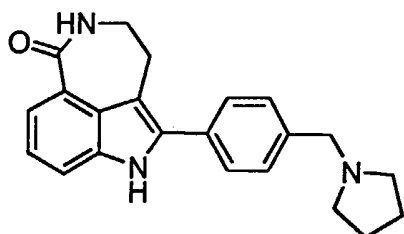
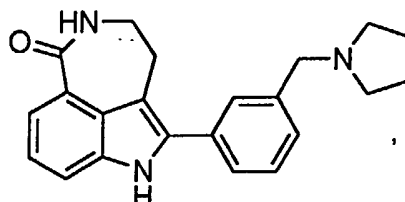
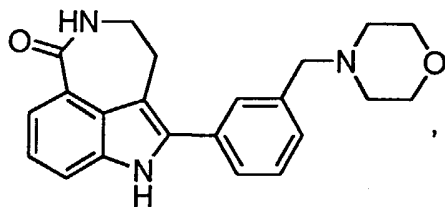
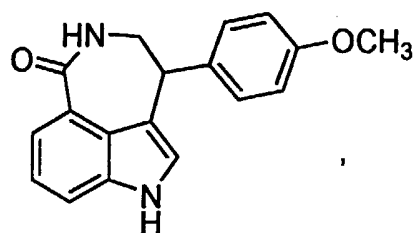
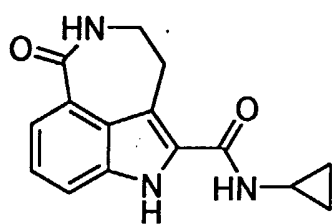


efektyviu kiekiu. Pavyzdžiui, PARP aktyvumas gali būti inhibuojamas žinduolių audinyje įvedant (I) formulės junginio arba jo farmaciškai priimtinos druskos, provaisto, veikliojo metabolito arba solvato efektyvų kiekį. Apart aukščiau parodytų junginių, buvo rasta, kad PARP fermentiniam aktyvumui inhibuoti tinka šie žinomi junginiai:



Laikoma, kad "gydant" arba "gydymas" reiškia žinduolio, kaip antai žmogaus, pažeidimo arba ligos būklės, kurioje tarpininkauja PARP aktyvumo inhibavimas, sušvelninimą arba palengvinimą, kaip antai padidinant priešvėžinės terapijos efektyvumą arba inhibuojant dėl insulto, galvos traumos ir neurodegeneracinių ligų atsiradusį neurotoksiškumą. Gydomo tipais yra: (a) profilaktinis naudojimas žinduoliams, ypač tuo atveju, kai buvo rasta, kad žinduolis yra linkęs susirgti tokia liga, bet ji dar nėra diagnozuota; (b) ligos būklei inhibuoti; ir/arba (c) ligos būklei palengvinti (visiškai arba dalinai).

Vienas gydymo būdas apima citotoksinių vaisto arba radioterapijos, skiriamos žinduoliui gydymo eigoje, efektyvumo pagerinimą, skiriant pacientui, pvz. žinduoliui, efektyvų kiekį agento (junginio, jo farmaciškai priimtinos druskos, provaisto, veikliojo metabolito arba solvato) kartu su citotoksiniu vaistu (pvz. topotekanu arba irinotekanu) arba radioterapija. PARP inhibuojantys agentai taip pat gali būti sėkmingai naudojami, norint sumažinti dėl insulto, galvos traumos ir neurodegeneracinių ligų atsiradusį neurotoksiškumą žinduoliui, skiriant jam šio išradimo agento terapiškai efektyvų kiekį. Šio išradimo PARP inhibuojantys agentai taip pat gali būti naudojami ląstelių senėjimo, susijusio su žmonių odos senėjimu, pasireiškimo sulaukymo būde, apimančiame PARP efektyviai inhibuojančio kiekio agento įvedimą į žmogaus fibroblastų ląsteles. Be to, šie agentai taip pat gali būti naudojami būde, padedančiame apsisaugoti nuo insulininio cukrinio diabeto atsiradimo linkusiems į jį individams, apimančiame agento terapiškai efektyvaus kiekio skyrimą. Šie agentai taip pat gali būti naudojami būde,



Farmaciniai metodai ir kompozicijos

Šis išradimas taip pat yra skirtas PARP fermentinio aktyvumo inhibavimo būdai, apimančiam šio fermento sąlytį su (I) formulės junginio arba jo farmaciškai priimtinos druskos, provaisto, veikliojo metabolito arba solvato

skirtame žinduolių uždegiminei būklei gydyti, apimančiame agento terapiškai efektyvaus kiekio skyrimą. Be to, šie agentai taip pat gali būti naudojami būde, skirtame žinduolių širdies ir kraujagyslių ligai gydyti, apimančiame PARP inhibuojančio agento terapiškai efektyvaus kiekio skyrimą tokiam žinduoliui. Kadangi šioje srityje vis atsiranda naujų duomenų apie PARP inhibitorių terapinį vaidmenį, bus suprantamos ir kitokios šio išradimo PARP inhibuojančių agentų panaudojimo galimybės.

Išradimo junginių, kaip PARP aktyvumo inhibitorių, aktyvumas gali būti išmatuotas bet kokiais žinomais arba prieinamais metodais, įskaitant *in vivo* ir *in vitro* testus. Čia yra duodamas tinkamas PARP fermentinio aktyvumo inhibavimo išmatavimo testo pavyzdys.

(I) formulės junginiai ir jų farmaciškai priimtini provaistai, druskos, veiklieji metabolitai ir solvatai gali būti vartojami bet koku prieinamu šioje srityje priimtu vartojimo būdu. Tinkamų vartojimo būdų iliustraciniais pavyzdžiais yra peroralinis, nosinis, parenterinis, vietinis, transderminis ir rektalinis įvedimas. Tinkamiausi įvedimo būdai yra peroralinis ir intraveninis.

Šio išradimo (I) formulės junginys arba jo farmaciškai priimtina druska, provaistas, veiklusis metabolitas arba solvatas gali būti vartojami kaip farmacinė kompozicija bet kokia šios srities specialistų pripažinta tinkama farmacine forma. Tinkamomis farmacinėmis formomis yra kietos, pusiau kietos, skystos arba liofilizuotos vaisto formos, tokios kaip tabletės, milteliai, kapsulės, žvakutės, suspensijos, liposomos ir aerosoliai. Į šio išradimo farmacinės kompozicijas, priklausomai nuo numatomo panaudojimo, taip pat gali įeiti tinkamos pagalbinės medžiagos, skiedikliai, tirpikliai ir nešikliai, o taip pat ir kiti farmaciškai veiklūs agentai (įskaitant kitus PARP inhibuojančius agentus).

Priimtini tinkamų farmacinių kompozicijų farmacinių formų pagaminimo būdai yra žinomi arba juos paprastai gali nustatyti specialistai. Pavyzdžiui, farmaciniai preparatai gali būti paruošiami pagal įprastas farmacinės chemijos metodikas, apimančias stadijas, kaip antai sumaišymą, granuliavimą ir supresavimą, jeigu reikia, į tabletes, arba sumaišymą, užpildymą ir ingredientų ištirpinimą, kurių reikia, norint gauti pageidaujamus produktus peroraliniam, parenteriniam, vietiniam vartojimui, vartojimui į makštį, į nosį, į bronchus, į akį, į ausį ir/arba rektaliniam vartojimui.

Šiose farmacinėse kompozicijose gali būti naudojami kieti arba skysti farmaciškai priimtini nešikliai, skiedikliai, tirpikliai arba pagalbinės medžiagos. Iliustraciniais kietaisiais nešikliais yra krakmolos, laktozė, kalcio sulfato dihidratas, kaolinas, sacharozė, talkas, želatina, pektinas, gumiarabikas, magnio stearatas ir stearino rūgštis. Iliustraciniais skystaisiais nešikliais yra sirupas, žemės riešutų aliejus, alyvų aliejus, valgomosios druskos tirpalas ir vanduo. Nešikliais arba skiedikliais gali būti tinkama prolanguoto išskyrimo medžiaga, tokia kaip glicerilmonostearatas arba glicerildistearatas, vieni arba su vašku. Kai yra naudojamas skystasis nešiklis, preparatas gali būti sirupo, eleksyro, emulsijos, minkštos želatininės kapsulės, sterilaus skysčio injekcijoms (pvz. tirpalo) arba nevandeninės arba vandeninės skystos suspensijos formos.

Farmacinės kompozicijos dozė turi bent jau terapiškai efektyvų kiekį PARP inhibuojančio agento (t.y. (I), (II) arba (III) formulės junginio arba jo farmaciškai priimtinos druskos, provaisto, veikliojo metabolito arba solvato), ir geriausia, kai ji yra sudaryta iš vieno arba daugiau dozuotų vienetų. Pasirinkta dozė gali būti skiriama žinduoliui, pavyzdžiui žmogui, kuriam reikia gydyti būklę, kurioje tarpininkauja PARP aktyvumo inhibicija, bet koku žinomu arba tinkamu dozės vartojimo būdu, įskaitant: vietinį, pavyzdžiui, kaip tepalą arba kremą; peroralinį; rektalinį, pavyzdžiui, kaip žvakutę; parenterinį injekcijomis; arba nepertraukiamą infuziją į makštį, nosį, bronchus, ausį arba akį. Laikoma, kad "terapiškai efektyvus kiekis" reiškia kiekį agento, kuris, kai jis yra įvedamas to reikalingam žinduoliui, yra pakankamas efektyviam pažeidimo arba ligos būklės, kurioje tarpininkauja PARP aktyvumo inhibavimas, gydymui, kaip antai priešvėžinės terapijos pagerinimas ir dėl insulto, galvos traumos bei neurodegeneracinių ligų atsiradusio neurotoksiškumo inhibavimas. Konkretaus šio išradimo junginio kiekis, kuris yra terapiškai efektyvus, keičiasi priklausomai nuo faktorių, tokių kaip konkretus junginys, ligos būklė ir jos sunkumas, gydymo reikalingo žinduolio identitetas, ir šį kiekį paprastai nustato specialistai.

Reikėtų suprasti, kad šio išradimo kompozicijose naudojamos konkrečios PARP inhibuojančių agentų dozės bus pasirenkamos pagal konkretų naudojamą kompleksą, konkrečią sukomponuotą kompoziciją, vartojimo būdą ir konkrečią gydomą vietą, šeimininką ir būklę. Optimalias

dozes konkrečiam sąlygų rinkiniui gali nustatyti šios srities specialistas, naudodamas įprastus dozės nustatymo testus. Peroralinio vartojimo atveju, pavyzdžiui, gali būti naudojama nuo maždaug 0,001 iki maždaug 1000 mg/kūno masės dozė, atitinkamais tarpais kartojant gydymo kursus.

Sintezė būdai

Šis išradimas taip pat yra skirtas PARP inhibuojančių agentų sintezės būdams, panaudojant metodus, kurie yra pateikti toliau duodamiems šio išradimo junginių pavyzdžiams gauti. Toliau duodamuose pavyzdžiuose junginių struktūros buvo patvirtintos panaudojant vieną arba daugiau tokių metodų: protoninio magnetinio rezonanso spektroskopiją, infraraudonąją spektroskopiją, elementinę mikroanalizę, masių spektrometriją, plonasluoksnę chromatografiją, didelio efektyvumo skysčių chromatografiją ir lydymosi temperatūrą.

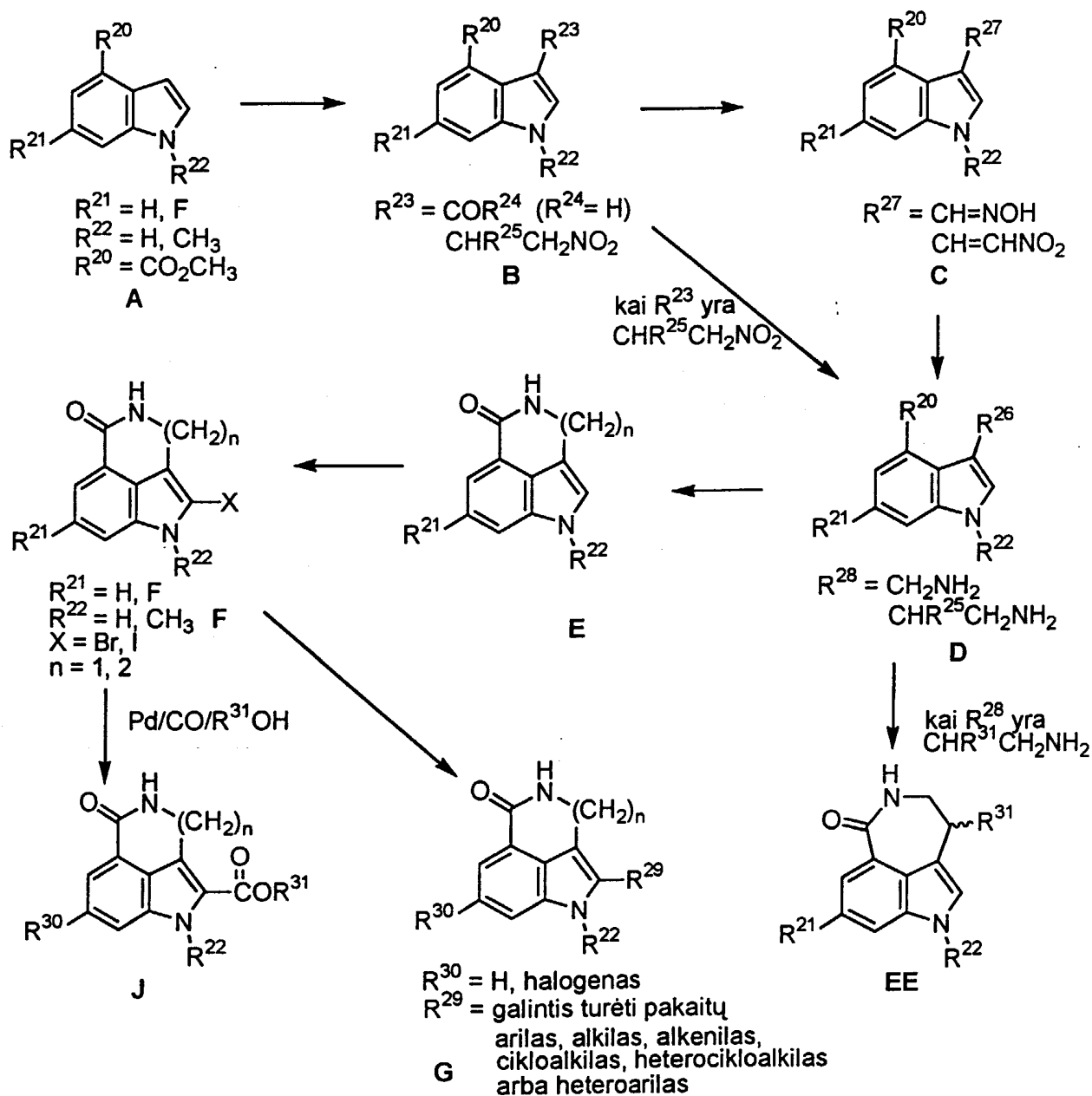
Protoninio magnetinio rezonanso (^1H BMR) spektrai buvo gauti naudojant 300 megahercų Tech-Mag, Bruker Avance 300 DPX arba Bruker Avance 500 DRX spektrometrą, veikiantį esant 300 arba 500 megahercų (MHz) stiprumo laukui. Cheminiai poslinkiai yra duoti milijoninėmis dalimis (m.d., δ) mažesnio lauko kryptimi nuo vidinio standarto – tetrametilsilano. Kitu atveju, ^1H BMR spektrai buvo atskaitomi pagal tokius liekamuosius protoninių tirpiklių signalus: $\text{CHCl}_3 = 7,26$ m.d.; DMSO = 2,49 m.d.; $\text{C}_6\text{HD}_5 = 7,15$ m.d. Smailių multiplietiškumas pažymėtas taip: t = tripletas, kv = kvartetas, pl. = platus rezonansas ir m = multiplietas. Sąveikos konstantos yra duotos hercais (Hz). Infraraudonieji sugerties (IR) spektrai buvo gauti naudojant Perkin-Elmer 1600 serijos arba Midac Corporation FTIR spektrometrą. Elementinės mikroanalizės buvo atliktos panaudojant Atlantic Microlab Inc. (Norcross, GA) arba Galbraith Laboratories (Nashville, TN) ir davė nurodytų elementų rezultatus $\pm 0,4$ % teorinių reikšmių intervale. Sparčioji chromatografija buvo vykdoma naudojant silikagelį 60 (Merk Art 9385). Analitinė plonasluoksnė chromatografija (TLC) buvo vykdoma panaudojant padengtas Silica 60 F₂₅₄ (Merck Art 5719) plokšteles. Lydymosi temperatūros (lyd. temp.) buvo nustatytos MelTemp aparatu ir yra nekoreguotos. Visos reakcijos buvo

vykdomos uždaroje kolbose, esant šiek tiek teigiamam argono slėgiui, jeigu nenurodyta kitaip. Visi prekybiniai tirpikliai buvo reagentinės arba geresnės grynumo klasės ir buvo naudoti tokie, kokie gauti.

Čia gali būti naudojami tokie sutrumpinimai: Et₂O (dietilo eteris); DMF (N,N-dimetilformamidas); DMSO (dimetilsulfoksidas); MeOH (metanolis); EtOH (etanolis); EtOAc (etilacetatas); THF (tetrahidrofuranas); Ac (acetas); Me (metilas); Et (etilas) ir Ph (fenilas).

Šio išradimo junginiais pagaminti gali būti naudojamos toliau aprašytos bendrosios sintezės metodikos.

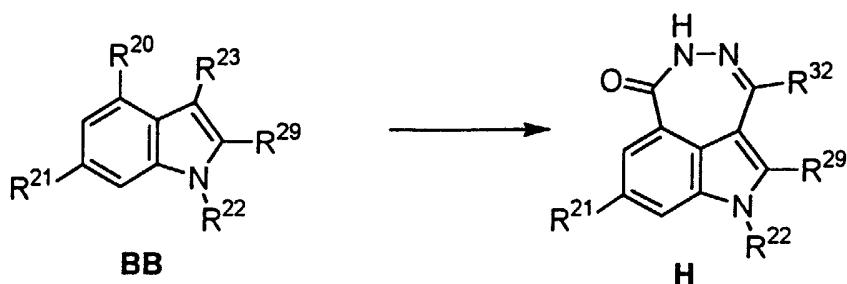
1 bendroji sintezės schema:



1 schemejoje 4-karbometoksiindolas yra formilinamas arba acilinamas įvairiomis Vilsmeierio arba Frydelio-Kraftso sąlygomis ir gaunamas **B**, kuriame R^{23} yra CHO arba COR^{24} . 4-Karbometoksiindolas **A** tarnauja substratu 1,4-prijungimo reakcijoje, susidarant nitroetiliniam tarpiniam junginiui **B**, kuriame R^{23} yra $CHR^{25}CH_2NO_2$. Tarpinis junginys **B**, kuriame R^{23} yra CHO, transformuojamas į atitinkamą oksimą (R^{27} yra $CH=NOH$) arba nitroalkeną ($R^{27} = CH=CHNO_2$) **C**, kuris po to katalitiškai redukuojamas į aminoalkilo darinį **D**. Nitroetilinis tarpinis junginys **B** yra tiesiogiai transformuojamas į **D** (kuriame R^{23} yra $CHR^{25}CH_2NO_2$), kai kuriais atvejais panaudojant redukciją. Junginys **D** spontaniškai ciklizuojasi į triciklinius laktamus **E** ($n = 2$) ir **EE**. Junginys **E** gali būti N-alkilinamas, susidarant N-alkilintam **E**, arba halogeninamas, susidarant **F**. Tarpinis junginys **F** gali būti transformuojamas, panaudojant metalo katalizuojamą reakciją (paprastai katalizatoriumi naudojant paladij) į eilę skirtingų pakaitus turinčių laktamų **G**, kuriuose R^{29} yra arilas, alkilas, alkenilas arba alkinilas. Toliau galima modifikuoti **G** junginio R^{22} , R^{29} ir R^{30} grupes.

Acilo pakaitus turintys **J** formulės junginiai (pvz. **42** junginys) gali būti pagaminti veikiant CO ir atitinkamu alkoholiu su Pd/C katalizatoriumi. Po to esteriai **J** gali būti paverčiami kitais aciliniais dariniais, hidrolizuojant juos į laisvą rūgštį, o po to standartiniais metodais (pvz., March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 4th edition, August 1992, John Wiley & Sons, New York, ISBN 0471601802), aktyvuojant į $-C(O)-Lv$, kur Lv yra atskylanti grupė, ir, pavyzdžiui, paverčiant amidais arba kitais aciliniais dariniais panaudojant žinomas reakcijas. Kitu atveju, esteriai **J** gali būti tiesiogiai paversti amidais panaudojant standartines aminolizės reakcijas, pvz. veikiant pirminiais arba antriniais aminais, kaip antai dimetilaminu arba pirolidinu.

2 bendroji sintezės schema



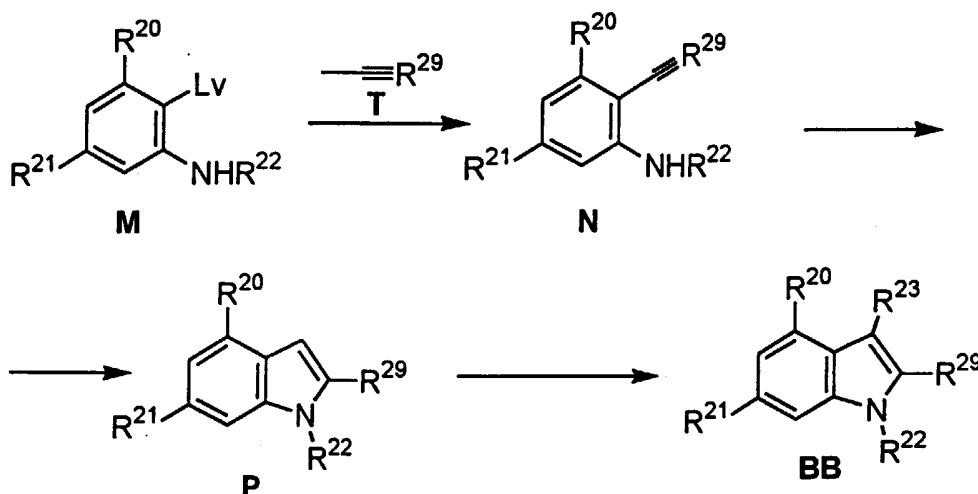
$R^{20} = CO_2CH_3$;

$R^{21}, R^{22} = H$;

$R^{23} = COR^{24}$ ($R^{24} = H$, arilas, $(CH_2)_q$ arilas), $q = 1$ arba 2 ; $R^{32} = H$, arilas, $(CH_2)_q$ arilas; $R^{29} =$ galintis turėti pakaitų arilas, alkilas, alkenilas, alkinilas, cikloalkilas, heterocikloalkilas arba heteroarilas, arba H .

2 schemeje tarpinis junginys **BB**, kuriame R^{23} yra CHO , (CO) arilas arba $CO(CH_2)_q$ arilas, kur q yra 1 arba 2 , yra transformuojamas į triciklinį acilhidrazoną **H**, veikiant hidrazinu.

3 bendroji sintezės schema



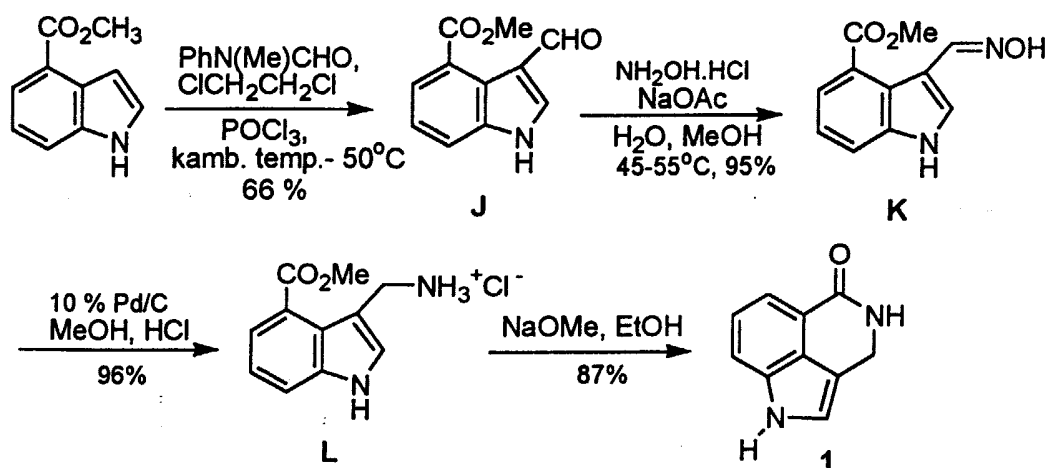
3 schemeje **M**, kuriame Lv yra, pavyzdžiui, I , Br arba triflatas, yra kopuliuojamas su pakaitu turinčiu alkinu **T**, naudojant paladžio ir vario katalizatorius (žr. pvz., Sonogashira, K., Tohida, Y., Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *50*, 4467-4470, čia duodamas kaip literatūros šaltinis). Tarpinis junginys **N** gali būti ciklizuojamas su paladžio katalizatoriumi (žr. pvz., Arcadi, A., Cacchu, S., Marinellito, F. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2581-2584, čia duodamas kaip literatūros šaltinis) ir gaunamas **P**, kuris toliau paverčiamas tarpiniu junginiu **BB** kaip aprašyta 1 schemeje.

Pavyzdžiai

Šis išradimas toliau yra aprašytas remiantis toliau duodamais pavyzdžiais. Jeigu nenurodyta kitaip, visi procentai ir dalys yra pagal masę, o visos temperatūros yra Celsijaus laipsniais.

A pavyzdys: 3,4-Dihidropirololo[4,3,2-de]izochinolin-5-(1H)-onas (1)

1 junginys, kaip aprašyta žemiau, buvo pagamintas pagal Demerson et al., *J. Med. Chem.* (1974), 17:1140 metodiką, išeinant iš metilo indol-4-karboksilato.



(a) Metilo indol-4-karboksilatas:

Metilo 2-metil-3-nitrobenzenkarboksilato (9,85 g, 50,5 mmol) ir dimetilformamido dimetilacetalio (20,1 ml, 151 mmol) tirpalas DMF (53 ml) kaitinamas 130 °C temperatūroje 8 valandas (val.). Tirpalas sukonzentruojamas gilaus vakuumo rotoriniu garintuvu ir gaunamas benzenkarboksilato enaminas kaip klampi tamsiai raudona alyva, 12,2 g (97 % išeiga). ¹H BMR (DMSO-d₆) δ 2,83 (s, 6H), 3,85 (s, 3H), 5,42 (d, 1H, J = 13,6 Hz), 6,41 (d, 1H, J = 13,6 Hz), 7,25 (t, 1H, J = 7,9 Hz), 7,76 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,88 (d, 1H, J = 7,9 Hz).

Benzenkarboksilato enamino (12,2 g, 48,4 mmol) tirpalas toluene (200 ml) veikiamas 10 % paladžiu ant anglies (2,7 g), ir mišinys hidrinamas esant 345 kPa vandenilio slėgiui kambario temperatūroje 1,5 val. Mišinys

nufiltruojamas per celito sluoksnį ir šis sluoksnis perplaunamas EtOAc. Negrynas produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos metodu (3:1 heksanai:EtOAc), ir gaunamas metilo indol-4-karboksilatas, kuris yra geltona kieta medžiaga, 6,89 g (81 %); lyd. temp. 68-70 °C; ^1H BMR (DMSO- d_6) δ 3,95 (s, 3H), 7,02 (s, 1H), 7,25 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,60 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,80 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 11,54 (pl.s, 1H).

(b) Tarpinis junginys J - Metilo 3-formilindol-4-karboksilatas:

Metilo indol-4-karboksilato (250 mg, 1,43 mmol) tirpalas dichloretane (2 ml) veikiamas POCl_3 -DMF (1,5 ekvivalento (ekv.)) tirpalu kambario temperatūroje (kamb. temp.). Oranžinis tirpalas šildomas 50 °C temperatūroje 1 val. Reakcijos tirpalas supilamas į atšaldytą ledu vandeninį (vand.) NaOAc (1 g 2 ml), šis vandeninis tirpalas pašarminamas iki pH = 8 1M NaOH ir ekstrahuojamas EtOAc (10 ml x 3). Organinis tirpalas plaunamas vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas (Na_2SO_4), nufiltruojamas ir sukonzentravus gaunamas metilo 3-formilindol-4-karboksilatas, kuris yra alyva, 271 mg (93 %). ^1H BMR (DMSO- d_6) δ 3,68 (s, 3H), 7,16 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,40 (dd, 1H, $J = 7,8, 0,8$ Hz), 7,56 (d, 1H, $J = 7,8, 0,8$ Hz), 8,16 (d, 1H, $J = 3,2$ Hz), 10,00 (s, 1H), 12,30 (pl.s, 1H).

(c) Tarpinis junginys K - Metilo 3-formilindol-4-karboksilatoksimas:

J (2,5 g, 13,3 mmol), N-hidroksilamino hidroklorido (4,27 g, 61,4 mmol), NaOAc (5,04 g, 61,4 mmol), H_2O (25 ml) ir MeOH (25 ml) mišinys maišomas 1 val ~50 °C temperatūroje. Po to mišinys atšaldomas iki kambario temperatūros ir koncentruojamas vakuume MeOH pašalinti. Pridedama 50 ml H_2O , kieta medžiaga nufiltruojama ir perplaunama papildomu H_2O kiekiu. Gryna balta kieta medžiaga išdžiovinama vakuume 40 °C temperatūroje (2,57 g, 95 %). ^1H BMR (DMSO- d_6) δ 3,88 (s, 3H), 7,23 (t, 1H, $J = 7,7$ Hz), 7,59 (dd, 1H, $J = 7,4, 1,1$ Hz), 7,70 (dd, 1H, $J = 8,1, 1,1$ Hz), 8,01 (s, 1H), 8,52 (d, 1H, $J = 3,0$ Hz), 11,3 (s, 1H), 11,97 (pl.s, 1H).

(d) Tarpinis junginys L - Metilo 3-aminometilindol-4-karboksilatas:

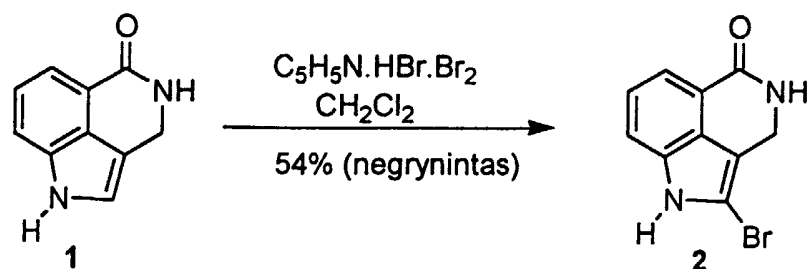
Į tarpinio oksimo K (2,4 g, 11 mmol) tirpalą 130 ml MeOH leidžiamas sausas dujinis HCl. Argono atmosferoje pridedama 0,2 g 10 % Pd/C. Naudojant trijų atšakų vožtuvą, sistema vakuumuojama. Iš baliono leidžiamos vandenilio dujos, ir reakcijos mišinys intensyviai maišomas 4 val. Po to balionas atjungiamas ir įleidžiama argono. Nufiltravus ir sukonzentravus mišinį, gaunama kieta medžiaga, kurios spalva pasidaro violetinė. Kieta medžiaga plaunama Et₂O, saugoma nuo oro ir šviesos ir laikoma vakuume kambario temperatūroje. Ši violetinė kieta medžiaga (2,5 g, 96 %) naudojama negryninta. ¹H BMR (DMSO-d₆) δ 3,89 (s, 3H), 4,31 (m, 2H), 7,23 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 7,68 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 7,74 (dd, 1H, J = 8,1, 1,1 Hz), 7,78 (dd, 1H, J = 7,2, 1,1 Hz), 8,05 (pl.s, 3H), 11,92 (pl.s, 1H).

(e) 1 junginys – 3,4-Dihidropirollo[4,3,2-de]izochinolin-5-(1H)-onas:

Tarpinio junginio L (2,4 g, 10,0 mmol) tirpalas 24 ml absoliutaus EtOH supilamas į NaOMe metanolinį tirpalą (0,45 g Na, 24 ml bevandenio MeOH). Pamaišius kambario temperatūroje 1,5 val., mišinys sukonzentruojamas vakuume ir gaunama liekana. Į liekaną, maišant, pridedama ledinio H₂O (75 ml), kietos medžiagos nufiltuojamos ir perplaunamos šaltu H₂O (50 ml). Išdžiovinus vakuuminėje krosnyje 40 °C temperatūroje, gaunama 1,51 g (87 %) analitiškai gryno 1, kuris yra gelsvai ruda kieta medžiaga. ¹H BMR (DMSO-d₆) δ 4,78 (s, 2H), 7,14 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 7,18 (s, 1H), 7,30 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 7,44 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,59 (s, 1H), 11,13 (pl.s, 1H); DSGMS (M+H), 173,0718; Analizė (C₁₀H₈N₂O·0,2 H₂O) C, H, N.

B pavyzdys: 2-Brom-3,4-dihidropirollo[4,3,2-de]izochinolin-5-(1H)-onas

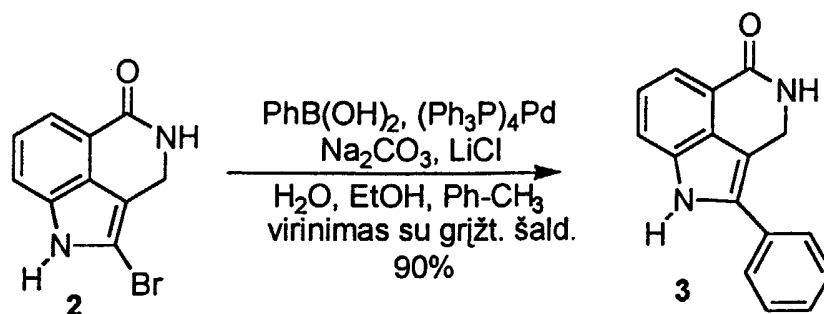
(2)



Junginio 1 (0,086 g, 0,5 mmol) suspensija 40 ml CH₂Cl₂ 0 °C temperatūroje veikiama 90 % piridinio tribromidu (0,267 g, 0,75 mmol).

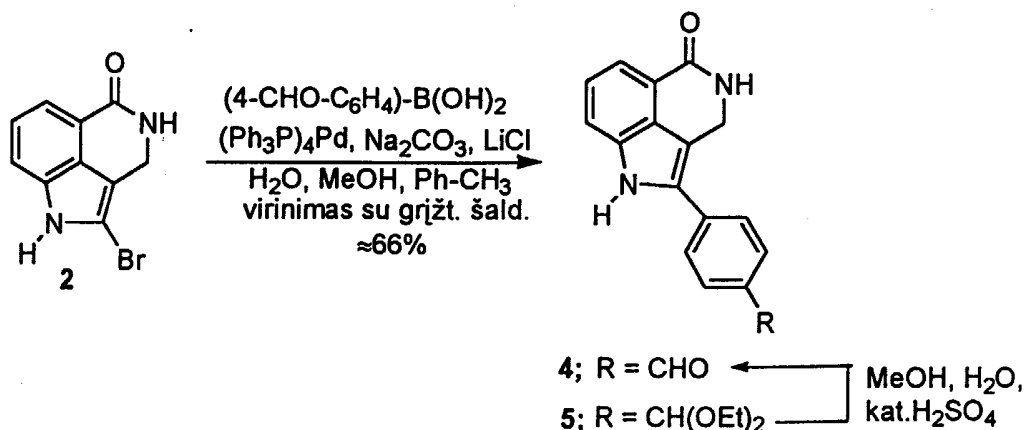
Reakcijos mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 30 minučių (min.). Tirpiklis nugarinamas vakuume, ir į liekaną pridedama ledinio vandens. Gauta suspensija intensyviai maišoma 0 °C temperatūroje 30 min., po to nufiltruojama ir gaunama 0,068 g (54 %) rudos kietos medžiagos, kuri tolimesnėje stadijoje naudojama negryninta. IR (KBr) 3172, 1655, 1606, 1441, 1367, 1292, 755 cm⁻¹; ¹H BMR (DMSO-d₆) δ 4,61 (s, 2H), 7,17 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 7,32 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 7,39 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 7,71 (s, 1H), 11,92 (s, 1H); MSGMS (M+H) 251/253.

C pavyzdys: Fenil-3,4-dihidropirololo[4,3,2-de]izochinolin-5-(1H)-onas (3)



Į junginio **2** (0,1065 g, 0,424 mmol) suspensiją 20 ml tolueno/10 ml EtOH pridedama fenilboro rūgšties (0,08 g, 0,636 mmol), Na_2CO_3 (0,113 g, 1,06 mmol), ištirpinto minimaliame kiekyje vandens, LiCl (0,054 g, 1,27 mmol) ir tetrakis(trifenilfosfin)paladžio(0) (24,5 mg, 21,0 μmol). Reakcijos mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 16 valandų. Tirpiklis nugarinamas vakuume, liekana ištirpinama EtOAc ir plaunama sočiu vandeniniu NaHCO_3 , H_2O ir sočiu NaCl tirpalu. Organinis sluoksnis džiovinamas Na_2SO_4 , ir sukonzentravus gaunama geltona kieta medžiaga, kurią išgryninus sparčiosios kolonėlių chromatografijos metodu, eliuuojant 20 % EtOAc heksanuose gradientu, gaunama 0,098 g mišinio **3**, kuris yra geltona kieta medžiaga. Lyd. temp. 215-218 °C (skyla); ¹H BMR (DMSO-d₆) δ 5,04 (s, 2H), 7,17 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,34 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 7,35 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 7,50 (m, 4H), 7,66 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,84 (s, 1H), 11,64 (s, 1H); DSGMS (M+H) 249,1023.

D pavyzdys: 4 ir 5 junginiai

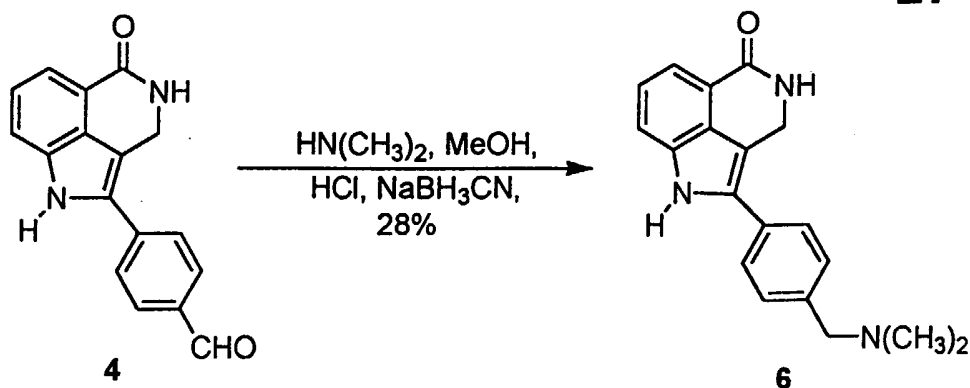


[2 junginio suspensiją 30 ml tolueno/15 ml EtOH pridedama 4-formilbenzenboro rūgšties (0,457 g, 3,05 mmol), Na₂CO₃ (0,538 g, 5,08 mmol), ištirpinto minimaliame kiekyje vandens, LiCl (0,258 g, 6,09 mmol) ir tetrakis(trifenilfosfin)paladžio(0) (0,117 g, 0,102 mmol). Reakcijos mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 48 val. Tirpiklis nugarinamas vakuume, liekana ištirpinama EtOAc ir plaunama sočiu vandeniniu NaHCO₃, H₂O ir sočiu NaCl tirpalu. Organinis sluoksnis džiovinamas MgSO₄, ir sukonzentravus gaunama geltona kieta medžiaga, kurią išgryninus sparčiosios kolonėlių chromatografijos metodu, eliuuojant 60-80 % EtOAc CHCl₃ gradientu, gaunama 0,370 g 4 ir 5 mišinio. Acetalis 5 paverčiamas aldehidu 4 naudojant 5 ml MeOH/3 ml H₂O ir katalitinį kiekį konc. H₂SO₄.

4: IR (KBr) 1694, 1653, 1601, 1261, 821, 746 cm⁻¹; ¹H BMR (DMSO-d₆) δ 5,09 (s, 2H), 7,26 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 7,36 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 7,50 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 7,85 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,91 (s, 1H), 8,02 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 10,01 (s, 1H), 11,86 (s, 1H); MSGMS (M+H) 277.

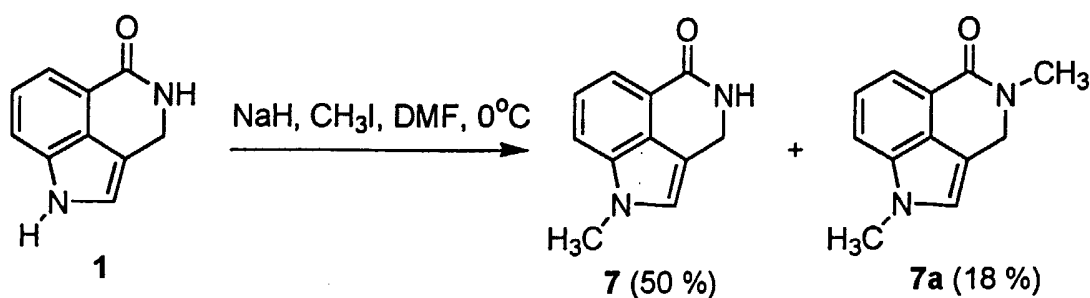
5: ¹H BMR (DMSO-d₆) δ 1,15 (t, 6H, J = 6,0 Hz), 3,70 (kv, 4H, J = 6,0 Hz), 5,03 (s, 2H), 5,51 (s, 1H), 7,20 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 7,33 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 7,46 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 7,51 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,65 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,82 (s, 1H), 11,65 (s, 1H).

E pavyzdys: 6 junginys



[2M (CH₃)₂NH tirpalą MeOH (0,81 ml, 1,61 mmol) pridedama 5N HCl-MeOH (0,11 ml, 0,536 mmol), o po to aldehido 4 (0,074 g, 0,268 mmol) suspensijos 3 ml MeOH ir NaBH₃CN (0,017 g, 0,268 mmol). Gauta suspensija maišoma 72 val. kambario temperatūroje. Pridedama konc. HCl, kol pH pasidaro mažiau už 2, ir MeOH nugarinamas vakuume. Liekana ištirpinama H₂O ir ekstrahuojama EtOAc. Organinis sluoksnis džiovinamas MgSO₄, ir sukonzentravus gaunama geltona kieta medžiaga, kuri gryninama sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuuojant nuo 3 % MeOH CHCl₃ iki 10 % MeOH/NH₃ CHCl₃ gradientu, ir gaunama 0,023 g oranžinės kietos medžiagos. ¹H BMR (DMSO-d₆) δ 2,17 (s, 6H), 3,44 (s, 2H), 5,04 (s, 2H), 7,19 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 7,33 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 7,42 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 7,48 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,63 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,81 (s, 1H), 11,62 (s, 1H); MSGMS (M+H) 306; Analizė. (C₁₉H₁₉N₃O·0,75 H₂O) C, H, N.

F pavyzdys: 7 ir 7a junginiai



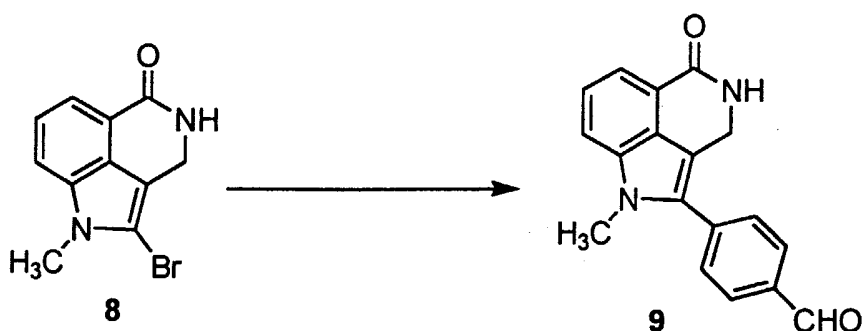
[1 (0,50 g, 2,9 mmol) tirpalą 7 ml DMF 0 °C temperatūroje pridedama 65 % natrio hidrido (0,267 g, 6,67 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 30 min., po to 0 °C temperatūroje pridedama jodmetano (0,18 ml, 2,9 mmol). Reakcijos mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros ir maišoma 1,5 val. Tirpiklis nugarinamas vakuume, liekana ištirpinama EtOAc ir

plaunama H₂O ir sočiu NaCl tirpalu. Organinis sluoksnis džiovinamas MgSO₄, ir sukcentravus gaunama ruda kieta medžiaga, kuri gryninama sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuuojant 0-1 % MeOH CHCl₃ gradientu ir gaunama 0,270 g (50 %) **7** ir 0,0104 g (18 %) **7a**, kurie yra gelsvos kietos medžiagos.

7: IR (KBr) 3205, 1658, 1610, 1475, 1302, 1280, 817 cm⁻¹; ¹H BMR (DMSO-d₆) δ 3,80 (s, 3H), 4,76 (s, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,18 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 7,31 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 7,51 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 7,62 (s, 1H); MSGMS (M+H) 187.

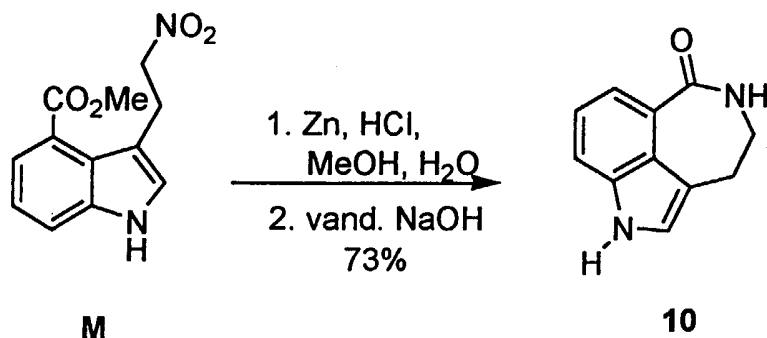
7a: IR (KBr) 1666, 1618, 1425, 1300, 1272, 1189, 842 cm⁻¹; ¹H BMR (DMSO-d₆) δ 3,05 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,89 (s, 2H), 7,17-7,22 (m, 2H), 7,35 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 7,51 (d, 1H, J = 6,0 Hz); MSGMS (M+H) 201.

G pavyzdys: 9 junginys

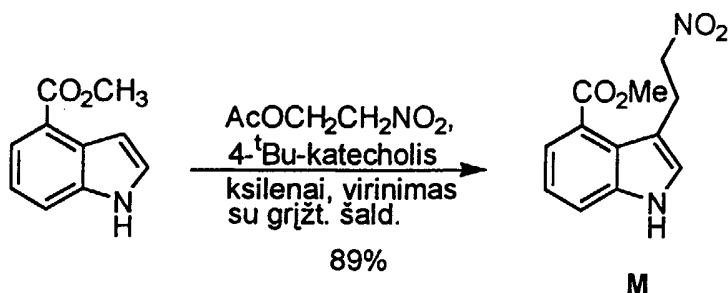


Junginys **9** buvo pagamintas iš bromido **8**, naudojant metodiką, panašią į aukščiau aprašytą **4** junginiui gauti. IR (KBr) 1699, 1662, 1601, 1466, 1292, 1226 cm⁻¹; ¹H BMR (DMSO-d₆) δ 3,82 (s, 3H), 4,88 (s, 2H), 7,30 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 7,39 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 7,65 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 7,78 (s, 1H), 7,82 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 8,05 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 10,08 (s, 1H); DSGMS (M+H) 291,1130.

H pavyzdys: 3,4,5,6-Tetrahidro-1H-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas (10)



Junginys **10** buvo pagamintas pagal būdą, kurį bendrai aprašė Clark et al (*J. Med. Chem.* (1990), 33:633-614) ir Somei et al (*Chem. Pharm. Bull.* (1988), 36:1162-1168).



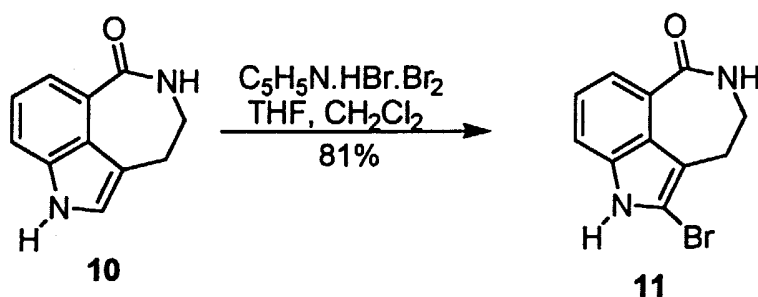
Pirmiausia buvo pagamintas **M** junginys tokiu būdu. Metilo indol-4-karboksilato (3,28 g, 18,7 mmol) ir nitroetilacetato (2,99 g, 22,5 mmol) tirpalas ksilenuose (23 ml) veikiamas 4-t-butilkatecholiu (22 mg) ir virinamas su grįžtamu šaldytuvu 3,5 val. Tirpalas paliekamas atvėsti iki kambario temperatūros ir sumažintame slėgyje nugarinamas tirpiklis. Išgryninus liekaną sparčiosios chromatografijos metodu (3:1 heksanai:EtOAc), gaunama gelsva kieta medžiaga, 4,13 g (89 %), lyd. temp. 101-102 °C; ¹H BMR (DMSO-d₆) δ 3,54 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 3,93 (s, 3H), 4,79 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 7,23 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,66 (m, 2H), 11,49 (pl.s, 1H); DSGMS (M+H): apskaičiuota pagal C₁₂H₁₂N₂O₄+H: 249,0875, rasta: 249,0870.

Tarpinis junginys **M** (1,12 g, 4,53 mmol) buvo ištirpintas MeOH (70 ml) silpnai šildant. Pridedama vandeninio 2M HCl (70 ml). Intensyviai maišant, dalimis pridedama cinko dulkių, ir gautas mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 30 min. Karštas reakcijos mišinys nufiltruojamas, filtratas veikiamas vandeniniu 2M NaOH (85 ml) ir gautas mišinys nufiltruojamas per popierių išklotą Biuchnerio piltuvą. Ant filtro surinktos nuosėdos perplaunamos MeOH. MeOH nugarinamas sumažintame slėgyje, ir vandeninis mišinys ekstrahuojamas EtOAc (2 x 100 ml). Organinis tirpalas plaunamas vandeniu ir

sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas (Na_2SO_4), nufiltruojamas ir sukonzentruojamas. Negryną produktą perkristalinus iš $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, gaunamas triciklinis junginys, kuris yra geltona kieta medžiaga, 611 mg (73 %). Lyd. temp. 234-236 °C; ^1H BMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2,55 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 7,22 (t, 1H, $J = 7,7$ Hz), 7,31 (s, 1H), 7,58 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz), 7,70 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz), 8,04 (pl.t, 1H), 11,17 (pl.s, 1H); analizė ($\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$) C, H, N.

I pavyzdys: 2-Brom-3,4,5,6-tetrahidro-1H-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas

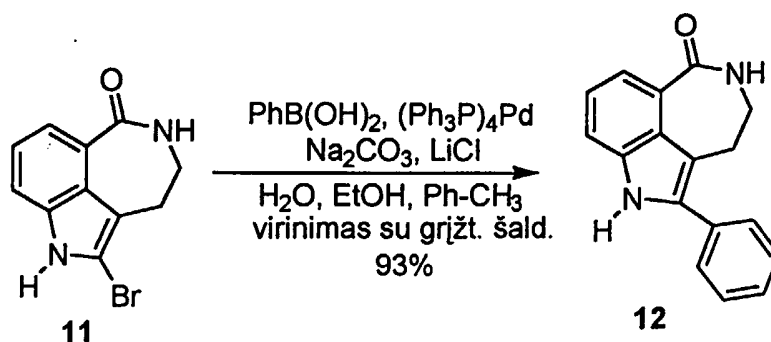
(11)



10 junginys (264 mg, 1,42 mmol) CH_2Cl_2 (30 ml) ir THF (30 ml) 0 °C temperatūroje veikiamas piridinio tribromidu (0,534 g, 1,67 mmol). Oranžinis tirpalas maišomas 10 min., po to paliekamas sušilti iki kambario temperatūros ir maišomas dar vieną valandą. Įpilama vandens (30 ml) ir organiniai tirpikliai nugarinami vakuume. Vandėninis tirpalas pašarminamas iki pH = 8-9 1M NaOH ir ekstrahuojamas CH_2Cl_2 (3 x 30 ml). Organinis tirpalas plaunamas vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas (Na_2SO_4), nufiltruojamas ir sukonzentruojamas. Negrynas produktas perkristalinamas ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) ir gaunamas triciklinis bromidas, kuris yra geltona kieta medžiaga, 305 mg (81 %). Lyd. temp. 204-206 °C (skyla); ^1H BMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2,85 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 7,25 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,52 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,72 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 8,14 (pl.t, 1H), 12,05 (pl.s, 1H); DSGMS (M+H) apskaičiuota pagal $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{BrN}_2\text{O}+\text{H}$: 264,9976, rasta 264,9984.

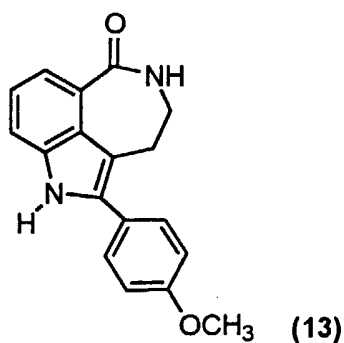
J pavyzdys: 2-Fenil-3,4,5,6-tetrahidro-1H-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas

(12)



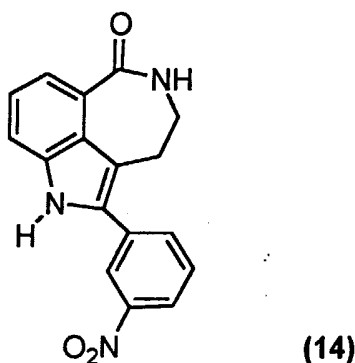
Triciklinis bromidas **11** (0,2 g, 0,75 mmol) toluene (20 ml) ir EtOH (10 ml) veikiamas kietu Na_2CO_3 (0,199 g, 1,88 mmol), LiCl (0,095 g, 2,25 mmol), fenilboro rūgštimi (0,138 g, 1,13 mmol) ir vandeniu (0,50 ml). Tirpalas degazuojamas ir pridedama tetrakis(trifenilfosfin)paladžio(0) (43 mg, 5 mol.%). Tirpalas virinamas su grįžtamu šaldytuvu 5 val., po to atšaldomas iki kambario temperatūros ir praskiedžiamas vandeniu (20 ml). Vandeninis sluoksnis pašarminamas iki $\text{pH} = 7-8$ sočiu vandeniniu K_2CO_3 ir ekstrahuojamas EtOAc (20 ml x 3). Organinis tirpalas plaunamas vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas (Na_2SO_4), nufiltruojamas ir sukonzentruojamas. Negrynas produktas perkristalinamas ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{heksanai}$) ir gaunamas 2-feniltriciklinis junginys, kuris yra gelsva kietą medžiaga, 183 mg (93 %). Lyd. temp. 249-255 °C (skyla); ^1H BMR ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ 3,14 (m, 2H), 3,53 (m, 2H), 7,23 (t, 1H, $J = 7,7$ Hz), 7,33 (m, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,55 (m, 3H), 7,83 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz); DSGMS (M+H) apskaičiuota pagal $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}+\text{H}$: 263,1184, rasta 263,1189. Analizė ($\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O} \cdot 0,8 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N.

K pavyzdys: 2-(4-Metoksifenil)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas (13)



Triciklinis bromidas **11** (48 mg, 0,18 mmol) toluene (5 ml) ir EtOH (2,5 ml) veikiamas kietu Na_2CO_3 (48 mg, 0,45 mmol), LiCl (23 mg, 0,54 mmol), p-metoksifenilboro rūgštimi (41 mg, 0,27 mmol) ir vandeniu (0,25 ml). Tirpalas degazuojamas ir pridedama tetrakis(trifenilfosfin)paladžio(0) (10 mg, 5 mol.%). Tirpalas virinamas su grįžtamu šaldytuvu 13 val., po to atšaldomas iki kambario temperatūros ir praskiedžiamas vandeniu (10 ml). Vandeninis sluoksnis pašarminamas iki $\text{pH} = 7-8$ sočiu vandeniniu K_2CO_3 ir ekstrahuojamas EtOAc (10 ml x 3). Organinis tirpalas plaunamas vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas (Na_2SO_4), nufiltruojamas ir sukonzentruojamas. Negrynas produktas perkristalinamas (MeOH/THF) ir gaunamas 2-(p-metoksifenil)-triciklinis junginys, kuris yra balta kieta medžiaga, 47,4 mg (89 %). Lyd. temp. 143-148 °C (skyla); ^1H BMR (DMSO-d_6) δ 3,08 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 7,14 (Abq d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 7,22 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz), 7,57 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 7,64 (Abq d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 7,70 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 8,11 (pl.t, 1H), 11,52 (pl.s, 1H); DSGMS (M+H) apskaičiuota pagal $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H}$: 293,1290, rasta 293,1301. Analizė ($\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$) C, H, N.

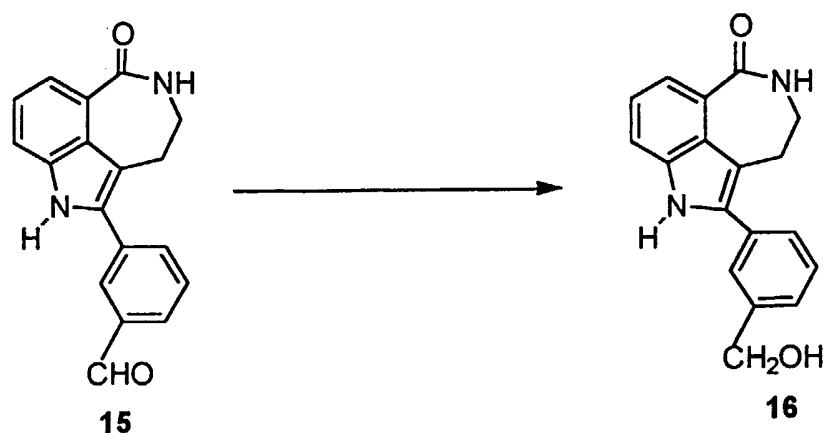
L pavyzdys: 2-(3-Nitrofenil)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas (14)



Triciklinis bromidas **11** (27 mg, 0,10 mmol) 1,4-dioksane (1,0 ml) veikiamas kietu K_2CO_3 (41 mg, 0,30 mmol), m-nitrofenilboro rūgštimi (34 mg, 0,20 mmol) ir vandeniu (0,25 ml). Tirpalas degazuojamas ir pridedama tetrakis(trifenilfosfin)paladžio(0) (12 mg, 10 mol.%). Tirpalas kaitinamas 100 °C temperatūroje 1 val., po to atšaldomas iki kambario temperatūros ir praskiedžiamas vandeniu (2 ml). Vandeninis sluoksnis pašarminamas iki $\text{pH} = 7-8$ sočiu vandeniniu K_2CO_3 ir ekstrahuojamas EtOAc (5 ml x 3). Organinis

tirpalas plaunamas vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas (Na_2SO_4), nufiltruojamas ir sukonzentruojamas. Negrynas produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos metodu (3-5 % MeOH CHCl_3) ir gaunamas **14**, kuris yra geltona kieta medžiaga, 26,3 mg (87 %). Lyd. temp. 268-270 °C (skyla); ^1H BMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3,16 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 8,30 (m, 1H), 8,53 (pl.s, 1H), 8,16 (m, 2H), 11,93 (pl.s, 1H); DSGMS (M+Na) apskaičiuota pagal $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3+\text{Na}$: 330,0855, rasta 330,0847. Analizė ($\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$) C, H, N.

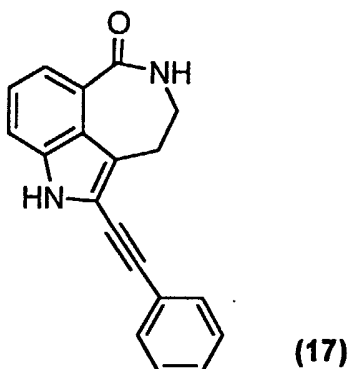
M pavyzdys: 2-(3-Hidroksimetilfenil)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas (16)



Triciklinis bromidas (381 mg, 1,44 mmol) ir 3-formilbenzenboro rūgštis (345 mg, 2,16 mmol) kopuliuojami panašiu būdu, kaip aukščiau aprašyta **12** junginio atveju, ir gaunamas 2-(3-formilfenil)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas **15**, 346 mg (83 %), kuris yra gelsvai ruda kieta medžiaga. ^1H BMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,86 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 7,01 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,34 (d, 1H, $J = 7,3$ Hz), 7,50 (m, 2H), 7,73 (m, 2H), 7,85 (pl.t, 1H), 7,94 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 11,50 (pl.s, 1H).

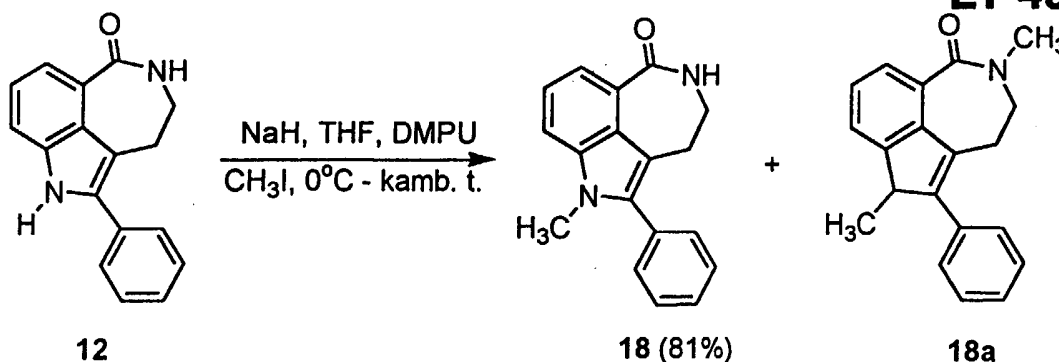
Junginys **16** buvo išskirtas kaip pašalinis produktas iš **15** junginio redukcinio amininimo su dimetilaminu ir natrio cianborhidridu, ir perkristalinius (CH_2Cl_2 /heksanai) gauta gelsva kieta medžiaga. Lyd. temp. 258-259 °C (skyla); ^1H BMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3,11 (m, 2H), 3,43 (m, 2H), 4,64 (d, 2H, $J = 5,5$ Hz), 5,36 (t, 1H, $J = 5,5$ Hz), 7,26 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,41 (m, 1H), 7,56 (m, 3H), 7,66 (m, 1H), 7,73 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 8,14 (m, 1H), 11,64 (pl.s, 1H); analizė ($\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0,25 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

N pavyzdys: 2-(Feniletinil)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas (17)



Triciklinis bromidas **11** (58,6 mg, 0,22 mmol) DMF (1 ml) degazuojamas ir veikiamas tributil(feniletinil)alavu (95,2 mg, 0,24 mmol) ir tetrakis(trifenilfosfin)paladžiu(0) (13 mg, 2 mol%). Pridedamas vienas kristalas 2,6-di-t-butil-4-metilfenolio, ir tirpalas kaitinamas 60 °C temperatūroje 10 val. Vis dar yra pradinės medžiagos, todėl tirpalas kaitinamas 100 °C temperatūroje dar 2 val. Reakcijos mišinys atvėsinaamas iki kambario temperatūros, praskiedžiamas vandeniu (2 ml) ir ekstrahuojamas EtOAc (5 ml x 3). Organinis tirpalas plaunamas vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas (Na_2SO_4), nufiltruojamas ir sukonzentruojamas. Negrynas produktas gryninamas radialine chromatografija (2 mm SiO_2 ; 3 % MeOH CH_2Cl_2) ir gaunamas **17**, kuris yra balta kieta medžiaga (34,8 mg, 55 %). Lyd. temp. 255-256 °C (skyla); ^1H BMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 11,86 (s, 1H), 8,17 (m, 1H), 7,75 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,63 (m, 3H), 7,51 (m, 3H), 7,33 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz), 3,50 (m, 2H), 3,09 (m, 2H); DSGMS (FAB, $M+H$) apskaičiuota pagal $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}+H$: 287,1184, rasta 287,1192; analizė ($\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O} \cdot 0,6 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N.

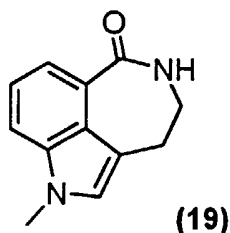
O pavyzdys: 1-Metil-2-fenil-3,4,5,6-tetrahidro-1H-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas (18)



12 (51,3 mg, 0,20 mmol) junginio tirpalas THF (1 ml) ir 0,1 ml 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinono (DMPU) atšaldomas ledo/vandens vonioje ir į jį lašinama NaH (0,45 mmol) suspensija THF (0,5 ml). Geltonas mišinys pamaišomas 0 °C temperatūroje 10 min. ir į jį lašinamas 1M jodmetano tirpalas THF (0,22 ml, 0,22 mmol). Mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros ir maišoma 30 min. Reakcija stabdoma sočiu vandeniniu NH₄Cl 0 °C temperatūroje ir ekstrahuojama EtOAc (5 ml x 3). Organinis tirpalas plaunamas vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas (Na₂SO₄), nufiltruojamas ir sukonzentruojamas. Negrynas produktas gryninamas radialine chromatografija (2 mm SiO₂; 1-5 % MeOH CH₂Cl₂) ir gaunamas **18**, kuris yra balta kieta medžiaga, 44,9 mg (81 %). Lyd. temp. 254-256 °C (skyla); ¹H BMR (DMSO-d₆) δ 2,88 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 7,34 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 7,56 (m, 5H), 7,73 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,80 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 8,15 (pl.t, 1H); analizė (C₁₈H₁₆N₂O·0,75 H₂O) C, H, N.

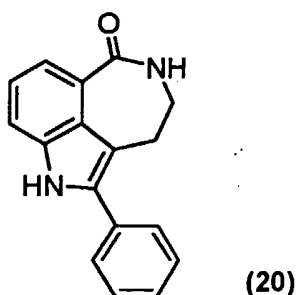
Buvo išskirtas nedidelis kiekis **18a** junginio – 1,5-dimetil-2-fenil-3,4,5,6-tetrahidro-1H-azepino[5,4,3-cd]indol-6-ono. Lyd. temp. 175-177 °C; ¹H BMR (DMSO-d₆) δ 2,91 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,65 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 7,34 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 7,58 (m, 5H), 7,72 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,79 (d, 1H, J = 7,8 Hz); analizė (C₁₉H₁₈N₂O·0,5 H₂O) C, H, N.

P pavyzdys: 1-N-metil-3,4,5,6-tetrahidro-1H-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas (19)



Metilo indol-4-karboksilato (402 mg, 2,30 mmol) tirpalas DMF (5 ml) atšaldomas ledo/vandens vonioje ir veikiamas NaH (100 mg, 2,5 mmol, 60 % mineralinėje alyvoje). Gautas geltonas tirpalas maišomas 0 °C temperatūroje 30 min., po to sulašinamas Mel (482 mg, 212 µl, 3,4 mmol) tirpalas DMF (3,5 ml). Tirpalui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros. Reakcija stabdoma sočiu vandeniniu NH₄Cl 0 °C temperatūroje ir ekstrahuojama EtOAc (10 ml x 3). Organinis tirpalas plaunamas vandeniu ir sočiu NaCl, džiovinamas (Na₂SO₄), nufiltruojamas ir sukonzentravus gaunamas metilo (N-metil)-indol-4-karboksilatas, kuris yra geltona alyva, 430 mg (99 %). N-metilkarboksiindolas paverčiamas N-metil-[5,6,7]-tricikliniu indolu panašiu būdu, kaip aprašyta 10 junginio atveju, ir gaunamas 1-N-metil-3,4,5,6-tetrahidro-1H-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas, kuris yra spindinti balta kieta medžiaga, 256 mg (54 % po perkristalinimo (CH₂Cl₂/MeOH/heksanai)). Lyd. temp. 194-195 °C; ¹H BMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,96 (m, 2H), 3,43 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 7,29 (m, 2H), 7,64 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,72 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 8,09 (pl.t, 1H); DSGMS (FAB, MH⁺). Apskaičiuota pagal C₁₂H₁₃N₂O: 201,1028, rasta: 201,1020; analizė (C₁₂H₁₂N₂O·0,2 H₂O) C, H, N.

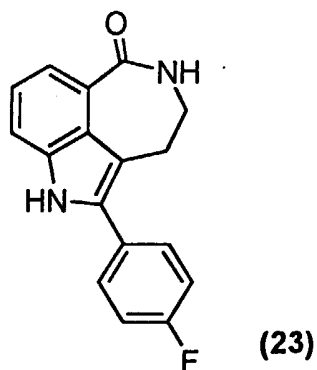
Q pavyzdys: (rac)-3-Fenil-3,4,5,6-tetrahidro-1H-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas (20)



Panašiu būdu, kaip aukščiau aprašytas metilo 3-(nitroetil)-indol-4-karboksilatui **D** gauti, metilo indol-4-karboksilatas (85 mg, 0,49 mmol) ir nitrostirenas (80 mg, 0,54 mmol) kaitinami 160 °C temperatūroje užlydytame vamzdelyje 12 val. Produktas, išskirtas chromatografuojant per silikagelį, yra ruda alyva, 132 mg (83 %). Tarpinis nitroalkanas redukuojamas/ciklizuojamas aukščiau aprašytu būdu ir gaunamas (rac)-3-fenil-3,4,5,6-tetrahidro-1H-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas, kuris yra balta kieta medžiaga, 51,4 mg (48 % po chromatografijos ir perkristalinimo). Lyd. temp. 201-203 °C; ¹H BMR (300

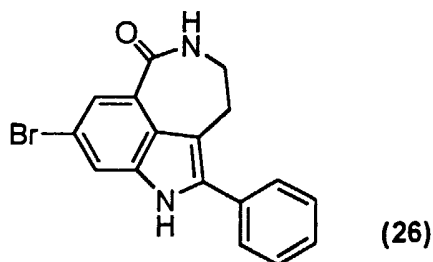
MHz, DMSO- d_6) δ 3,73 (m, 2H), 4,42 (m, 1H), 7,28 (pl.m, 8H), 7,64 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 7,77 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 11,32 (pl.s, 1H); DSGMS (FAB, MH $^+$). Apskaičiuota pagal $C_{17}H_{15}N_2O$: 263,1184, rasta: 263,1180; analizė ($C_{17}H_{14}N_2O \cdot 0,25 H_2O$) C, H, N.

R pavyzdys: 2-(4-Fluorfenil)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas (23)



Panašiu būdu, kaip aprašyta **12** junginio gavimo atveju, triciklinis bromidas (100 mg, 0,54 mmol) kopuliuojamas su 4-fluorbenzenboro rūgštimi (79 mg, 0,57 mmol) ir gaunamas 2-(4-fluorfenil)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas, 107 mg (99 %), kuris yra gelsva kieta medžiaga. 1H BMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3,04 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 7,22 (men. t, 1H, $J = 7,7$ Hz), 7,39 (m, 2H), 7,56 (dd, 1H, $J = 8,0, 0,9$ Hz), 7,64 (m, 3H), 8,05 (pl.t, 1H), 11,57 (pl.s, 1H); DSGMS (FAB, MH $^+$). Apskaičiuota pagal $C_{17}H_{14}FN_2O$: 281,1090, rasta: 281,1093; analizė ($C_{17}H_{13}FN_2O \cdot 0,6 H_2O$) C, H, N.

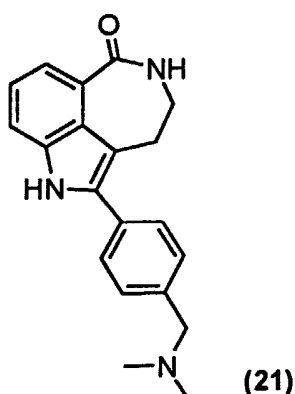
S pavyzdys: 8-Brom-2-fenil-3,4,5,6-tetrahidro-1H-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas (26)



12 junginio (2-fenil-3,4,5,6-tetrahidro-1H-azepino[5,4,3-cd]indol-6-ono) (22 mg, 0,08 mmol) tirpalas CH_2Cl_2 (1 ml) ir THF (1 ml) veikiamas piridinio

tribromidu (29 mg, 0,09 mmol). Tirpalas maišomas 3 val. kambario temperatūroje, po to praskiedžiamas vandeniu (2 ml) ir 1M NaOH vandeninio sluoksnio pH sureguliuojamas iki 9-10. Mišinys ekstrahuojamas CH_2Cl_2 (3 x 5 ml). Organinis tirpalas plaunamas vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas (Na_2SO_4), nufiltruojamas ir sukonzentruojamas. Išgryninus negryną produktą radialinės chromatografijos metodu (1 mm silikagelis; 1 % MeOH CHCl_3), gaunamas 8-brom-junginys, 12,8 mg (47 %), kuris yra gelsva kieta medžiaga. ^1H BMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,06 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 7,43 (men. t, 1H, $J = 7,4$ Hz), 7,55 (men. t, 2H, $J = 7,6$ Hz), 7,66 (men. d, 2H, $J = 7,6$ Hz), 7,70 (men. d, 1H, $J = 1,5$ Hz), 7,75 (men. d, 1H, $J = 1,5$ Hz), 8,24 (pl.t, 1H), 11,77 (pl.s, 1H); DSGMS (FAB, MH^+). Apskaičiuota pagal $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{BrN}_2\text{O}$: 341,0289, rasta: 341,0294.

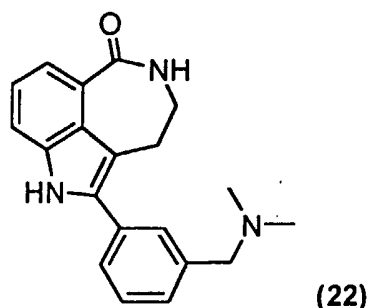
T pavyzdys: 2-(4-(N,N-Dimetilamino)metilfenil)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas (21)



Panašiu būdu, kaip aukščiau aprašyta 12 junginio gavimo atveju, triciklinis bromidas (168 mg, 0,63 mmol) kopuliuojamas su 4-formilbenzenboro rūgštimi (142 mg, 0,95 mmol) ir gaunamas 2-(4-formilfenil)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas, 141 mg (77 %), kuris yra geltona kieta medžiaga. Lyd. temp. 238-240 °C (skyla); ^1H BMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,12 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 7,28 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,59 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,62 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,88 (Abq sistemos d, 2H, $J = 7,7$ Hz), 8,05 (Abq sistemos d, 2H, $J = 7,7$ Hz), 8,11 (pl.t, 1H), 10,07 (s, 1H), 11,75 (pl.s, 1H); DSGMS (FAB, MH^+). Apskaičiuota pagal $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2$: 291,1134, rasta: 291,1132.

Šis aldehidas (310 mg, 1,07 mmol) MeOH (40 ml) veikiamas dimetilaminu (2M tirpalas MeOH, 6,41 ml). Tirpalas atšaldomas ledo/vandens vonioje ir į jį lašinamas natrio cianborhidrido (74 mg, 1,18 mmol) ir cinko chlorido (80 mg, 0,59 mmol) tirpalas MeOH (10 ml). Gautų tirpalo pH 2M metanoliniu HCl sureguliuojamas iki pH = 6-7. Pamaišius 30 min., reakcija stabdoma konc. HCl (0,2 ml) ir nugarinamas metanolis. Liekana praskiedžiama vandeniu (30 ml). KOH sureguliuojamas tirpalo pH iki pH = 10-11 ir ekstrahuojama CH₂Cl₂ (30 ml x 3). Organinis tirpalas plaunamas vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas (Na₂SO₄), nufiltruojamas ir sukonzentruojamas. Negrynas produktas perkristalinamas (CH₂Cl₂/MeOH/heksanai) ir gaunamas 2-(4-(N,N-dimetilamino)metilfenil)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas, 245 mg (72 %), kuris yra nevisai balta kieta medžiaga. Lyd. temp. 226-229 °C (skyla); ¹H BMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,18 (s, 6H), 3,06 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,44 (s, 2H), 7,21 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 7,43 (Abq sistemos d, 2H, J = 7,9 Hz), 7,56 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,61 (Abq sistemos d, 2H, J = 7,9 Hz), 7,69 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 8,05 (pl.t, 1H), 11,53 (pl.s, 1H); DSGMS (FAB, MH⁺). Apskaičiuota pagal C₂₀H₂₂N₃O: 320,1763; rasta: 320,1753; analizė (C₂₀H₂₁N₃O·0,55 H₂O) C, H, N.

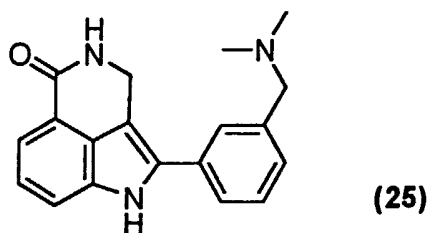
U pavyzdys: 2-(3-(N,N-Dimetilamino)metilfenil)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas (22)



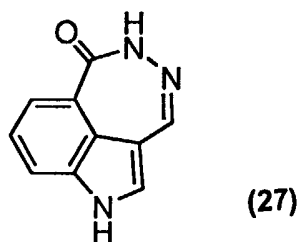
Aldehidas **15** (346 mg, 1,19 mmol) MeOH (40 ml) veikiamas dimetilaminu (2M tirpalas MeOH, 7,16 ml). Tirpalas atšaldomas ledo/vandens vonioje ir į jį lašinamas natrio cianborhidrido (82 mg, 1,31 mmol) ir cinko chlorido (89 mg, 0,66 mmol) tirpalas MeOH (10 ml). Gautų tirpalo pH 2M metanoliniu HCl sureguliuojamas iki pH = 6-7. Pamaišius 30 min., reakcija

stabdoma konc. HCl (0,2 ml) ir nugarinamas metanolis. Liekana praskiedžiama vandeniu (30 ml). KOH sureguliuojamas tirpalo pH iki pH = 10-11 ir ekstrahuojama CH₂Cl₂ (30 ml x 3). Organinis tirpalas plaunamas vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas (Na₂SO₄), nufiltruojamas ir sukonzentruojamas. Negrynas produktas perkristalinamas (CH₂Cl₂/MeOH/heksanai) ir gaunamas 2-(3-(N,N-dimetilamino)metilfenil)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas, 332 mg (87 %), kuris yra spindintys geltoni kristalai. Lyd. temp. 222-225 °C; ¹H BMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,20 (s, 6H), 3,06 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 7,21 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 7,41 (pl.d, 1H, J = 7,4 Hz), 7,50 (m, 4H), 7,69 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 8,05 (pl.t, 1H), 11,56 (pl.s, 1H); DSGMS (FAB, MH⁺). Apskaičiuota pagal C₂₀H₂₂N₃O: 320,1763; rasta: 320,1753; analizė (C₂₀H₂₁N₃O·0,25 H₂O) C, H, N.

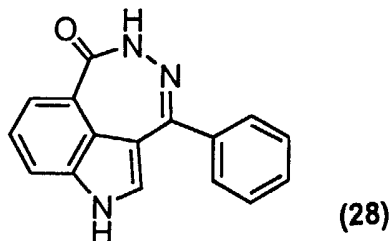
V pavyzdys: 25 junginys



Į 2M (CH₃)₂NH tirpalą MeOH (0,6 ml, 1,13 mmol) pridedama 5N HCl-MeOH (0,08 ml, 0,380 mmol), o po to aldehydo (0,055 g, 0,188 mmol) suspensijos 3 ml MeOH ir NaBH₃CN (0,012 g, 0,188 mmol). Susidariusi suspensija maišoma 24 val. kambario temperatūroje. Pridedama konc. HCl, kol pH tampa mažesnis nei 2, ir vakuume nugarinamas MeOH. Liekana ištirpinama H₂O ir ekstrahuojama EtOAc. Vandėninis tirpalas pašarminamas iki pH apie 9 kietu KOH ir ekstrahuojamas EtOAc. Organinis sluoksnis džiovinamas MgSO₄ ir sukonzentravus gaunama geltona kieta medžiaga, kuri gryninama eliuuojant nuo CHCl₃ iki 10 % MeOH/NH₃ CHCl₃ gradientu ir gaunama 0,024 g geltonos kietos medžiagos. ¹H BMR (DMSO-d₆) δ 2,18 (s, 6H), 3,45 (s, 2H), 5,03 (s, 2H), 7,20-7,30 (m, 2H), 7,35 (d, 1H, J = 6 Hz), 7,40-7,58 (m, 3H), 7,60 (s, 1H), 7,79 (pl.s, 1H), 11,68 (pl.s, 1H); DSGMS 306,1626.

W pavyzdys: 1,5-Dihidro-[1,2]diazepino[4,5,6-cd]indol-6-onas (27)

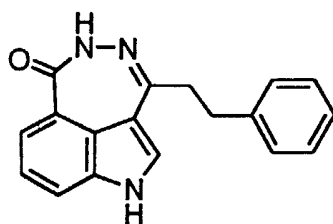
Tarpinio junginio J (3-formilkarboksiindolo) (246 mg, 1,21 mmol) tirpalas MeOH (10 ml) ir AcOH (0,1 ml) veikiamas hidrazinhidratu (176 mg, 3,5 mmol) ir tirpalas virinamas su grįžtamu šaldytuvu 30 min. Tirpalas atšaldomas ledo/vandens vonioje ir, nufiltravus nusėdusią kietą medžiagą, gaunamas 1,5-dihidro-[1,2]diazepino[4,5,6-cd]indol-6-onas, 168 mg (75 %), kuris yra ryškiai geltona kietą medžiaga. Lyd. temp. 335-336 °C (skyla); ^1H BMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 7,11 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,44 (m, 3H), 7,56 (d, 1H, $J = 2,7$ Hz), 10,09 (s, 1H), 11,74 (pl.s, 1H); analizė ($\text{C}_{10}\text{H}_7\text{N}_3\text{O}$) C, H, N.

X pavyzdys: 1,5-Dihidro-3-fenil-[1,2]diazepino[4,5,6-cd]indol-6-onas (28)

Metilo indol-4-karboksilato (40 mg, 0,23 mmol) tirpalas dichlorethane (2 ml) veikiamas benzoilo chloridu (0,69 mmol) kambario temperatūroje. Oranžinis tirpalas atšaldomas ledo/vandens vonioje ir veikiamas aliuminio chloridu (0,69 mmol). Tamsiai oranžinis tirpalas sušildomas iki kambario temperatūros per 1 val., po to supilamas į ledu atšaldytą vandeninį 2M HCl. Vandeninis tirpalas pašarminamas iki pH = 9-10 kietu KOH ir ekstrahuojamas CH_2Cl_2 (10 ml x 3). Organinis tirpalas plaunamas vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas (Na_2SO_4), nufiltruojamas ir sukonzentruojamas. Negrynas produktas gryninamas radialinės chromatografijos metodu (1 mm silikagelis; 3 % MeOH CHCl_3) ir gaunamas metilo 3-fenacilindol-4-karboksilatas, kuris yra alyva, 63 mg (99 %). 3-Fenacilkarboksiindolo (60 mg, 0,25 mmol) tirpalas MeOH (5 ml) ir konc. HCl (0,1 ml) veikiamas hidrazinhidratu (36 mg, 0,73 mmol) ir tirpalas virinamas su grįžtamu šaldytuvu

3 val. Reakcijos mišinys veikiamas ledu/vandeniu, vandeninis sluoksnis pašarminamas iki pH = 10-11 kietu KOH ir ekstrahuojamas CH₂Cl₂ (30 ml x 3). Organinis tirpalas plaunamas vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas (Na₂SO₄), nufiltruojamas ir sukonzentruojamas. Negrynas produktas perkristalinamas (CH₂Cl₂/heksanai) ir gaunamas 1,5-dihidro-3-fenil-[1,2]diazepino[4,5,6-cd]-indol-6-onas, 33 mg (51 %), kuris yra ryškiai geltona kieta medžiaga. Lyd. temp. 177-179 °C; ¹H BMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ 7,22 (m, 2H), 7,47 (m, 3H), 7,58 (m, 4H), 10,45 (s, 1H), 11,92 (pl.s, 1H); analizė (C₁₀H₇N₃O·0,75 H₂O) C, H, N.

Y pavyzdys: 1,5-Dihidro-3-fenetil-[1,2]diazepino[4,5,6-cd]indol-6-onas
(29)

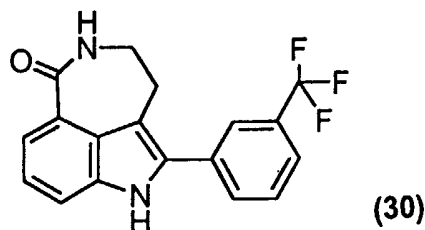


(29)

Metilo indol-4-karboksilato (250 mg, 1,43 mmol) tirpalas dichlorethane (3 ml) veikiamas 3-fenilpropionilo chloridu (361 mg, 2,14 mmol) kambario temperatūroje. Oranžinis tirpalas atšaldomas iki 0 °C ir veikiamas aluminio chloridu (572 mg, 4,29 mmol). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 2 val., po to supilamas į ledą atšaldytą vandeninį 1M HCl. Vandeninis tirpalas pašarminamas iki pH = 8 1M NaOH ir ekstrahuojamas CH₂Cl₂ (10 ml x 3). Organinis tirpalas plaunamas vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas (Na₂SO₄), nufiltruojamas ir sukonzentravus gaunamas metilo 3-(3-fenilpropionil)indol-4-karboksilatas, kuris yra gelsva kieta medžiaga, 395 mg (90 %). 3-(3-Fenilpropionil)-4-karboksiindolo (95,5 mg, 0,31 mmol) tirpalas MeOH (3 ml) ir HCl (0,1 ml) veikiamas hidrazinhidratu (47 mg, 0,93 mmol), ir tirpalas virinamas su grįžtamu šaldytuvu 8 val. Tirpalas atšaldomas ledo/vandens vonioje, nusėdusi kieta medžiaga nufiltruojama ir gaunamas 1,5-dihidro-3-fenetil-[1,2]diazepino[4,5,6-cd]-indol-6-onas, 60,2 mg (71 %). Negrynas produktas gryninamas radialinės chromatografijos metodu (2 mm SiO₂, 5:1 heksanai:EtOAc) ir gaunama geltona kieta medžiaga. Lyd. temp. 182-183,5 °C; ¹H BMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ 2,80 (m, 2H), 2,84 (m,

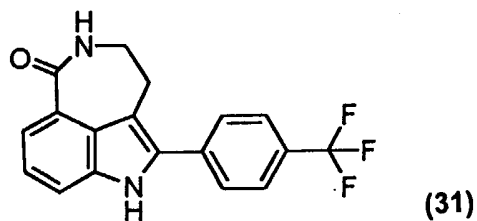
2H), 7,22 (m, 2H), 7,31 (m, 4H), 7,54 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 11,92 (pl.s, 1H); analizė ($C_{10}H_7N_3O \cdot 0,1 H_2O$) C, H, N.

Z pavyzdys: 2-(3-Trifluormetilfenil)-1,3,4,5-tetrahidro-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas (30)



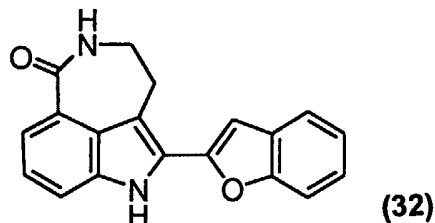
Panašiu būdu, kaip aprašyta 12 junginio gavimo atveju, triciklinis bromidas (300 mg, 1,13 mmol) kopuliuojamas su 3-trifluormetilfenilboro rūgštimi (322 mg, 1,70 mmol) ir gaunamas 2-(3-trifluormetil-fenil)-1,3,4,5-tetrahidroazepino[5,4,3-cd]indol-6-onas, 300 mg (80 %), kuris yra gelsva kieta medžiaga. Lyd. temp. 212,5-213,5 °C; 1H BMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 3,08 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 7,27 (men. t, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,60 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,71 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 7,77 (m, 2H), 7,96 (m, 2H), 8,13 (pl.t, 1H), 11,78 (pl.s, 1H); MS (FAB, MH^+) 331; analizė ($C_{18}H_{13}F_3N_2O \cdot 0,5 H_2O$) C, H, N.

AA pavyzdys: 2-(4-Trifluormetilfenil)-1,3,4,5-tetrahidro-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas (31)



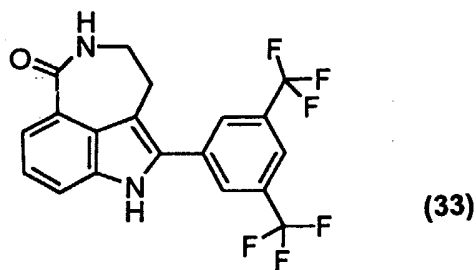
Panašiu būdu, kaip aprašyta 12 junginio gavimo atveju, triciklinis bromidas (300 mg, 1,13 mmol) kopuliuojamas su 4-trifluormetilfenilboro rūgštimi (322 mg, 1,70 mmol) ir gaunamas 2-(4-trifluormetil-fenil)-1,3,4,5-tetrahidroazepino[5,4,3-cd]indol-6-onas, 261 mg (70 %), kuris yra nevisai balta kieta medžiaga. Lyd. temp. 208-209 °C; 1H BMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 3,09 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 7,27 (men. t, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,60 (dd, 1H, $J = 8,4, 0,9$ Hz), 7,71 (dd, 1H, $J = 7,5, 0,6$ Hz), 7,88 (m, 4H), 8,13 (pl.t, 1H), 11,77 (pl.s, 1H); MS (FAB, MH^+) 331; analizė ($C_{18}H_{13}F_3N_2O \cdot 1,0 H_2O$) C, H, N.

BB pavyzdys: 2-Benzofuran-2-il-1,3,4,5-tetrahidro-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas (32)



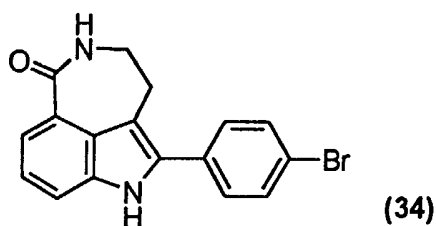
Panašiu į aukščiau aprašytą **12** junginiui gauti būdu triciklinis bromidas (300 mg, 1,13 mmol) kopuliuojamas su benzo[b]furan-2-boro rūgštimi (202 mg, 1,24 mmol), ir gaunamas 2-benzofuran-2-il-1,3,4,5-tetrahidro-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas, 264 mg (77 %), kuris yra geltona medžiaga. Lyd. temp. 207 °C (skyla); ¹H BMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ 3,23 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 7,31 (m, 4H), 7,61 (dd, 1H, J = 8,1, 0,9 Hz), 7,70 (m, 3H), 8,14 (pl.t, 1H), 11,97 (pl.s, 1H); MS (FAB, MH⁺) 303; analizė (C₁₉H₁₄N₂O₂·1,8 H₂O) C, H, N.

CC pavyzdys: 2-(3,5-bis-Trifluormetil-fenil)-1,3,4,5-tetrahidro-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas (33)



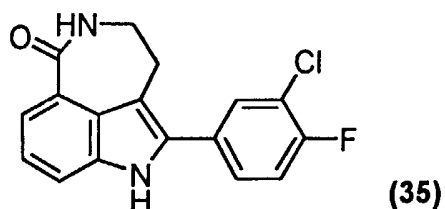
Panašiu būdu, kaip aprašyta **12** junginio gavimo atveju, triciklinis bromidas (300 mg, 1,13 mmol) kopuliuojamas su 3,5-bis-trifluormetilfenilboro rūgštimi (202 mg, 1,24 mmol) ir gaunamas 2-(3,5-bis-trifluormetil-fenil)-1,3,4,5-tetrahidroazepino[5,4,3-cd]indol-6-onas, 70 mg (16 %), kuris yra gelsva kieta medžiaga. Lyd. temp. 230 °C (skyla); ¹H BMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ 3,11 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 7,31 (men. t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,64 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,73 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 8,13 (pl.s, 1H), 8,16 (pl.t, 1H), 8,28 (pl.s, 2H), 11,95 (pl.s, 1H); MS (FAB, MH⁺) 399; analizė (C₁₉H₁₂F₆N₂O·0,2 heksano) C, H, N.

DD pavyzdys: 2-(4-Bromfenil)-1,3,4,5-tetrahidro-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas (34)



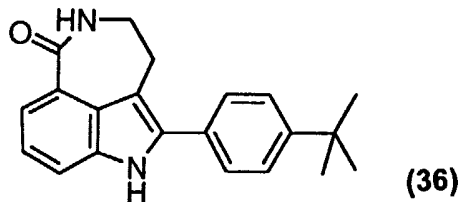
Panašiu būdu, kaip aprašyta **12** junginio gavimo atveju, 2-jod-1,3,4,5-tetrahidro-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas (85 mg, 0,28 mmol; žr toliau duodamą NN pavyzdį) kopuliuojamas su 4-bromfenilboro rūgštimi (62 mg, 0,31 mmol) ir gaunamas 2-(4-bromfenil)-1,3,4,5-tetrahidroazepino[5,4,3-cd]indol-6-onas, 19 mg (20 %), kuris yra balta kieta medžiaga. Lyd. temp. 160 °C (skyla); ¹H BMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ 3,04 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 7,23 (men. t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,56 (dd, 1H, J = 8,1, 0,9 Hz), 7,60 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,69 (dd, 1H J = 7,5, 0,6 Hz), 7,73 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 8,09 (pl.t, 1H), 11,64 (pl.s, 1H); MS (FAB, MH⁺) 341/343; analizė (C₁₇H₁₃BrN₂O·0,6 H₂O) C, H, N.

EE pavyzdys: 2-(3-Chlor-4-fluorfenil)-1,3,4,5-tetrahidro-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas (35)



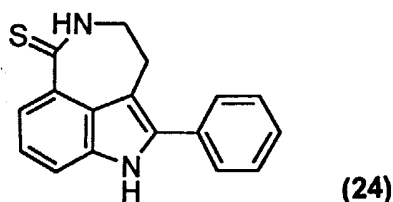
Panašiu būdu, kaip aprašyta **12** junginio gavimo atveju, triciklinis bromidas (300 mg, 1,13 mmol) kopuliuojamas su 3-chlor-4-fluorfenilboro rūgštimi (217 mg, 1,24 mmol) ir gaunamas 2-(3-chlor-4-fluorfenil)-1,3,4,5-tetrahidroazepino[5,4,3-cd]indol-6-onas, 217 mg (61 %), kuris yra gelsva kieta medžiaga. Lyd. temp. 234-235 °C; ¹H BMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ 3,04 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 7,24 (men. t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,57 (dd, 1H, J = 8,1, 0,9 Hz), 7,61 (m, 2H), 7,69 (dd, 1H, J = 7,5, 0,9 Hz), 7,85 (dd, 1H, J = 7,2, 2,1 Hz), 8,10 (pl.t, 1H), 11,68 (pl.s, 1H); DSGMS (FAB, MH⁺). Apskaičiuota pagal C₁₇H₁₃ClF₂N₂O: 315,0700, rasta: 315,0704; analizė (C₁₇H₁₂ClF₂N₂O·1,0 MeOH) C, H, N.

FF pavyzdys: 2-(4-*tret*-Butil-fenil)-1,3,4,5-tetrahidro-azepino[5,4,3-*cd*]indol-6-onas (36)



Panašiu būdu, kaip aprašyta **12** junginio gavimo atveju, triciklinis bromidas (300 mg, 1,13 mmol) kopuliuojamas su 4-*tret*-butilfenilboro rūgštimi (302 mg, 1,70 mmol) ir gaunamas 2-(4-*tret*-butilfenil)-1,3,4,5-tetrahidro-azepino[5,4,3-*cd*]indol-6-onas, 150 mg (42 %), kuris yra balta kieta medžiaga. Lyd. temp. 243-244 °C; ¹H BMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ 1,33 (s, 9H), 3,05 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 7,20 (men. t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,57 (m, 5H), 7,67 (dd, 1H, J = 7,2, 0,6 Hz), 8,07 (pl.t, 1H), 11,51 (pl.s, 1H); DSGMS (FAB, MH⁺). Apskaičiuota pagal C₂₁H₂₃N₂O: 319,1810, rasta: 319,1813; analizė (C₂₁H₂₂N₂O·0,3 H₂O) C, H, N.

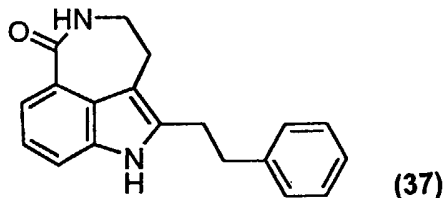
GG pavyzdys: 2-Fenil-1,3,4,5-tetrahidro-azepino[5,4,3-*cd*]indol-6-*tionas* (24)



12 junginys (48,6 mg, 0,18 mmol) toluene (2 ml) kambario temperatūroje veikiamas Lawesson'o reagentu (75 mg, 0,18 mmol). Tirpalas virinamas su grįžtamu šaldytuvu 2 val., po to paliekamas atvėsti iki kambario temperatūros ir praskiedžiamas vandeniu. Mišinys ekstrahuojamas EtOAc (3 x 5 ml). Organinis tirpalas plaunamas vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas (Na₂SO₄), nufiltruojamas ir sukonzentruojamas. Negrynas produktas perkristalinamas (CH₂Cl₂/heksanai) ir gaunamas tioamidas, 34,4 mg (68 %), kuris yra geltona kieta medžiaga. Lyd. temp. 223-226 °C (skyla); ¹H BMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ 3,10 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 7,23 (men. t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,57 (m, 5H), 7,61 (m, 3H), 7,69 (m, 2H), 8,19 (d, 1H, J = 7,6 Hz),

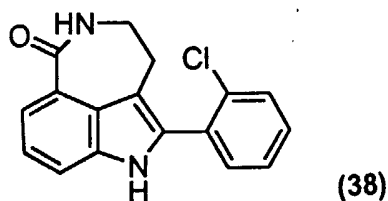
10,56 (pl.t, 1H), 11,68 (pl.s, 1H); DSGMS (FAB, MH⁺). Apskaičiuota pagal C₁₇H₁₅N₂S: 279,0956, rasta: 279,0952; analizė (C₁₇H₁₄N₂S·0,25 H₂O) C, H, N.

HH pavyzdys: 2-Fenetil-1,3,4,5-tetrahidro-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas (37)



Argono atmosferoje 2-feniletinil-3,4,5,6-tetrahidro-1H-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas (**17** junginys) (37 mg, 0,13 mmol) ir platinos oksidas (1,5 mg, 0,05 mmol) suspenduojami 2 ml MeOH. Į kolbą staigiai prileidžiama vandenilio dujų, ir gautas mišinys maišomas 24 °C temperatūroje, esant 1 atmosferos vandenilio slėgiui, 20 val. Katalizatorius nufiltruojamas, gautas tirpalas sukonzentruojamas ir gaunama gelsva kristalinė kieta medžiaga. Išgryninus radialinės chromatografijos metodu (5 % MeOH CHCl₃), po to perkristalinus (MeOH/CHCl₃/heksanai), gaunamas 2-fenetil-1,3,4,5-tetrahidro-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas, 14 mg (37 %), kuris yra gelsva kieta medžiaga. Lyd. temp. 207-208; ¹H BMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ 2,60 (m, 2H), 2,95 (m, 4H), 3,26 (m, 2H), 7,17 (m, 6H), 7,49 (dd, 1H, J = 7,8, 0,6 Hz), 7,61 (dd, 1H, J = 7,5, 0,6 Hz), 7,90 (pl.t, 1H), 11,16 (pl.s, 1H); MS (FAB, MH⁺) 291. Analizė (C₁₉H₁₈N₂O) C, H, N.

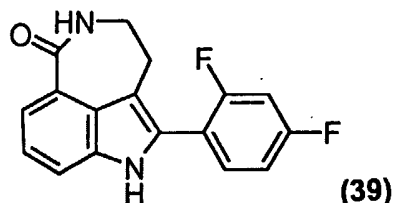
II pavyzdys: 2-(2-Chlorfenil)-1,3,4,5-tetrahidro-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas (38)



Panašiu būdu, kaip aprašyta **12** junginio gavimo atveju, triciklinis bromidas (210 mg, 0,79 mmol) kopuliuojamas su 2-chlorfenilboro rūgštimi (136 mg, 0,87 mmol) ir gaunamas 2-(2-chlorfenil)-1,3,4,5-tetrahidroazepino[5,4,3-cd]indol-6-onas, 78 mg (33 %), kuris yra spindinti

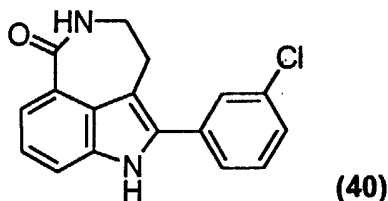
balta kieta medžiaga. Lyd. temp. 275 °C (skyla); ^1H BMR (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 2,76 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 7,23 (men. t, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,56 (m, 5H), 7,71 (dd, 1H, $J = 7,5, 0,9$ Hz), 8,07 (pl.t, 1H), 11,53 (pl.s, 1H); MS (FAB, MH^+) 297; analizė ($\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{OCl} \cdot 0,15 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N.

JJ pavyzdys: 2-(2,4-Difluorfenil)-1,3,4,5-tetrahidro-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas (39)



Panašiu būdu, kaip aprašyta 12 junginio gavimo atveju, triciklinis bromidas (200 mg, 0,75 mmol) kopuliuojamas su 2,4-difluorfenilboro rūgštimi (131 mg, 0,83 mmol) ir gaunamas 2-(2,4-difluorfenil)-1,3,4,5-tetrahidro-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas, 156 mg (69 %), kuris yra gelsva kieta medžiaga. Lyd. temp. 196-197 °C; ^1H BMR (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 2,84 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 7,25 (men. t, 1H, $J = 7,7$ Hz), 7,27 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,57 (dd, 1H, $J = 8,1, 0,9$ Hz), 7,64 (m, 1H), 7,70 (dd, 1H, $J = 7,5, 0,9$ Hz), 8,08 (pl.t, 1H), 11,58 (pl.s, 1H); MS (FAB, MH^+) 299; analizė ($\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OF}_2 \cdot 0,3 \text{ H}_2\text{O} \cdot 0,37 \text{ CHCl}_3$) C, H, N.

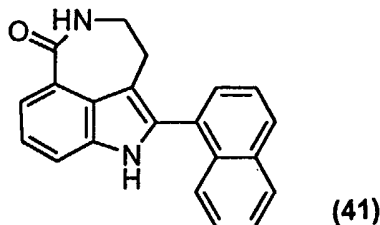
KK pavyzdys: 2-(3-Chlorfenil)-1,3,4,5-tetrahidro-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas (40)



Panašiu būdu, kaip aprašyta 12 junginio gavimo atveju, triciklinis bromidas (200 mg, 0,75 mmol) kopuliuojamas su 3-chlorfenilboro rūgštimi (130 mg, 0,83 mmol) ir gaunamas 2-(3-chlorfenil)-1,3,4,5-tetrahidro-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas, 151 mg (67 %), kuris yra spindinti gelsva kieta medžiaga. Lyd. temp. 147-149 °C; ^1H BMR (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 3,06 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 7,24 (men. t, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,46 (m, 1H), 7,58 (m, 4H),

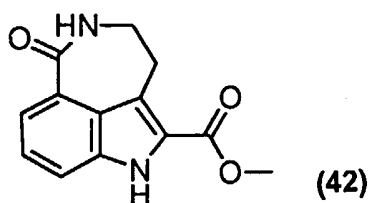
7,70 (m, 2H), 7,64 (m, 1H), 8,11 (pl.t, 1H), 11,68 (pl.s, 1H); MS (FAB, MH⁺) 297; analizė (C₁₇H₁₃N₂OCl·0,9 H₂O) C, H, N.

LL pavyzdys: 2-Naftalen-1-il-1,3,4,5-tetrahidro-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas (41)



Panašiu būdu, kaip aprašyta 12 junginio gavimo atveju, triciklinis bromidas (300 mg, 1,13 mmol) kopuliuojamas su 1-naftalenboro rūgštimi (214 mg, 1,24 mmol) ir gaunamas 2-naftalen-1-il-1,3,4,5-tetrahidroazepino[5,4,3-cd]indol-6-onas, 70 mg (20 %), kuris yra nevisai balta kieta medžiaga. Lyd. temp. 305 °C (skyla); ¹H BMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ 2,70 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 7,25 (men. t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,61 (m, 5H), 7,75 (dd, 1H, J = 7,5, 0,9 Hz), 7,82 (m, 1H), 8,06 (m, 3H), 11,67 (pl.s, 1H); MS (FAB, MH⁺) 313; analizė (C₂₁H₁₆N₂O·0,2 H₂O) C, H, N.

MM pavyzdys: 6-Okso-3,4,5,6-tetrahidro-1H-azepino[5,4,3-cd]indol-2-karboksirūgšties metilo esteris (42)

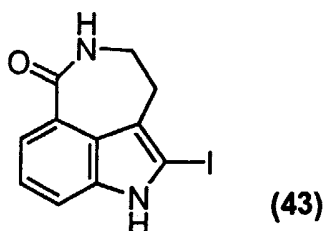


Toluene:metanolyje (8:2 (t/t), 2 ml) sumaišomi 2-jod-1,3,4,5-tetrahidro-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas (85 mg, 0,28 mmol; pagamintas kaip aprašyta aukščiau), paladžio tetrakis(trifenil)fosfinas) (19 mg, 0,02 mmol) ir trietilaminas (52 mg, 0,51 mmol). Per mišinį 10 min. burbuliuokais leidžiamos anglies monoksido dujos. Po to reakcijos mišinys kaitinamas užlydytame vamzdyje 85 °C temperatūroje 16 val. Tirpiklis nugarinamas, ir oranžinė kieta medžiaga gryninama radialinės chromatografijos metodu (chloroformas iki 5 % metanolio chloroforme). Balta kieta medžiaga perkristalinama (chloroformas/metanolis/heksanai), ir gaunamas 6-okso-3,4,5,6-tetrahidro-1H-

azepino[5,4,3-cd]indol-2-karboksirūgšties metilo esteris, 39 mg (100 %), kuris yra nevisai balta kieta medžiaga. Lyd. temp. 266-267 °C; ^1H BMR (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 3,25 (m, 2H), 3,43 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 7,38 (men. t, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,61 (dd, 1H, $J = 8,1, 0,9$ Hz), 7,74 (dd, 1H, $J = 7,5, 0,9$ Hz), 8,17 (pl.t, 1H), 11,93 (pl.s, 1H); MS (FAB, MH^+) 245; analizė ($\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$) C, H, N.

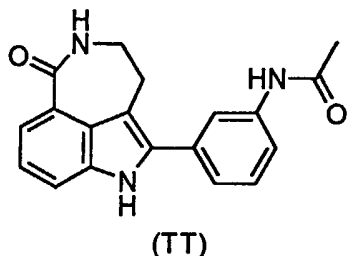
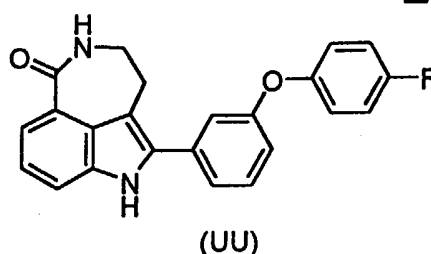
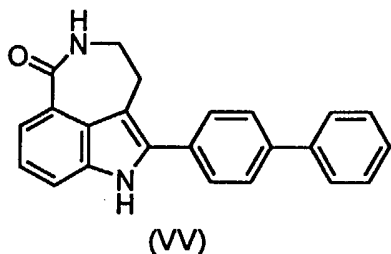
NN pavyzdys: 2-Jod-1,3,4,5-tetrahidro-azepino[5,4,3-cd]indol-6-ono (43)

gavimas

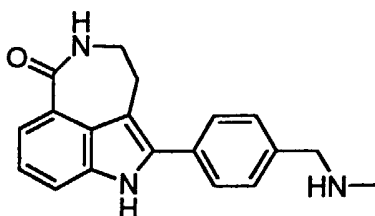


1,3,4,5-Tetrahidro-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas (620 mg, 3,35 mmol) suspenduojamas 80 ml THF/ CH_2Cl_2 (1:1) ir po to atšaldomas ledo vonioje. Pridedama bis(trifluoracetoksi)jod]benzeno (1,73 g, 4,02 mmol) ir jodo (850 mg, 3,35 mmol), ir reakcijos mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 25 min. Ledo vonia nuimama ir reakcijos mišinys maišomas dar 30 min., sušylant iki kambario temperatūros. Reakcija stabdoma pridedant vandeninio natrio rūgščiojo sulfito. Atskiriami sluoksniai, organinis sluoksnis džiovinamas MgSO_4 , nufiltruojamas, ir sukonzentravus vakume gaunama geltona kieta medžiaga. Ši negryna kieta medžiaga gryninama sparčiosios chromatografijos metodu (5 % $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$) ir gaunamas 1,3,4,5-tetrahidro-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas, 308 mg (30 %), kuris yra gelsva kieta medžiaga: ^1H BMR (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 2,79 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 7,14 (men. t, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,46 (dd, 1H, $J = 7,8, 0,6$ Hz), 7,64 (dd, 1H, $J = 7,5, 0,9$ Hz), 8,06 (pl.t, 1H), 11,80 (pl.s, 1H); MS (FAB, MH^+) 313.

Pagal analogiškus metodus, aprašytus aukščiau duotuose pavyzdžiuose, buvo pagaminti ir šie junginiai:

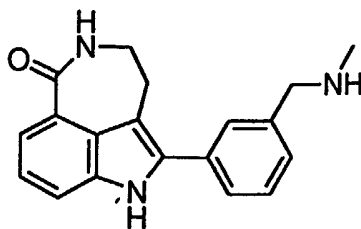


OO pavyzdys: 2-(4-(N-metilamino)metilfenil)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas



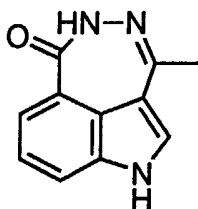
p-Aldehydas (150 mg, 0,52 mmol), pagamintas kaip aprašyta 21 junginio sintezės metodikoje, MeOH (20 ml) veikiamas, kaip aprašyta, metilaminu (8,03 M tirpalas EtOH, 3,10 mmol) ir natrio cianborhidrido (0,57 mmol) ir cinko chlorido (0,28 mmol) tirpalu MeOH (2 ml), po perkristalinimo (izopropilo alkoholis/heksanai) duoda 2-(4-N-metilamino)metilfenil)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-azepino[5,4,3-cd]indol-6-oną, 108 mg (68 %), kuris yra geltona kieta medžiaga: lyd. temp. 208-210 °C; ^1H BMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 2,34 (s, 3H), 3,05 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,77 (s, 2H), 7,20 (t, 1H, $J = 7,7$ Hz), 7,54 (m, 3H), 7,61 (Abq sistemos d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,67 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 8,07 (pl.t, 1H), 11,55 (pl.s, 1H); DSGMS (FAB, MH^+). Apskaičiuota pagal $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}$: 306,1606, rasta: 306,1601; analizė ($\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O} \cdot 0,4 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N.

PP pavyzdys: 2-(3-(N-metilamino)metilfenil)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas



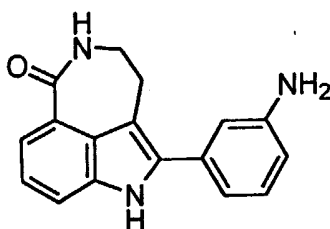
Panašiu būdu, kaip aprašyta **22** junginio gavimo atveju, aldehidas **15** (200 mg, 0,69 mmol) MeOH (20 ml) veikiamas metilaminu (2,0 M tirpalas THF, 4,20 mmol) ir natrio cianborhidrido (0,76 mmol) ir cinko chlorido (0,38 mmol) tirpalu MeOH (1,4 ml), ir po perkristalinimo (CH₂Cl₂/MeOH/heksanai), duoda 2-(3-N-metilamino)metilfenil)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-azepino[5,4,3-cd]indol-6-oną, 103 mg (49 %), kuris yra geltoni milteliai: lyd. temp. 190-192 °C; ¹H BMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ 2,37 (s, 3H), 3,07 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,82 (s, 2H), 7,22 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 7,39 (pl.d, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,68 (m, 2H), 8,09 (pl.t, 1H), 11,61 (pl.s, 1H); DSGMS (FAB, MH⁺). Apskaičiuota pagal C₁₉H₂₀N₃O: 306,1606, rasta: 306,1601; analizė (C₁₉H₁₉N₃O·0,6 H₂O) C, H, N.

QQ pavyzdys: 1,5-Dihidro-3-metil-[1,2]diazepino[4,5,6-cd]-indol-6-onas



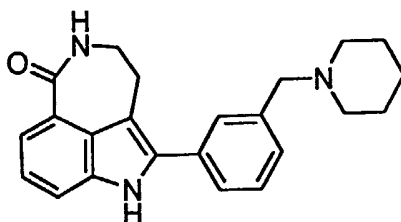
Analogišku būdu, kaip aprašyta **28** junginio atveju, metilo indol-4-karboksilato (427 mg, 2,44 mmol) tirpalas dichloretane (7 ml) veikiamas acetilo chloridu (0,5 ml) ir aliuminio chloridu (130 mg). Tarpinis ketonas (198 mg, 0,92 mmol) MeOH (5 ml) ir konc. HCl (0,05 ml) veikiami, kaip aprašyta, hidrazinhidratu (0,1 ml). Iškritęs į nuosėdas produktas nufiltruojamas, perplaunamas ledu atšaldytu MeOH ir gaunamas 1,5-dihidro-3-metil-[1,2]diazepino[4,5,6-cd]-indol-6-onas, 168 mg (92 %), kuris yra ryškiai geltona kieta medžiaga; lyd. temp. 335-336 °C; ¹H BMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ 2,17 (s, 3H), 7,19 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,54 (m, 2H), 7,67 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 10,12 (s, 1H), 11,90 (pl.s, 1H). DSGMS (FAB, MH⁺). Apskaičiuota pagal C₁₁H₁₀N₃O: 200,0824, rasta: 200,0827; analizė (C₁₁H₉N₃O) C, H, N.

RR pavyzdys: 2-(3-Aminofenil)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas



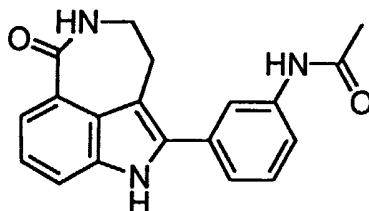
Panašiu būdu, kaip aprašyta **12** junginio gavimo atveju, triciklinis bromidas (428 mg, 1,61 mmol) kopuliuojamas su 3-aminobenzenboro rūgšties monohidratu (300 mg, 1,94 mmol) ir gaunamas 2-(3-aminofenil)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas, 110 mg (25 %), kuris yra nevisai balta kietą medžiaga. ^1H BMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 3,03 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 5,24 (s, 2H), 6,59 (pl.d, 1H), 6,78 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz), 6,84 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 7,52 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 7,66 (d, 1H, $J = 7,4$ Hz), 8,04 (pl.t, 1H), 11,41 (pl.s, 1H); DSGMS (FAB, MH^+) Apskaičiuota pagal $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}$: 278,1293; rasta: 278,1297; analizė ($\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O} \cdot 1,1 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N.

SS pavyzdys: 2-(3-(3-Piperidin-1-il)metil)fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas



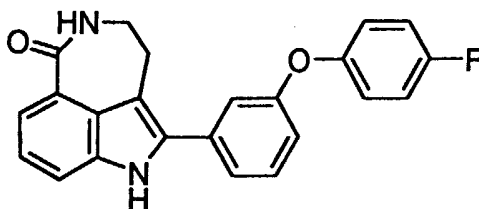
Panašiu būdu, kaip aprašyta **22** junginio gavimo atveju, aldehidas **15** (109 mg, 0,38 mmol) MeOH (10 ml) veikiamas piperidinu (0,19 ml, 1,9 mmol) ir natrio cianborhidrido (0,57 mmol) ir cinko chlorido (0,28 mmol) tirpalu MeOH (1,1 ml), ir po perkristalinimo (CH_2Cl_2 /heksanai), duoda 2-(3-(3-piperidin-1-il)metil)fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-azepino[5,4,3-cd]indol-6-oną, 94,1 mg (69 %), kuris yra gelsvi milteliai: lyd. temp. 235-237 °C; ^1H BMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 1,41 (m, 2H), 1,52 (m, 4H), 2,37 (m, 4H), 3,06 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 7,21 (t, 1H, $J = 7,7$ Hz), 7,31 (m, 1H), 7,54 (m, 4H), 7,69 (m, 1H), 8,08 (pl.t, 1H), 11,58 (pl.s, 1H); analizė ($\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O} \cdot 0,65 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N.

TT pavyzdys: N-[3-(6-Okso-3,4,5,6-tetrahidro-1H-azepino[5,4,3-cd]indol-2-il)fenil]acetamidas



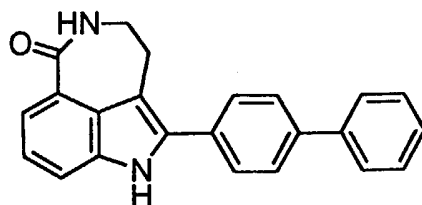
Panašiu būdu, kaip aprašyta 12 junginio gavimo atveju, triciklinis bromidas (300 mg, 1,13 mmol) kopuliuojamas su 3-acetamidofenilboro rūgštimi (304 mg, 1,70 mmol) ir gaunamas N-[3-(6-okso-3,4,5,6-tetrahidro-1H-azepino[5,4,3-cd]indol-2-il)fenil]acetamidas, 10 mg (3 %), kuris yra skaidri kieta medžiaga: lyd. temp. 300,5-302,0 °C; ¹H BMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ 2,09 (s, 3H), 3,05 (m, 2H), 3,36 (m, 2H), 7,21 (men. t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,33 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,44 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,57 (m, 2H), 7,68 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,92 (pl.s, 1H), 8,08 (pl.t, 1H), 10,10 (pl.s, 1H), 11,56 (pl.s, 1H); MS (FAB, MH⁺) 320. Analizė (C₁₉H₁₇N₃O₂) C, H, N.

UU pavyzdys: 2-[3-(4-Fluorfenoksi)fenil]-1,3,4,5-tetrahidro-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas



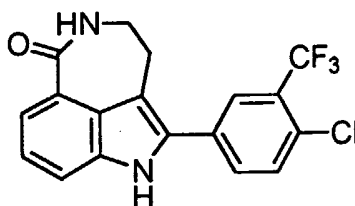
Panašiu būdu, kaip aprašyta 12 junginio gavimo atveju, triciklinis bromidas (200 mg, 0,75 mmol) kopuliuojamas su 3-(4-fluorfenoksi)fenilboro rūgštimi (213 mg, 0,83 mmol) ir gaunamas 2-[3-(4-fluorfenoksi)fenil]-1,3,4,5-tetrahidro-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas, 170 mg (60 %), kuris yra geltona kristalinė kieta medžiaga: lyd. temp. 240-241 °C; ¹H BMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ 3,01 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 6,99 (m, 2H), 7,21 (m, 6H), 7,42 (m, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,68 (m, 1H), 8,09 (pl.t, 1H), 11,60 (pl.s, 1H); MS (FAB, MH⁺) 373. Analizė (C₂₁H₁₇N₂O₂·0,5 H₂O) C, H, N.

VV pavyzdys: 2-Bifenil-4-il-1,3,4,5-tetrahidro-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas



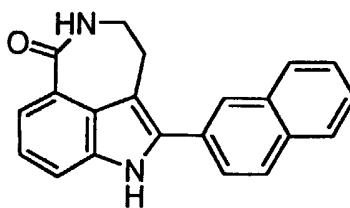
Panašiu būdu, kaip aprašyta 12 junginio gavimo atveju, triciklinis bromidas (150 mg, 0,57 mmol) kopuliuojamas su 2-bifenil-4-boro rūgštimi (123 mg, 0,62 mmol) ir gaunamas 2-bifenil-4-il-1,3,4,5-tetrahidro-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas, 87 mg (45 %), kuris yra gelsva kieta medžiaga: lyd. temp. 277-279 °C (skyla); ^1H BMR (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 3,11 (m, 2H), 3,41 (m, 2H), 7,23 (men. t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,51 (men. t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,58 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,77 (m, 7H), 8,10 (pl.t, 1H), 11,64 (pl.s, 1H); MS (FAB, MH^+) 339. Analizė ($\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O} \cdot 1,15 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

WW pavyzdys: 2-(4-Chlor-3-trifluormetil-fenil)-1,3,4,5-tetrahidro-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas



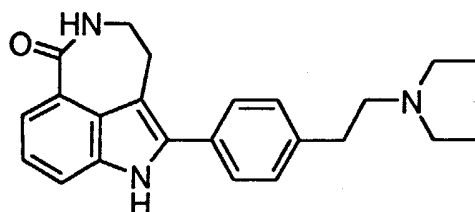
Panašiu būdu, kaip aprašyta 12 junginio gavimo atveju, triciklinis bromidas (100 mg, 0,38 mmol) kopuliuojamas su 4-chlor-3-trifluormetil-fenilboro rūgštimi (150 mg, 0,45 mmol) ir gaunamas 2-(4-chlor-3-trifluormetilfenil)-1,3,4,5-tetrahidro-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas, 121 mg (88 %), kuris yra gelsva kieta medžiaga: lyd. temp. 118,5-119 °C; ^1H BMR (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 3,06 (m, 2H), 3,41 (m, 2H), 7,27 (men. t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J = 7,8, 0,9$ Hz, 1H), 7,73 (dd, $J = 7,2, 0,9$ Hz, 1H), 7,89 (m, 2H), 8,08 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,14 (pl.t, 1H), 11,82 (pl.s, 1H); MS (FAB, MH^+) 365. Analizė ($\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O} \cdot 0,45 \text{H}_2\text{O} \cdot 0,2 \text{CHCl}_3$) C, H, N.

XX pavyzdys: 2-Naftalen-2-il-1,3,4,5-tetrahidro-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas



Panašiu būdu, kaip aprašyta 12 junginio gavimo atveju, triciklinis bromidas (300 mg, 1,13 mmol) kopuliuojamas su 2-naftalenboro rūgštimi (214 mg, 1,24 mmol) ir gaunamas 2-naftalen-2-il-1,3,4,5-tetrahidro-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas, 130 mg (37 %), kuris yra geltona kieta medžiaga: lyd. temp. 261-262 °C; ^1H BMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 3,18 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 7,24 (men. t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,58 (m, 3H), 7,72 (dd, $J = 7,5, 0,9$ Hz, 1H), 7,84 (dd, $J = 8,4, 1,5$ Hz, 1H), 8,07 (m, 5H), 11,74 (pl.s, 1H); MS (FAB, MH^+) 313. Analizė ($\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O} \cdot 0,9 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N.

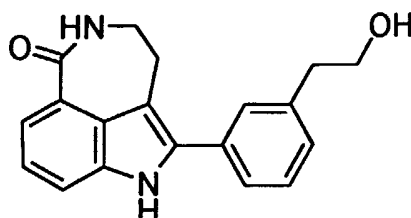
YY pavyzdys: 2-[4-(2-Dietilaminoetil)fenil]-3,4,5,6-tetrahidro-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas



(Kaip aprašyta *Tet. Lett.* 1997 p.384): Ploname mėgintuvėlyje sumaišomi [2-(4-bromfenil)etil]dietilaminas (256 mg, 1,00 mmol), diborpinakolio esteris (279 mg, 1,10 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfin)-ferocendichlorpaladis (24 mg, 0,03 mmol) ir kalio acetatas (294 mg, 3,00 mmol). Iš indo tris kartus ištraukiamas oras ir užpildoma argonu. Pridedama degazuoto DMF (6 ml) ir mišinys maišomas 80 °C temperatūroje argono atmosferoje 2 val. Po to pridedama 2-brom-3,4,5,6-tetrahidro-azepino[5,4,3-cd]indol-6-ono (239 mg, 0,90 mmol), antra porcija bis(difenilfosfin)-ferocendichlorpaladžio (24 mg, 0,03 mmol) ir natrio karbonato (2,5 ml 2,0 M vandeninio tirpalo, 5,00 mmol), ir reakcijos mišinys vėl maišomas 80 °C temperatūroje argono atmosferoje 17 val. Po to reakcijos mišinys supilamas į 25 ml vandens ir ekstrahuojamas 25 % IPA/ CHCl_3 (3 x 20 ml). Sumaišyti organiniai ekstraktai džiovinami (MgSO_4) ir sukonzentravus vakuume lieka ruda alyva. Negrynas produktas perleidžiamas per trumpą silikagelio

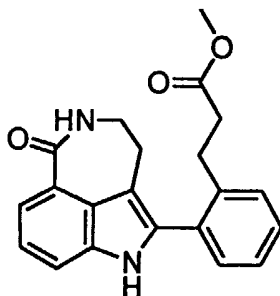
sluoksnelį su 25 % MeOH/CHCl₃, po to gryninamas radialinės chromatografijos metodu, eliuuojant 20 % MeOH/CHCl₃. Perkristalinus iš MeOH/CHCl₃/heksanų, gaunamas 2-[4-(2-dietilaminoetil)fenil]-3,4,5,6-tetrahidro-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas, 69 mg (19 %), kuris yra balta kieta medžiaga: lyd. temp. 224-224,5 °C (skyla); ¹H BMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ 0,98 (t, J = 6,9 Hz, 6H), 2,53 (kv, J = 7,2 Hz, 4H), 2,69 (m, 4H), 3,04 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 7,19 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,55 (m, 3H), 7,88 (dd, J = 7,5, 0,9 Hz, 1H), 8,06 (pl.t, 1H), 11,51 (pl.s, 1H); MS (FAB, MH⁺) 362. Analizė (C₂₃H₂₇N₃O) C, H, N.

ZZ pavyzdys: 2-[3-(2-Hidroksietil)fenil]-1,3,4,5-tetrahidro-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas



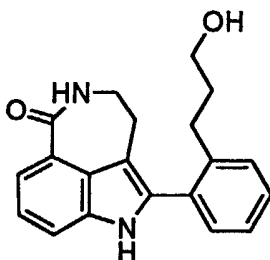
Būdu, panašiu į aprašytą YY pavyzdyje, vykdoma reakcija tarp 3-bromfenetilo alkoholio (201 mg, 1,00 mmol), diborpinakolio esterio (279 mg, 1,10 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfin)ferocendichlorpaladžio (24 mg, 0,03 mmol) ir kalio acetato (294 mg, 3,00 mmol), 2-brom-3,4,5,6-tetrahidro-azepino[5,4,3-cd]indol-6-ono (239 mg, 0,90 mmol), antros porcijos 1,1'-bis(difenilfosfin)ferocendichlorpaladžio (24 mg, 0,03 mmol) ir natrio karbonato (2,5 ml 2,0 M vandeninio tirpalo, 5,00 mmol) ir gaunamas 2-[3-(2-hidroksietil)fenil]-1,3,4,5-tetrahidro-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas, 135 mg (44 %), kuris yra nevisai balta kieta medžiaga: lyd. temp. 187,5-188,5 °C; ¹H BMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ 2,82 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,12 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,69 (Abq, J = 7,2, 5,1 Hz, 2H), 4,71 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,49 (m, 4H), 7,68 (dd, J = 7,5, 0,9 Hz, 1H), 8,08 (pl.t, 1H), 11,55 (pl.s, 1H); MS (FAB, MH⁺) 307. Analizė (C₁₉H₁₈N₂O₂·0,1 H₂O) C, H, N.

AAA pavyzdys: 3-[2-(6-Okso-3,4,5,6-tetrahidro-1H-azepino[5,4,3-cd]indol-2-il)fenil]propano rūgšties metilo esteris



Būdu, panašiu į aprašytą YY pavyzdyje, vykdoma reakcija tarp 3-(2-bromfenil)propano rūgšties metilo esterio (243 mg, 1,00 mmol), diborpinakolio esterio (279 mg, 1,10 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfin)ferocendichlorpaladžio (24 mg, 0,03 mmol) ir kalio acetato (294 mg, 3,00 mmol), 2-brom-3,4,5,6-tetrahidro-azepino[5,4,3-cd]indol-6-ono (239 mg, 0,90 mmol), antros porcijos 1,1'-bis(difenilfosfin)ferocendichlorpaladžio (24 mg, 0,03 mmol) ir natrio karbonato (2,5 ml 2,0 M vandeninio tirpalo, 5,00 mmol) ir gaunamas 3-[2-(6-okso-3,4,5,6-tetrahidro-1H-azepino[5,4,3-cd]indol-2-il)fenil]propano rūgšties metilo esteris, 92 mg (29 %), kuris yra smėlio spalvos kieta medžiaga: lyd. temp. 201-201,5 °C; ^1H BMR (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 2,43 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,86 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,47 (s, 3H), 7,20 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,37 (m, 4H), 7,52 (dd, $J = 7,8, 0,6$ Hz, 1H), 7,70 (dd, $J = 7,5, 0,6$ Hz, 1H), 8,04 (pl.t, 1H), 11,41 (pl.s, 1H); MS (FAB, MH^+) 349. Analizė ($\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 0,3 \text{ CHCl}_3$) C, H, N.

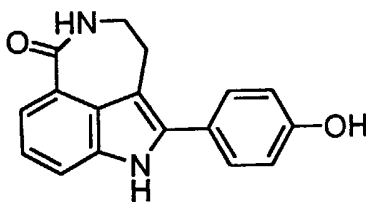
BBB pavyzdys: 2-[2-(3-Hidroksipropil)fenil]-1,3,4,5-tetrahidro-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas



Būdu, panašiu į aprašytą YY pavyzdyje, vykdoma reakcija tarp 3-(2-bromfenil)propan-1-olio (215 mg, 1,00 mmol), diborpinakolio esterio (279 mg, 1,10 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfin)ferocendichlorpaladžio (24 mg, 0,03 mmol) ir

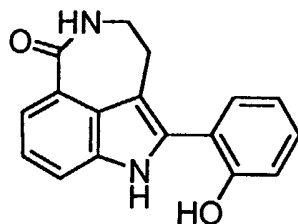
kalio acetato (294 mg, 3,00 mmol), 2-brom-3,4,5,6-tetrahidro-azepino[5,4,3-cd]indol-6-ono (239 mg, 0,90 mmol), antros porcijos 1,1'-bis(difenilfosfin)ferocendichlorpaladžio (24 mg, 0,03 mmol) ir natrio karbonato (2,5 ml 2,0 M vandeninio tirpalo, 5,00 mmol) ir gaunamas 2-[2-(3-hidroksipropil)fenil]-1,3,4,5-tetrahidro-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas, 127 mg (44 %), kuris yra smėlio spalvos kieta medžiaga: lyd. temp. 233,5-234,5 °C; ^1H BMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 1,53 (m, 2H), 2,61 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,69 (m, 2H), 3,23 (ABq, J = 6,6, 5,1 Hz, 2H), 3,37 (m, 2H), 4,39 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 7,19 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,35 (m, 4H), 7,51 (dd, J = 7,8, 0,9 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 7,5, 0,9 Hz, 1H), 8,03 (pl.t, 1H), 11,39 (pl.s, 1H); MS (FAB, MH^+) 321. Analizė ($\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0,1 \text{CH}_2\text{Cl}_2$) C, H, N.

CCC pavyzdys: 2-(4-Hidroksifenil)-1,3,4,5-tetrahidro-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas



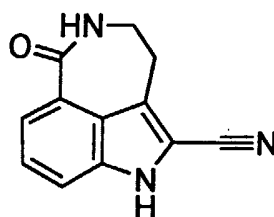
Būdu, panašiu į aprašytą YY pavyzdyje, vykdoma reakcija tarp 4-jodfenolio (220 mg, 1,00 mmol), diborpinakolio esterio (279 mg, 1,10 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfin)ferocendichlorpaladžio (24 mg, 0,03 mmol) ir kalio acetato (294 mg, 3,00 mmol), 2-brom-3,4,5,6-tetrahidro-azepino[5,4,3-cd]indol-6-ono (239 mg, 0,90 mmol), antros porcijos 1,1'-bis(difenilfosfin)ferocendichlorpaladžio (24 mg, 0,03 mmol) ir natrio karbonato (2,5 ml 2,0 M vandeninio tirpalo, 5,00 mmol), ir gaunamas 2-(4-hidroksifenil)-1,3,4,5-tetrahidro-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas, 39 mg (15 %), kuris yra smėlio spalvos kieta medžiaga: lyd. temp. 300 °C (skyla); ^1H BMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 3,00 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 6,92 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,16 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,65 (dd, J = 7,5, 0,9 Hz, 1H), 8,04 (pl.t, 1H), 9,37 (pl.s, 1H), 11,40 (pl.s, 1H); MS (elektronų srautas, MH^+) 279. Analizė ($\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$) C, H, N.

DDD pavyzdys: 2-(2-Hidroksifenil)-1,3,4,5-tetrahidro-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas



Būdu, panašiu į aprašytą YY pavyzdyje, vykdoma reakcija tarp 2-jodfenolio (220 mg, 1,00 mmol), diborpinakolio esterio (279 mg, 1,10 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfin)ferocendichlorpaladžio (24 mg, 0,03 mmol) ir kalio acetato (294 mg, 3,00 mmol), 2-brom-3,4,5,6-tetrahidro-azepino[5,4,3-cd]indol-6-ono (239 mg, 0,90 mmol), antros porcijos 1,1'-bis(difenilfosfin)ferocendichlorpaladžio (24 mg, 0,03 mmol) ir natrio karbonato (2,5 ml 2,0 M vandeninio tirpalo, 5,00 mmol), ir gaunamas 2-(2-hidroksifenil)-1,3,4,5-tetrahidro-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas, 40 mg (15 %), kuris yra balta kietą medžiaga: lyd. temp. 305 °C (skyla); ¹H BMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ 2,86 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 6,92 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,16 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,34 (dd, J = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,00 (pl.t, 1H), 9,84 (pl.s, 1H), 11,20 (pl.s, 1H); MS (FAB, MH⁺) 279. Analizė (C₁₇H₁₄N₂O₂·0,44 CHCl₃) C, H, N.

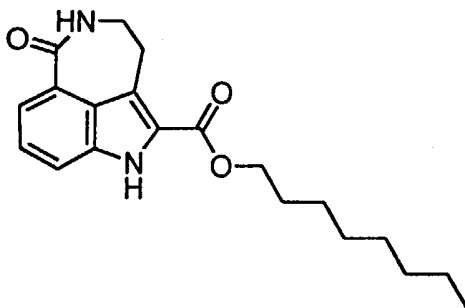
EEE pavyzdys: 6-Okso-3,4,5,6-tetrahidro-1H-azepino[5,4,3-cd]indol-2-karbonitrilas



Pagal JOC 1998, p. 8224 aprašytą metodiką, siaurame mėgintuvėlyje sumaišomi 2-jod-1,3,4,5-tetrahidroazepino[5,4,3-cd]indol-6-onas (100 mg, 0,32 mmol), natrio cianidas (31 mg, 0,64 mmol), paladžio tetrakis(trifenilfosfinas) (19 mg, 0,05 mmol) ir vario(I) jodidas. Iš indo tris kartus ištraukiamas oras ir užpildomas argonu. Pridedama degazuoto propionitrilo (2 ml) ir reakcijos mišinys maišomas 80 °C temperatūroje argono atmosferoje 15 val. Reakcijos mišinys paskirstomas tarp vandens ir 25 %

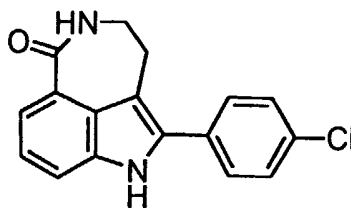
iPrOH/CHCl₃. Atskiriami sluoksniai ir vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas tris kartus 25 % iPrOH/CHCl₃. Sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami (MgSO₄) ir sukonzentruojami vakuume. Geltona kieta medžiaga perkristalinama iš CH₂Cl₂/MeOH/heksanų ir gaunamas 6-okso-3,4,5,6-tetrahidro-1H-azepino[5,4,3-cd]indol-2-karbonitrilas, 38 mg (56 %), kuris yra gelsva kieta medžiaga: lyd. temp. 315 °C (skyla); ¹H BMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ 3,04 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 7,46 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 8,1, 0,9 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 7,2, 0,9 Hz, 1H), 8,24 (pl.t, 1H), 12,44 (pl.s, 1H); MS (elektronų srautas, [M+Na]⁺: 234. Analizė (C₁₂H₉N₃O) C, H, N.

FFF pavyzdys: 6-Okso-3,4,5,6-tetrahidro-1H-azepino[5,4,3-cd]indol-2-karboksirūgšties oktilo esteris



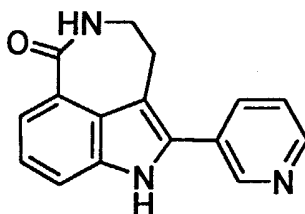
Pagal metodiką, panašią į aprašytą MM pavyzdyje (42 junginys), užlydytame vamzdelyje anglies monoksido atmosferoje vykdoma reakcija tarp 2-jod-1,3,4,5-tetrahidro-azepino[5,4,3-cd]indol-6-ono (330 mg, 1,06 mmol), trietilamino (342 mg, 3,38 mmol) ir paladžio tetrakis(trifenilfosfino) (61 mg, 0,05 mmol) 20 ml 1:1 n-oktanolio:DMF, ir gaunamas 6-okso-3,4,5,6-tetrahidro-1H-azepino[5,4,3-cd]indol-2-karboksirūgšties oktilo esteris, 250 mg (58 %), kuris yra balta kieta medžiaga: lyd. temp. 170-171 °C; ¹H BMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ 0,85 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,27 (m, 8H), 1,42 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 4,30 (t, J = 6,6 Hz, 3H), 7,38 (men.t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 8,1, 0,9 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 7,5, 0,9 Hz, 1H), 8,17 (pl.t, 1H), 11,86 (pl.s, 1H); MS (FAB, MH⁺): 343. Analizė (C₂₀H₂₆N₂O₃) C, H, N.

GGG pavyzdys: 2-(4-Chlorfenil)-1,3,4,5-tetrahidro-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas



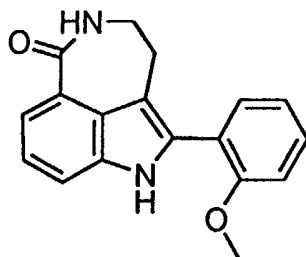
Panašiu būdu, kaip aprašyta 12 junginio gavimo atveju, triciklinis bromidas (300 mg, 1,13 mmol) kopuliuojamas su 4-chlorfenilboro rūgštimi (195 mg, 1,24 mmol) ir gaunamas 2-(4-chlor-fenil)-1,3,4,5-tetrahidro-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas, 223 mg (66 %), kuris yra nevisai balta kieta medžiaga. Lyd. temp. 250-252 °C; ^1H BMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 3,04 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 7,23 (men. t, 1H, $J = 7,5$ Hz), 7,58 (m, 3H), 7,68 (m, 3H), 8,10 (pl.t, 1H), 11,66 (pl.s, 1H); MS (FAB, MH^+) 297; analizė ($\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O} \cdot 0,8 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N.

HHH pavyzdys: 2-Piridin-3-il-1,3,4,5-tetrahidro-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas



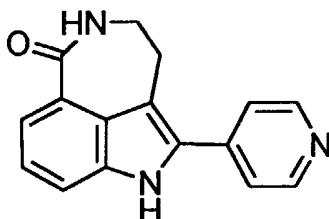
Panašiu būdu, kaip aprašyta 12 junginio gavimo atveju, triciklinis bromidas (300 mg, 1,13 mmol) kopuliuojamas su 3-piridilboro rūgštimi (153 mg, 1,24 mmol) ir gaunamas 2-piridin-3-il-1,3,4,5-tetrahidroazepino[5,4,3-cd]indol-6-onas, 75 mg (25 %), kuris yra rusva kieta medžiaga. Lyd. temp. 260,5-262 °C; ^1H BMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 3,07 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 7,25 (men. t, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,57 (m, 3H), 7,71 (dd, $J = 7,5, 0,9$ Hz, 1H), 8,05 (m, 1H), 8,12 (pl.t, 1H), 8,59 (m, 1H), 8,88 (m, 1H), 11,75 (pl.s, 1H); MS (FAB, MH^+) 264; analizė ($\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O} \cdot 0,2 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N.

III pavyzdys: 2-(2-Metoksifenil)-1,3,4,5-tetrahidro-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas



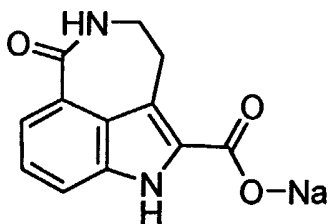
Panašiu būdu, kaip aprašyta 12 junginio gavimo atveju, triciklinis bromidas (300 mg, 1,13 mmol) kopuliuojamas su 2-metoksifenilbora rūgštimi (189 mg, 1,24 mmol) ir gaunamas 2-(2-metoksifenil)-1,3,4,5-tetrahidroazepino[5,4,3-cd]indol-6-onas, 177 mg (53 %), kuris yra ruda kieta medžiaga. Lyd. temp. 254-255 °C; ^1H BMR (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 2,81 (m, 2H), 3,36 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 7,08 (men. t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,17 (m, 2H), 7,43 (m, 2H), 7,54 (dd, $J = 7,8, 0,6$ Hz, 1H), 7,67 (dd, $J = 7,5, 0,6$ Hz, 1H), 8,03 (pl.t, 1H), 11,27 (pl.s, 1H); MS (FAB, MH^+) 293; analizė ($\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0,3 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N.

JJJ pavyzdys: 2-Piridin-4-il-1,3,4,5-tetrahidro-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas



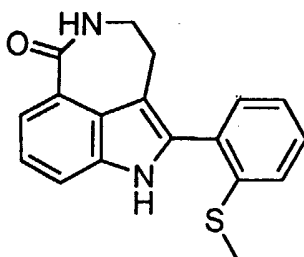
Panašiu būdu, kaip aprašyta 12 junginio gavimo atveju, triciklinis bromidas (300 mg, 1,13 mmol) kopuliuojamas su 4-piridilbora rūgštimi (153 mg, 1,24 mmol) ir gaunamas 2-piridin-4-il-1,3,4,5-tetrahidroazepino[5,4,3-cd]indol-6-onas, 45 mg (15 %), kuris yra smėlio spalvos kieta medžiaga. Lyd. temp. 250 °C (skyla); ^1H BMR (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 3,13 (m, 2H), 3,41 (m, 2H), 7,29 (men. t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,63 (m, 3H), 7,72 (dd, $J = 7,2, 0,9$ Hz, 1H), 8,14 (pl.t, 1H), 8,69 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 11,82 (pl.s, 1H); MS (FAB, MH^+) 364; analizė ($\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$) C, H, N.

KKK pavyzdys: 6-Okso-3,4,5,6-tetrahidro-1H-azepino[5,4,3-cd]indol-2-karboksirūgšties natrio druska



Bandant gauti piperazinamidą, 6-okso-3,4,5,6-tetrahidro-1H-azepino[5,4,3-cd]indol-2-karboksirūgšties metilo esteris (100 mg, 0,41 mmol) ištirpinamas 1 ml piperazino. Geltonas tirpalas maišomas argono atmosferoje 110 °C temperatūroje 18 val. Reakcijos mišinys paskirstomas tarp sotaus NaHCO₃ ir 25 % iPrOH/CHCl₃. Atskiriami sluoksniai ir vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas vieną kartą 25 % iPrOH/CHCl₃. Sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami (MgSO₄), ir sukonzentravus vakuume lieka 3 mg geltonos alyvos. Palaikius per naktį kambario temperatūroje, iš vandeninio sluoksnio išsikristalino 80 mg gelsvos kietos medžiagos (78 %). Šis junginys buvo identifikuotas kaip 6-okso-3,4,5,6-tetrahidro-1H-azepino[5,4,3-cd]indol-2-karboksirūgšties natrio druska. Lyd. temp. 310 °C (skyla); ¹H BMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ 3,20 (m, 2H), 3,41 (m, 2H), 7,11 (men. t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 8,1, 0,9 Hz), 7,60 (dd, J = 7,5, 0,9 Hz, 1H), 7,96 (pl.t, 1H), 11,00 (pl.s, 1H); MS (elektronų srautas, [M-Na]⁺) 229; analizė (C₁₂H₉N₂O₃Na·0,5 H₂O) C, H, N.

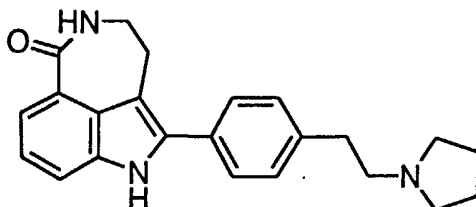
LLL pavyzdys: 2-(2-Metilsulfanil-fenil)-1,3,4,5-tetrahidro-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas



Panašiu būdu, kaip aprašyta 12 junginio gavimo atveju, triciklinis bromidas (530 mg, 2,00 mmol) kopuliuojamas su 2-tioanizolboro rūgštimi (370 mg, 2,20 mmol) ir gaunamas 2-(2-metilsulfanil-fenil)-1,3,4,5-tetrahidro-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas, 264 mg (43 %), kuris yra nevisai balta kietą medžiaga. Lyd. temp. 271-272 °C; ¹H BMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ 2,39 (s, 3H), 2,73 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,49 (m, 2H),

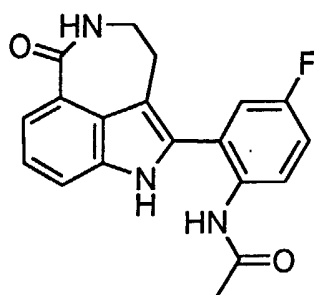
7,70 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,05 (pl.t, 1H), 11,41 (pl.s, 1H); MS (FAB, MH^+) 309; analizė ($C_{18}H_{16}N_2OS$) C, H, N.

MMM pavyzdys: 2-[4-(2-Pirolidin-1-iletį)fenil]-1,3,4,5-tetrahidro-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas



Panašiu būdu, kaip aprašyta 2-[4-(2-dietilaminoetil)-fenil]-3,4,5,6-tetrahidro-azepino[5,4,3-cd]indol-6-ono (YY pavyzdys) atveju, triciklinis bromidas (198 mg, 0,75 mmol) kopuliuojamas su 1-[2(4-bromfenil)etil]-pirolidinu ir gaunamas 2-[4-(2-pirolidin-1-iletį)-fenil]-1,3,4,5-tetrahidro-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas, 160 mg (59 %), kuris yra smėlio spalvos kieta medžiaga. Lyd. temp. 228-229 °C (skyla); 1H BMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 1,69 (m, 4H), 2,51 (m, 4H), 2,67 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 7,20 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,56 (m, 3H), 7,68 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,08 (pl.t, 1H), 11,31 (pl.s, 1H); MS (FAB, MH^+) 360; analizė ($C_{23}H_{25}N_3O$) C, H, N.

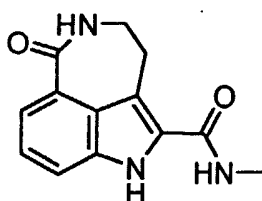
NNN pavyzdys: N-[4-Fluor-2-(6-okso-3,4,5,6-tetrahidro-1H-azepino[5,4,3-cd]indol-2-il)-fenil]acetamidas



Panašiu būdu, kaip aprašyta 2-[4-(2-dietilaminoetil)-fenil]-3,4,5,6-tetrahidro-azepino[5,4,3-cd]indol-6-ono (YY pavyzdys) atveju, triciklinis bromidas (300 mg, 1,13 mmol) kopuliuojamas su N-(2-brom-4-fluorfenil)acetamidu (276 mg, 1,19 mmol) ir gaunamas N-[4-fluor-2-(6-okso-3,4,5,6-tetrahidro-1H-azepino[5,4,3-cd]indol-2-il)fenil]acetamidas, 83 mg (22

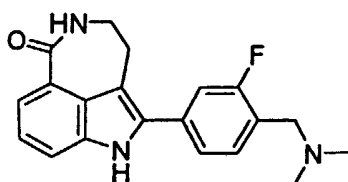
%), kuris yra smėlio spalvos kieta medžiaga. Lyd. temp. 260-261 °C (skyla); ^1H BMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 1,97 (s, 3H), 2,66 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 7,25 (m, 3H), 7,56 (dd, $J = 7,5, 0,6$ Hz, 1H), 7,70 (dd, $J = 7,2, 0,6$ Hz, 1H), 7,76 (m, 1H), 8,04 (pl.t, 1H), 11,50 (pl.s, 1H); MS (FAB, MH^+) 338; analizė ($\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{FN}_3\text{O}_2 \cdot 0,16 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N.

OOO pavyzdys: 6-Okso-3,4,5,6-tetrahidro-1H-azepino[5,4,3-cd]indol-2-karboksirūgšties metilamidas



6-Okso-3,4,5,6-tetrahidro-1H-azepino[5,4,3-cd]indol-2-karboksirūgšties metilo esteris (50 mg, 0,20 mmol) suspenduojamas 1 ml 33 % metilamino tirpalo metanolyje. Ši suspensija maišoma kambario temperatūroje 21 val. Pridedama dar 2 ml 33 % metilamino tirpalo metanolyje, ir gautas tirpalas maišomas kambario temperatūroje dar 8 val., ir 15 val. 30 °C temperatūroje. Reakcijos mišinys sukonzentruojamas vakuume; lieka geltona kieta medžiaga, kuri perkristalinama iš DMF/MeOH/ CHCl_3 ir gaunamas 6-okso-3,4,5,6-tetrahidro-1H-azepino[5,4,3-cd]indol-2-karboksirūgšties metilamidas, 36 mg (72 %), kuris yra geltona kieta medžiaga: lyd. temp. 321-322 °C (skyla); ^1H BMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 2,81 (s, 3H), 3,15 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 7,32 (men.t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,95 (pl.kv. 1H), 8,09 (pl.t, 1H), 11,46 (pl.s, 1H); MS (elektronų srautas, $[\text{M}+\text{Na}]^+$) 266; analizė ($\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 0,4 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N.

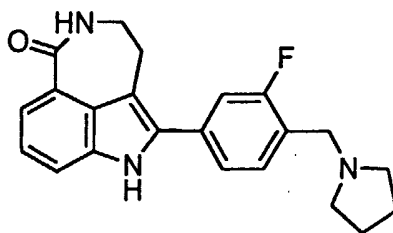
PPP pavyzdys: 2-(4-Dimetilaminometil-3-fluor-fenil)-1,3,4,5-tetrahidro-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas



2-Fluor-4-(6-okso-3,4,5,6-tetrahidro-1H-azepino[5,4,3-cd]indol-2-il)-benzaldehydas (72 mg, 0,23 mmol, pagamintas vienstadijinio, neišskiriant

tarpinio junginio, Suzuki kopuliavimo būdu iš triciklinio bromido ir 4-brom-2-fluorbenzaldehido, kaip aprašyta YY pavyzdyje) ištirpinamas 2 ml 2,0 M dimetilamino metanolyje. Oranžinis tirpalas maišomas kambario temperatūroje 10 min. Po to reakcijos mišinys atšaldomas iki 0 °C ir sulašinamas tirpalas, kuriame yra cinko chlorido (17 mg, 0,13 mmol) ir natrio cianborhidrido (16 mg, 0,26 mmol) 1 ml metanolio. Konc. HCl tirpalas parūgštinamas iki pH ~ 3. Reakcijos mišinys maišomas 1 val., temperatūrai laipsniškai kylant iki kambario temperatūros. Reakcijos mišinys paskirstomas tarp CHCl₃ ir vandens. Kietu KOH vandeninis sluoksnis pašarminamas iki pH ~ 13. Atskiriami sluoksniai, ir vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas 25 % iPrOH/CHCl₃. Sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami (MgSO₄) ir sukonzentruojami vakuume. Po radialinės chromatografijos (eliuuoiant 5 % MeOH/CHCl₃) ir perkristalinimo iš CH₂Cl₂/heksanų, gaunamas 2-(4-dimetilaminometil-3-fluorfenil)-1,3,4,5-tetrahidro-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas, 60 mg (76 %), kuris yra geltona kieta medžiaga: lyd. temp. 221,5-222,5 °C; ¹H BMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ 2,19 (s, 6H), 3,08 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 7,23 (men.t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,50 (m, 4H), 7,69 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,10 (pl.t, 1H), 11,62 (pl.s, 1H); MS (FAB, MH⁺) 2338; analizė (C₂₀H₂₀FN₃O) C, H, N.

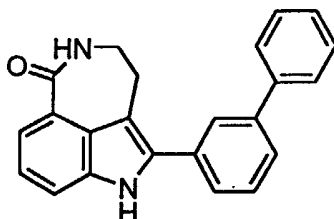
QQQ pavyzdys: 2-(3-Fluor-4-pirolidin-1-ilmetil-fenil)-1,3,4,5-tetrahidro-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas



Panašiu būdu, kaip aprašyta YY pavyzdyje, triciklinis bromidas (1,00 g, 3,77 mmol) kopuliuojamas su 1-(4-brom-2-fluor-benzil)pirolidinu (1,07 g, 4,19 mmol) ir gaunamas 2(3-fluor-4-pirolidin-1-ilmetil-fenil)-1,3,4,5-tetrahidro-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas, 150 mg (11 %), kuris yra smėlio spalvos kieta medžiaga: lyd. temp. 139-140 °C (skyla); ¹H BMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ 1,71 (m, 4H), 2,50 (m, 4H, persiklojęs su tirpiklio signalu), 3,07 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,68 (s, 2H), 7,23 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,55 (m, 2H), 7,70

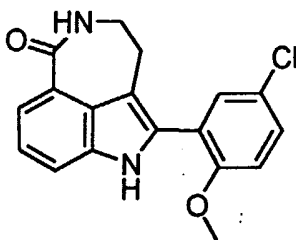
(dd, $J = 7,5, 0,6$ Hz, 1H), 8,05 (pl.t, 1H), 11,59 (pl.s, 1H); MS (elektronų srautas, MH⁺) 364; analizė ($C_{22}H_{22}FN_3O \cdot 0,55 H_2O$) C, H, N.

RRR pavyzdys: 2-Bifenil-3-il-1,3,4,5-tetrahidro-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas



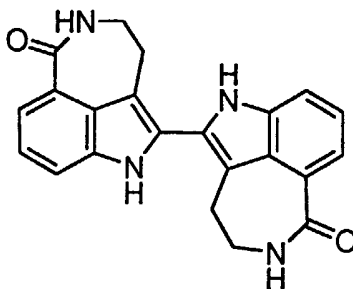
Panašiu būdu, kaip aprašyta 12 junginio gavimo atveju, triciklinis bromidas (300 mg, 1,13 mmol) kopuliuojamas su bifenil-3-boro rūgštimi (213 mg, 0,83 mmol) ir gaunamas 2-bifenil-3-il-1,3,4,5-tetrahidro-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas, 116 mg (30 %), kuris yra nevisai balta kieta medžiaga: lyd. temp. 160-163 °C; ¹H BMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ 3,13 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 7,24 (men.t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,61 (m, 7H), 7,79 (m, 2H), 7,94 (pl.s, 1H), 8,10 (pl.t, 1H), 11,67 (pl.s, 1H); MS (FAB, MH⁺) 339; analizė ($C_{23}H_{18}N_2O$) C, H, N.

SSS pavyzdys: 2-(5-Chlor-2-metoksifenil)-3,4,5,6-tetrahidro-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas



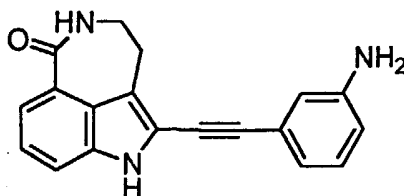
Panašiu būdu, kaip aprašyta 12 junginio gavimo atveju, triciklinis bromidas (129 mg, 0,49 mmol) kopuliuojamas su 5-chlor-2-metoksifenilbora rūgštimi (100 mg, 0,54 mmol) ir gaunamas 2-(5-chlor-2-metoksifenil)-3,4,5,6-tetrahidro-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas, 100 mg (63 %), kuris yra nevisai balta kieta medžiaga: lyd. temp. 160-162 °C; ¹H BMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ 2,81 (m, 2H), 3,34 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 7,20 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,55 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,05 (pl.t, 1H), 11,37 (pl.s, 1H); MS (FAB, MH⁺) 327; analizė ($C_{18}H_{15}ClN_2O_2$) C, H, N.

TTT pavyzdys: 1,3,4,5,1',3',4',5'-Oktahidro-[2,2']bīazepino[5,4,3-cd]indolil-6,6'-dionas



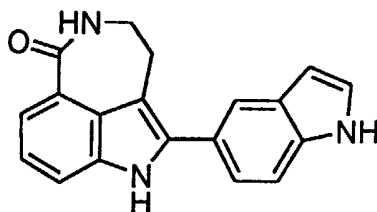
Šis junginys buvo išskirtas, kaip šalutinis produktas, kopuliuojant triciklinį bromidą (642 mg, 2,42 mmol) YY pavyzdyje aprašytomis sąlygomis, 27 mg (6 %); jis yra geltona kieta medžiaga: lyd. temp. < 400 °C (skyla); ¹H BMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ 2,97 (m, 4H), 3,39 (m, 4H), 7,26 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,59 (dd, J = 8,1, 0,9 Hz, 2H), 7,72 (dd, J = 7,5, 0,9 Hz, 2H), 8,12 (pl.t, 2H), 11,50 (pl.s, 2H); MS (elektronų srautas, MH⁺) 372; analizė (C₂₂H₁₈N₄O₂·0,25 H₂O) C, H, N.

UUU pavyzdys: 2-(3-Aminofeniletinil)-1,3,4,5-tetrahidro-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas



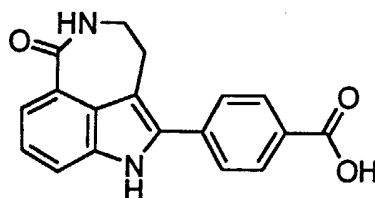
Panašiu būdu, kaip aprašyta N pavyzdyje 17 junginiui gauti, 3-etinilanilinas (129 mg, 1,10 mmol) kopuliuojamas su 2-jod-1,3,4,5-tetrahidro-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onu (312 mmol, 1,00 mmol) ir gaunamas 2-(3-amino-feniletinil)-1,3,4,5-tetrahidro-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas, 250 mg (83 %), kuris yra gelsva kieta medžiaga: lyd. temp. 261-262 °C (skyla); ¹H BMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ 3,00 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 5,31 (pl.s, 2H), 6,63 (m, 1H), 6,71 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 7,08 (men.t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,26 (men.t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 8,1, 0,9 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 7,5, 0,6 Hz, 1H), 8,09 (pl.t, 1H), 11,75 (pl.s, 1H); MS (elektronų srautas, MH⁺) 302; analizė (C₁₉H₁₅N₃O·0,15 H₂O) C, H, N.

VVV pavyzdys: 2-(1H-indol-5-il)-1,3,4,5-tetrahidro-azepino[5,4,3-cd]indolil-6-onas



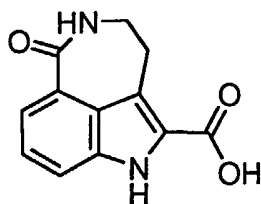
Panašiu būdu, kaip aprašyta 12 junginio gavimo atveju, triciklinis bromidas (530 mg, 2,00 mmol) kopuliuojamas su indol-5-boro rūgštimi (354 mg, 2,20 mmol) ir gaunamas 2-(1H-indol-5-il)-1,3,4,5-tetrahidro-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas, 396 mg (66 %), kuris yra smėlio spalvos kieta medžiaga: lyd. temp. 315-317 °C (skyla); ¹H BMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ 3,10 (m, 2H), 3,41 (m, 2H), 6,54 (m, 1H), 7,17 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,55 (m, 2H), 7,68 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,83 (pl.s, 1H), 8,05 (pl.t, 1H), 11,26 (pl.s, 1H), 11,48 (pl.s, 1H); MS (elektronų srautas, MH⁺) 302; analizė (C₁₉H₁₅N₃O·0,25 H₂O) C, H, N.

WWW pavyzdys: 4-(6-Okso-3,4,5,6-tetrahidro-1H-azepino[5,4,3-cd]indol-2-il)benzenkarboksirūgštis



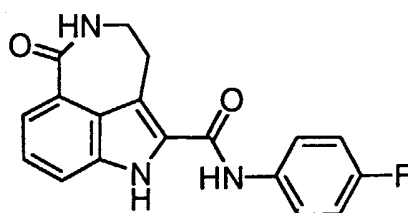
Panašiu būdu, kaip aprašyta 12 junginio gavimo atveju, triciklinis bromidas (530 mg, 2,00 mmol) kopuliuojamas su 4-karboksifenilboro rūgštimi (365 mg, 2,20 mmol) ir gaunama 4-(6-okso-3,4,5,6-tetrahidro-1H-azepino[5,4,3-cd]indol-2-il)-benzenkarboksirūgštis, 340 mg (56 %), kuri yra gelsva kieta medžiaga: lyd. temp. 345,5-346,5 °C (skyla); ¹H BMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ 3,10 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 7,25 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,1, 0,9 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 7,5, 0,6 Hz, 1H), 7,78 (m, 2H), 8,10 (m, 3H), 11,73 (pl.s, 1H), 13,00 (pl.s, 1H); MS (elektronų srautas, MH⁺) 307; analizė (C₁₈H₁₄N₂O₃·0,9 H₂O) C, H, N.

XXX pavyzdys: 6-Okso-3,4,5,6-tetrahidro-1H-azepino[5,4,3-cd]indolil-2-karboksirūgštis



6-Okso-3,4,5,6-tetrahidro-1H-azepino[5,4,3-cd]indol-2-karboksirūgšties oktilo esteris (FFF pavyzdys) (350 mg, 1,02 mmol) ir ličio hidroksidas (122 mg, 5,11 mmol) ištirpinami 10 ml 2:1 metanolio:vandens ir maišomi kambario temperatūroje 24 val. Reakcijos mišinys praskiedžiamas vandeniu, po to plaunamas du kartus dichlormetanu. Vandeninis tirpalas parūgštinamas iki pH ~ 2 konc. HCl. Baltos nuosėdos nufiltruojamos, perplaunamos vandeniu ir išdžiovinus vakuume gaunama 6-okso-3,4,5,6-tetrahidro-1H-azepino[5,4,3-cd]indol-2-karboksirūgštis, 235 mg (99 %), kuri yra balta kieta medžiaga: lyd. temp. 298-299 °C (skyla); ^1H BMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 3,17 (m, 2H), 3,41 (m, 2H), 7,35 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,14 (pl.t, 1H), 11,77 (pl.s, 1H), 13,14 (pl.s, 1H); MS (elektronų srautas, MH^+) 231; analizė ($\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 1,0 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N.

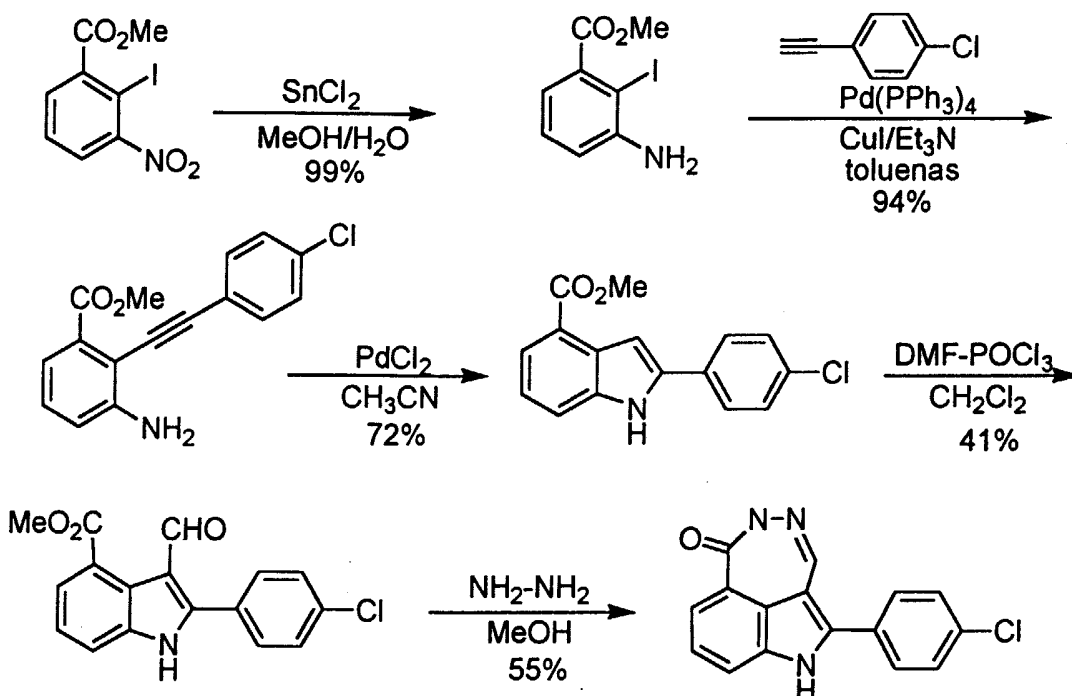
YYY pavyzdys: 6-Okso-3,4,5,6-tetrahidro-1H-azepino[5,4,3-cd]indol-2-karboksirūgšties (4-fluorfenil)amidas



6-Okso-3,4,5,6-tetrahidro-1H-azepino[5,4,3-cd]indol-2-karboksirūgštis (100 mg, 0,43 mmol), 4-fluoranilinas (48 mg, 0,43 mmol) ir diizopropiletilaminas (168 mg, 1,30 mmol) ištirpinami 5 ml sauso DMF. Pridedama HATU (173 mg, 0,46 mmol), ir gautas mišinys maišomas kambario temperatūroje argono atmosferoje 3 dienas. Reakcijos mišinys paskirstomas tarp vandens ir 25 % iPrOH/ CHCl_3 . Atskiriami sluoksniai ir vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas tris kartus 25 % iPrOH/ CHCl_3 . Sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami (MgSO_4), ir sukonzentravus vakuume lieka nevisai balta

kieta medžiaga, kuri perkristalinama iš chloroformo/metanolio ir gaunamas 6-okso-3,4,5,6-tetrahidro-1H-azepino[5,4,3-cd]indol-2-karboksirūgšties (4-fluorfenil)amidas, 70 mg (50 %), kuris yra gelsva kieta medžiaga: lyd. temp. 330-332 °C (skyla); ^1H BMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 3,28 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 7,22 (m, 2H), 7,35 (men.t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,65 (dd, $J = 7,8, 0,6$ Hz, 1H), 7,70 (m, 3H), 8,16 (pl.t, 1H), 10,08 (pl.s, 1H), 11,81 (pl.s, 1H); MS (elektronų srautas, MH^+) 324; analizė ($\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{FN}_3\text{O}_2 \cdot 0,4 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N.

ZZZ pavyzdys: (4-Chlorfenil)-1,5-dihidro-[1,2]diazepino[4,5,6-cd]indol-6-onas



2-Jod-3-nitrobenzenkarboksirūgšties metilo esteris: 2-Jod-3-nitrobenzenkarboksirūgštis (61 g, 208 mmol, pagaminta pagal Org. Syn. Coll. Vol.1, 56-58 ir 125-127 duotą aprašymą), sulfato rūgštis (40,8 g, 416 mmol) ir trimetilortoformiatas (88,4 g, 833 mmol) ištirpinami 500 ml sauso MeOH. Reakcijos mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu argono atmosferoje 20 val. Reakcijos mišinys sukonzentruojamas iki 100 ml ir paskirstomas tarp sotaus vandeninio NaHCO_3 ir CH_2Cl_2 . Atskiriami sluoksniai ir vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas tris kartus CH_2Cl_2 . Sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami (MgSO_4) ir sukonzentruojami vakuumu. Geltona kieta medžiaga

perkristalinama iš CH_2Cl_2 /heksanų ir gaunamas 2-jod-3-nitrobenzenkarboksirūgšties metilo esteris, 57,8 g (90 %), kuris yra geltona kieta medžiaga: lyd. temp. 64,0-64,5 °C; ^1H BMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3,99 (s, 3H), 7,54 (men.t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,70 (dd, $J = 8,1, 1,8$ Hz, 1H), 7,77 (dd, $J = 7,8, 1,8$ Hz, 1H).

3-Amino-2-jodbenzenkarboksirūgšties metilo esteris: 2-Jod-3-nitrobenzenkarboksirūgšties metilo esteris (1,00 g, 3,26 mmol) ištirpinamas 15 ml MeOH. Pridedama alavo(II) chlorido (2,78 g, 14,66 mmol) ir vandens (0,35 g, 19,54 mmol) ir geltonas tirpalas maišomas kambario temperatūroje 20 val. Į tirpalą pridedama celito, o po to 10 ml 3M NaOH. Suspensija praskiedžiama MeOH ir nuosėdos nufiltruojamos. Medžiaga ant filtro perplaunama trimis porcijomis verdančio CH_2Cl_2 . Atskiriami sluoksniai, ir vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas vieną kartą CH_2Cl_2 . Sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami (MgSO_4) ir sukonzentravus vakuume gaunamas 2-jod-3-nitrobenzenkarboksirūgšties metilo esteris, 0,89 g (99 %), kuris yra skaidri alyva. ^1H BMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 3,81 (s, 3H), 5,52 (pl.s, 2H), 6,72 (dd, $J = 7,5, 1,2$ Hz, 1H), 6,87 (dd, $J = 7,5, 1,2$ Hz, 1H), 7,12 (men.t, $J = 7,5$ Hz, 1H). MS (elektronų srautas, MH^+) 278.

3-Amino-2-(4-chlor-feniletinil)-benzenkarboksirūgšties metilo esteris: 2-Jod-3-nitrobenzenkarboksirūgšties metilo esteris (0,79 g, 2,84 mmol), 1-chlor-4-etinilbenzenas (0,41 g, 2,99 mmol), paladžio tetrakis(trifenilfosfinas) (0,16 g, 0,14 mmol), vario(I) jodidas (0,03 g, 0,14 mmol) ir trietilaminas (1,44 g, 14,19 mmol) ištirpinami 15 ml tolueno. Per susidariusį tirpalą 15 min. burbuliuokais leidžiamas argonas. Reakcijos mišinys maišomas 80 °C temperatūroje argono atmosferoje 2 val. ir 20 min. Po to reakcijos mišinys plaunamas vieną kartą vandeniu, džiovinamas (MgSO_4) ir sukonzentruojamas vakuume. Oranžinė alyva gryninama sparčiosios chromatografijos metodu, eliuuojant nuo 50 iki 100 % CHCl_3 /heksanais, ir gaunamas 3-amino-2-(4-chlor-feniletinil)benzenkarboksirūgšties metilo esteris, 0,76 g (94 %), kuris yra geltona alyva. ^1H BMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 3,84 (s, 3H), 5,84 (pl.s, 2H), 6,97 (dd, $J = 8,1, 1,3$ Hz, 1H), 7,05 (dd, $J = 7,5, 1,2$ Hz, 1H), 7,17 (men.t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,63 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H). MS (elektronų srautas, MH^+) 286.

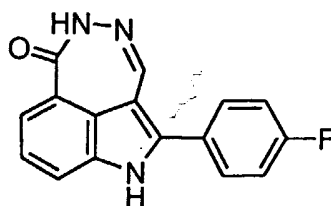
2-(4-Chlor-fenil)-1H-indol-4-karboksirūgšties metilo esteris: 3-Amino-2-(4-chlorfeniletinil)benzenkarboksirūgšties metilo esteris (0,73 g, 2,54 mmol) ir paladžio(II) chloridas (23 mg, 0,13 mmol) sumaišomi 10 ml acetonitrilo. Geltonas tirpalas maišomas argono atmosferoje 75 °C temperatūroje 17 val. Tirpiklis nugarinamas vakuume ir lieka oranžinė kieta medžiaga, kuri gryninama sparčiosios chromatografijos metodu, eliuuojant nuo 50 iki 100 % CHCl_3 /heksanais. 2-(4-Chlorfenil)-1H-indol-4-karboksirūgšties metilo esteris, 0,53 g (72 %), buvo išskirtas kaip nevisai balta kieta medžiaga: lyd. temp. 150,0-151,5 °C; ^1H BMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 3,93 (s, 3H), 7,23 (men.t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,68 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,75 (dd, $J = 7,5, 0,9$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 11,99 (pl.s, 1H). DSGMS (MALDI, MH^+) Apskaičiuota pagal $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClNO}_2$: 286,0635; rasta: 286,0631.

2-(4-Chlor-fenil)-3-formil-1H-indol-4-karboksirūgšties metilo esteris: Į DMF (0,99 g, 13,57 mmol) 0 °C temperatūroje pridedama fosforo oksichlorido (0,42 g, 2,71 mmol). Gautas bespalvis tirpalas 0 °C temperatūroje sulašinamas į 2-(4-chlorfenil)-1H-indol-4-karboksirūgšties metilo esterio (0,52 g, 1,81 mmol) tirpalą 10 ml sauso CH_2Cl_2 . Reakcijos mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 10 min., po to skaldomas pridedant 5 ml 2M vandeninio NaOAc. Atskiriami sluoksniai ir vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas vieną kartą CH_2Cl_2 . Sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami (MgSO_4) ir po to sukonzentravus vakuume, gaunama oranžinė alyva, kuri išsikristalina stovint. Kristalai perplaunami CH_2Cl_2 , ir išdžiovinus vakuume gaunamas 2-(4-chlorfenil)-3-formil-1H-indol-4-karboksirūgšties metilo esteris, 231 mg (41 %), kaip nevisai balta kieta medžiaga: lyd. temp. 221-222 °C; ^1H BMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 3,93 (s, 3H), 7,49 (men.t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,71 (m, 4H), 7,94 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 9,71 (s, 1H), 13,67 (pl.s, 1H). MS (elektronų srautas, $[\text{M}-\text{H}]$) 312.

(4-Chlor-fenil)-1,5-dihidro-[1,2]diazepino[4,5,6-cd]indol-6-onas: 2-(4-Chlorfenil)-3-formil-1H-indol-4-karboksirūgšties metilo esteris (100 mg, 0,32 mmol) ištirpinamas 5 ml MeOH. Pridedama hidrazino (30 mg, 0,92 mmol), ir tai sukelia nuosėdų susidarymą. Įpilama acto rūgšties (13 mg, 0,22 mmol) ir geltona suspensija virinama 1,5 val. Geltona kieta medžiaga nufiltruojama,

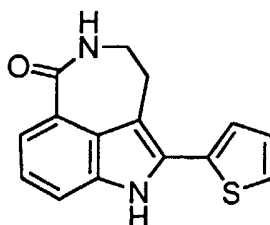
perplaunama vieną kartą MeOH, po to išdžiovinus vakuume gaunamas (4-chlorfenil)-1,5-dihidro-[1,2]diazepino[4,5,6-cd]indol-6-onas, 55 mg (59 %), kuris yra ryškiai geltona kieta medžiaga: lyd. temp. 324,0-324,5 °C (skyla); ^1H BMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 7,23 (men.t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,65 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,71 (d, $J =$ Hz, 2H), 10,36 (s, 1H), 12,32 (pl.s, 1H). DSGMS (MALDI, MH^+) Apskaičiuota pagal $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}$: 296,0591; rasta: 296,0586. Analizė ($\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O} \cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N.

AAAA pavyzdys: 2-(4-Fluorfenil)-1,5-dihidro-[1,2]diazepino[4,5,6-cd]indol-6-onas



Būdu, panašiu į aprašytą ZZZ pavyzdyje, 2-(4-fluorfenil)-3-formil-1H-indol-4-karboksirūgšties metilo esteris (145 mg, 0,49 mmol) kondensuojamas su hidrazinu (45 mg, 1,41 mmol) ir gaunamas 2-(4-fluorfenil)-1,5-dihidro-[1,2]diazepino[4,5,6-cd]indol-6-onas, 120 mg (88 %), kuris yra ryškiai geltona kieta medžiaga: lyd. temp. 340-341 °C (skyla); ^1H BMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 7,22 (men.t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,43 (m, 3H), 7,54 (m, 2H), 7,73 (m, 2H), 10,33 (s, 1H), 12,23 (pl.s, 1H). MS (elektronų srautas, MH^+) 280. Analizė ($\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{FN}_3\text{O}$) C, H, N.

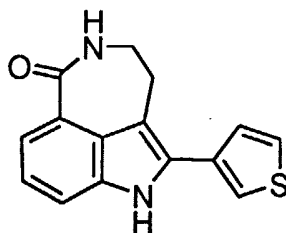
BBBB pavyzdys: 2-Tiofen-2-il-1,3,4,5-tetrahidro-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas



Panašiu būdu, kaip aprašyta 12 junginio gavimo atveju, triciklinis bromidas (300 mg, 1,13 mmol) kopuliuojamas su tiofen-2-boro rūgštimi (159 mg, 1,24 mmol) ir gaunamas 2-tiofen-2-il-1,3,4,5-tetrahidro-1H-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas, 171 mg (56 %), kuri yra smėlio spalvos kieta medžiaga: lyd.

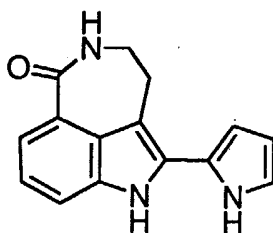
temp. 220,5-222,5 °C; ^1H BMR (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 3,08 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,69 (m, 2H), 8,05 (pl.t, 1H), 11,60 (pl.s, 1H). MS (elektronų srautas, MH⁺) 269; analizė ($\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{S}\cdot 0,8 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N.

CCCC pavyzdys: 2-Tiofen-3-il-1,3,4,5-tetrahidro-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas



Panašiu būdu, kaip aprašyta 12 junginio gavimo atveju, triciklinis bromidas (300 mg, 1,13 mmol) kopuliuojamas su tiofen-3-boro rūgštimi (159 mg, 1,24 mmol) ir gaunamas 2-tiofen-3-il-1,3,4,5-tetrahidro-1H-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas, 249 mg (82 %), kuri yra smėlio spalvos kieta medžiaga: lyd. temp. 255-256 °C; ^1H BMR (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 3,08 (m, 2H), 3,43 (m, 2H), 7,19 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,67 (dd, $J = 7,5, 0,9$ Hz, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 8,03 (pl.t, 1H), 11,49 (pl.s, 1H). MS (elektronų srautas, MH⁺) 269; analizė ($\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{S}\cdot 0,35 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N.

DDDD pavyzdys: 2-(1H-Pirol-2-il)-1,3,4,5-tetrahidro-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas

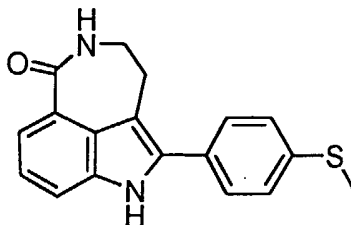


Panašiu būdu, kaip aprašyta 12 junginio gavimo atveju, triciklinis bromidas (300 mg, 1,13 mmol) kopuliuojamas su 1-(t-butoksikarbonil)pirol-2-boro rūgštimi (263 mg, 1,24 mmol), kartu atskeliant BOC grupę, ir gaunamas 2-(1H-pirol-2-il)-1,3,4,5-tetrahidro-1H-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas, 81 mg (28 %), kuri yra žalsvai pilka kieta medžiaga: lyd. temp. >400 °C (skyla); ^1H BMR (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 3,02 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 6,22 (m, 1H), 6,44 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 7,14 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,49 (dd, $J = 8,1, 0,9$ Hz, 1H),

7,64 (dd, $J = 7,5, 0,6$ Hz, 1H), 7,98 (pl.t, 1H), 11,01 (pl.s, 1H), 11,13 (pl.s, 1H).

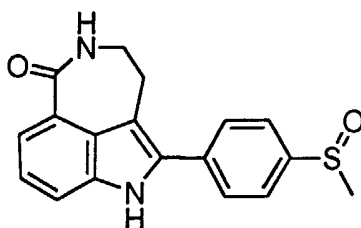
MS (elektronų srautas, MH^+) 252; analizė ($C_{15}H_{13}N_3O \cdot 0,4 H_2O$) C, H, N.

EEEE pavyzdys: 2-(4-Metilsulfanil-fenil)-1,3,4,5-tetrahidro-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas



Panašiu būdu, kaip aprašyta **12** junginio gavimo atveju, triciklinis bromidas (1,00 g, 3,77 mmol) kopuliuojamas su 4-tioanizolboro rūgštimi (0,70 g, 4,15 mmol), ir gaunamas 2-(4-metilsulfanil-fenil)-1,3,4,5-tetrahidro-1H-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas, 416 mg (36 %), kuri yra smėlio spalvos kieta medžiaga: lyd. temp. 250-251 °C; 1H BMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 2,54 (s, 3H), 3,03 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 7,20 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 7,5, 0,9$ Hz, 1H), 8,04 (pl.t, 1H), 11,52 (pl.s, 1H). MS (elektronų srautas, MH^+) 309; analizė ($C_{18}H_{16}N_2OS \cdot 0,6 H_2O$) C, H, N.

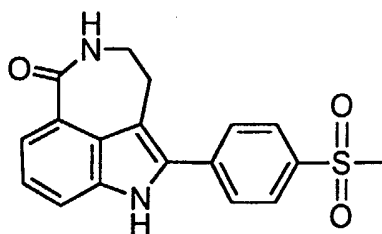
FFFF pavyzdys: 2-(4-Metansulfinil-fenil)-1,3,4,5-tetrahidro-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas



2-(4-Metilsulfanil-fenil)-1,3,4,5-tetrahidro-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas (100 mg, 0,32 mmol) ištirpinamas 10 ml 1:1 MeOH: CH_2Cl_2 . Tirpalas atšaldomas iki 0 °C ir sulašinamas oksono (259 mg, 0,42 mmol) tirpalas 1,5 ml H_2O . Ryškiai geltonas reakcijos mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 15 min. Pridedama sotaus vandeninio $Na_2S_2O_5$ (4 ml). Atskiriami sluoksniai ir vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas du kartus 25 % iPrOH/ $CHCl_3$. Sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami ($MgSO_4$), sukonzentruojami vakuume ir radialinės chromatografijos metodu, eliuuojant 5 % MeOH/ $CHCl_3$, atskiriami

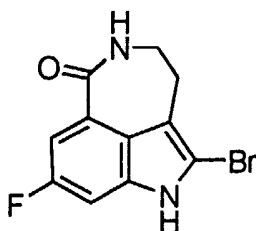
du produktai – (2-(4-metansulfinil-fenil)-1,3,4,5-tetrahidroazepino[5,4,3-cd]indol-6-onas ir (2-(4-metansulfonil-fenil)-1,3,4,5-tetrahidroazepino[5,4,3-cd]indol-6-onas. Po to kiekvienas iš jų perkristalinamas iš $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$. (2-(4-Metansulfinil-fenil)-1,3,4,5-tetrahidroazepino[5,4,3-cd]indol-6-onas, 39 mg (37 %) buvo išskirtas kaip balta kieta medžiaga: lyd. temp. 316-317 °C (skyla); ^1H BMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 2,81 (s, 3H), 3,09 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 7,25 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,59 (dd, $J = 8,1, 0,9$ Hz, 1H), 7,71 (dd, $J = 7,5, 0,9$ Hz, 1H), 7,84 (m, 4H), 8,08 (pl.t, 1H), 11,68 (pl.s, 1H). MS (elektronų srautas, MH^+) 325; analizė ($\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$) C, H, N.

GGGG pavyzdys: 2-(4-Metansulfonil-fenil)-1,3,4,5-tetrahidro-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas



2-(4-Metansulfonil-fenil)-1,3,4,5-tetrahidroazepino[5,4,3-cd]indol-6-onas, 20 mg (18 %) buvo išskirtas aukščiau aprašytoje chromatografijoje kaip balta kieta medžiaga: lyd. temp. 308-309 °C (skyla); ^1H BMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 3,10 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,41 (m, 2H), 7,28 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,61 (dd, $J = 8,1, 0,6$ Hz, 1H), 7,72 (dd, $J = 7,5, 0,6$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 8,06 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 8,11 (pl.t, 1H), 11,77 (pl.s, 1H). MS (elektronų srautas, MH^+) 341; analizė ($\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$) C, H, N.

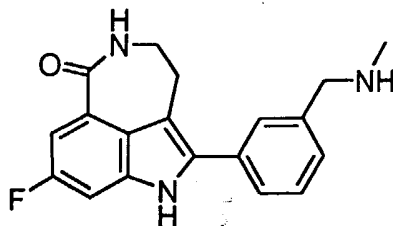
HHHH pavyzdys: 2-Brom-8-fluor-1,3,4,5-tetrahidro-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas



Šis junginys buvo pagamintas panašiu į panaudotą 2-brom-1,3,4,5-tetrahidro-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onui gauti būdu, išeinant iš 5-fluor-2-

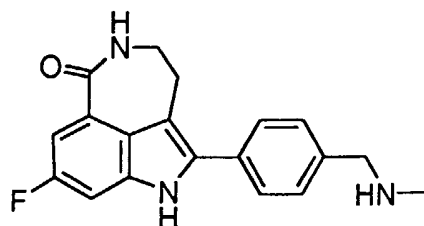
metilbenzenkarboksirūgštis. 2-Brom-8-fluor-1,3,4,5-tetrahidro-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas buvo išskirtas kaip oranžinė kieta medžiaga: lyd. temp. 203-204 °C (skyla); ^1H BMR (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 2,79 (m, 2H), 3,41 (m, 2H), 7,29 (dd, $J = 8,7, 1,2$ Hz, 1H), 7,74 (dd, $J = 10,8, 1,5$ Hz, 1H), 8,23 (pl.t, 1H), 12,12 (pl.s, 1H). MS (elektronų srautas, $[\text{M}+\text{Na}]^+$) 305/307.

8-Fluor-2-(3-metilaminometil-fenil)-1,3,4,5-tetrahidro-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas



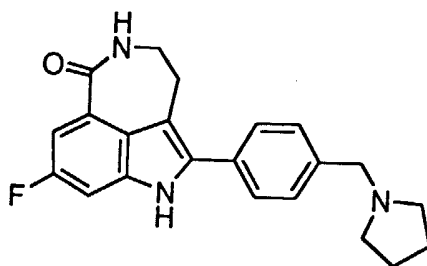
3-(8-Fluor-6-okso-3,4,5,6-tetrahidro-1H-azepino[5,4,3-cd]indol-2-il)benzaldehydas (247 mg, 0,80 mmol, pagamintas panašiu būdu, kaip aprašytas 12 junginiui gauti, iš 2-brom-8-fluor-1,3,4,5-tetrahidro-azepino[5,4,3-cd]indol-6-ono ir 3-formilfenilboro rūgštis) veikiamas metilaminu (4,91 mmol), kaip aprašyta PPP junginio gavimo atveju, ir gaunamas 8-fluor-2-(3-metilaminometil-fenil)-1,3,4,5-tetrahidro-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas, 193 mg (74 %), kuris yra nevisai balta kieta medžiaga: lyd. temp. 270-272 °C (skyla); ^1H BMR (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 2,34 (s, 3H), 3,05 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 7,42 (m, 5H), 7,61 (pl.s, 1H), 8,26 (pl.t, 1H), 11,70 (pl.s, 1H). DSGMS (MALDI, MH^+) Apskaičiuota pagal $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{OF}$: 324,1512; rasta: 324,1498. Analizė ($\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{OF} \cdot 1,5 \text{ H}_2\text{O} \cdot 0,35 \text{ CHCl}_3$) C, H, N.

III pavyzdys: 8-Fluor-2-(4-metilaminometil-fenil)-1,3,4,5-tetrahidro-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas



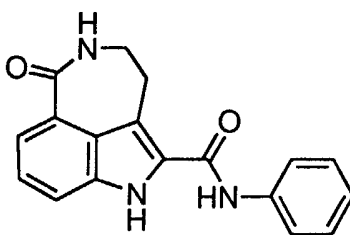
4-(8-Fluor-6-okso-3,4,5,6-tetrahidro-1H-azepino[5,4,3-cd]indol-2-il)benzaldehydas (100 mg, 0,32 mmol, pagamintas panašiu būdu, kaip aprašyta 12 junginiui gauti, iš 2-brom-8-fluor-1,3,4,5-tetrahidro-azepino[5,4,3-cd]indol-6-ono ir 4-formilfenilboro rūgšties) veikiamas metilaminu (1,62 mmol), kaip aprašyta PPP junginio gavimo atveju, ir gaunamas 8-fluor-2-(4-metilaminometil-fenil)-1,3,4,5-tetrahidro-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas, 32 mg (31 %), kuris yra geltona kieta medžiaga: lyd. temp. 154-155 °C; ^1H BMR (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 2,28 (s, 3H), 3,04 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,69 (s, 2H), 7,32 (dd, $J = 9,0, 2,4$ Hz, 1H), 7,44 (m, 3H), 7,57 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 8,25 (pl.t, 1H), 11,67 (pl.s, 1H). DSGMS (MALDI, MH $^+$) Apskaičiuota pagal $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{OF}$: 324,1512; rasta: 325,1524. Analizė ($\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{OF} \cdot 0,3 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N.

JJJJ pavyzdys: 8-Fluor-2-(4-pirolidin-1-ilmetil-fenil)-1,3,4,5-tetrahidro-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas



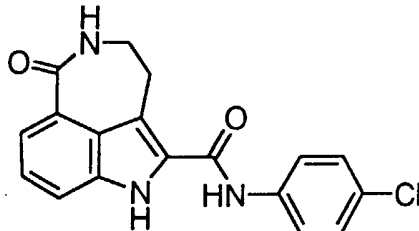
Būdu, panašiu į aprašytą PPP junginiui gauti, 4-(8-fluor-6-okso-3,4,5,6-tetrahidro-1H-azepino[5,4,3-cd]indol-2-il)benzaldehydas (100 mg, 0,32 mmol, pagamintas panašiu būdu, kaip aprašyta 12 junginiui gauti, iš 2-brom-8-fluor-1,3,4,5-tetrahidro-azepino[5,4,3-cd]indol-6-ono ir 4-formilfenilboro rūgšties) veikiamas pirolidinu (115 mg, 1,62 mmol), ir gaunamas 8-fluor-2-(4-pirolidin-1-ilmetil-fenil)-1,3,4,5-tetrahidro-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas, 16 mg (14 %), kuris yra geltona kieta medžiaga: lyd. temp. 264-265 °C (skyla); ^1H BMR (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 1,72 (m, 4H), 2,49 (m, 4H), 3,04 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,64 (pl.s, 2H), 7,31 (dd, $J = 9,3, 2,4$ Hz, 1H), 7,43 (m, 3H), 7,58 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 8,25 (pl.t, 1H), 11,66 (pl.s, 1H). DSGMS (MALDI, MH $^+$) Apskaičiuota pagal $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{OF}$: 362,1825; rasta: 364,1810. Analizė ($\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{OF} \cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N.

KKKK pavyzdys: 6-Okso-1,3,4,5-tetrahidro-1H-azepino[5,4,3-cd]indol-2-karboksirūgšties fenilamidas



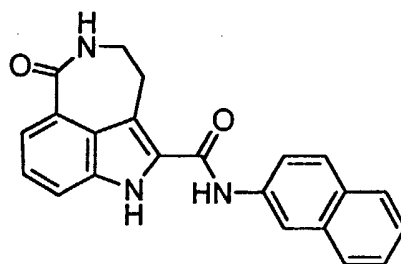
Būdu, panašiu į aprašytą YYY junginiui gauti, 6-okso-3,4,5,6-tetrahidro-1H-azepino[5,4,3-cd]indol-2-karboksirūgštis (60 mg, 0,26 mmol) kopuliuojama su anilinu (27 mg, 0,29 mmol) ir gaunamas 6-okso-1,3,4,5-tetrahidro-1H-azepino[5,4,3-cd]indol-2-karboksirūgšties fenilamidas, kuris yra balta kieta medžiaga: lyd. temp. 320-322 °C (skyla); ^1H BMR (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 3,28 (m, 3H), 3,42 (m, 2H), 7,11 (men.t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,37 (m, 3H), 7,64 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,74 (m, 3H), 8,15 (pl.t, 1H), 9,98 (pl.s, 1H), 11,78 (pl.s, 1H). MS (elektronų srautas, MH^+) 306. Analizė ($\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 0,25 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

LLLL pavyzdys: 6-Okso-1,3,4,5-tetrahidro-1H-azepino[5,4,3-cd]indol-2-karboksirūgšties (4-chlorfenil)amidas



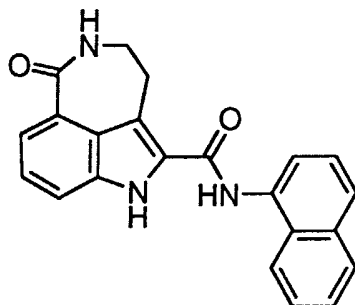
Būdu, panašiu į aprašytą YYY junginiui gauti, 6-okso-3,4,5,6-tetrahidro-1H-azepino[5,4,3-cd]indol-2-karboksirūgštis (60 mg, 0,26 mmol) kopuliuojama su 4-chloranilinu (37 mg, 0,29 mmol) ir gaunamas 6-okso-1,3,4,5-tetrahidro-1H-azepino[5,4,3-cd]indol-2-karboksirūgšties (4-chlorfenil)amidas, kuris yra balta kieta medžiaga: ^1H BMR (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 3,26 (m, 3H), 3,42 (m, 2H), 7,36 (men.t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,65 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,76 (m, 3H), 8,16 (pl.t, 1H), 10,12 (pl.s, 1H), 11,79 (pl.s, 1H). MS (elektronų srautas, MH^+) 340. Analizė ($\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_2$) C, H, N.

MMMM pavyzdys: 6-Okso-1,3,4,5-tetrahidro-1H-azepino[5,4,3-cd]indol-2-karboksirūgšties naftalen-2-ilamidas



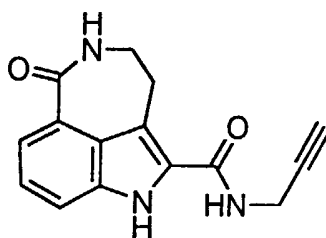
Būdu, panašiu į aprašytą YYY junginiui gauti, 6-okso-3,4,5,6-tetrahidro-1H-azepino[5,4,3-cd]indol-2-karboksirūgštis (60 mg, 0,26 mmol) kopuliuojama su 2-naftilaminu (41 mg, 0,29 mmol) ir gaunamas 6-okso-1,3,4,5-tetrahidro-1H-azepino[5,4,3-cd]indol-2-karboksirūgšties naftalen-2-ilamidas, kuris yra balta kieta medžiaga: ^1H BMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 3,33 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 7,38 (men.t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,68 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,91 (m, 3H), 8,19 (pl.t, 1H), 8,43 (pl.s, 1H), 10,21 (pl.s, 1H), 11,84 (pl.s, 1H). MS (elektronų srautas, MH^+) 356. Analizė ($\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 0,7 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N.

NNNN pavyzdys: 6-Okso-1,3,4,5-tetrahidro-1H-azepino[5,4,3-cd]indol-2-karboksirūgšties naftalen-1-ilamidas



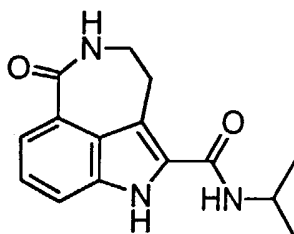
Būdu, panašiu į aprašytą YYY junginiui gauti, 6-okso-3,4,5,6-tetrahidro-1H-azepino[5,4,3-cd]indol-2-karboksirūgštis (60 mg, 0,26 mmol) kopuliuojama su 1-naftilaminu (41 mg, 0,29 mmol) ir gaunamas 6-okso-1,3,4,5-tetrahidro-1H-azepino[5,4,3-cd]indol-2-karboksirūgšties naftalen-1-ilamidas, kuris yra balta kieta medžiaga: lyd. temp. 330-332 °C (skyla); ^1H BMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 3,33 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 7,38 (men.t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,57 (m, 3H), 7,68 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,87 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,99 (m, 1H), 8,13 (m, 2H), 10,06 (pl.s, 1H), 11,87 (pl.s, 1H). MS (elektronų srautas, MH^+) 356. Analizė ($\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N.

OOOO pavyzdys: 6-Okso-1,3,4,5-tetrahidro-1H-azepino[5,4,3-cd]indol-2-karboksirūgšties prop-2-inilamidas



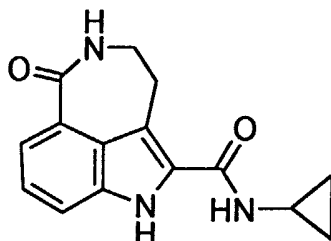
Būdu, panašiu į aprašytą YYY junginiui gauti, 6-okso-3,4,5,6-tetrahidro-1H-azepino[5,4,3-cd]indol-2-karboksirūgštis (60 mg, 0,26 mmol) kopuliuojama su propargilaminu (16 mg, 0,29 mmol) ir gaunamas 6-okso-1,3,4,5-tetrahidro-1H-azepino[5,4,3-cd]indol-2-karboksirūgšties prop-2-inilamidas, kuris yra balta kieta medžiaga: lyd. temp. 191-192 °C (skyla); ^1H BMR (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 3,19 (m, 3H), 3,39 (m, 2H), 4,10 (m, 2H), 7,32 (men.t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,12 (pl.t, 1H), 8,43 (pl.t, 1H), 11,60 (pl.s, 1H). MS (elektronų srautas, MH^+) 268. Analizė ($\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

PPPP pavyzdys: 6-Okso-1,3,4,5-tetrahidro-1H-azepino[5,4,3-cd]indol-2-karboksirūgšties izopropilamidas



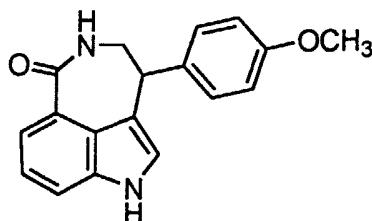
Būdu, panašiu į aprašytą YYY junginiui gauti, 6-okso-3,4,5,6-tetrahidro-1H-azepino[5,4,3-cd]indol-2-karboksirūgštis (60 mg, 0,26 mmol) kopuliuojama su izopropilaminu (17 mg, 0,29 mmol) ir gaunamas 6-okso-1,3,4,5-tetrahidro-1H-azepino[5,4,3-cd]indol-2-karboksirūgšties izopropilamidas, kuris yra balta kieta medžiaga: lyd. temp. 261-262 °C (skyla); ^1H BMR (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 1,20 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 3,22 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 4,90 (m, 2H), 7,32 (men.t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,10 (pl.t, 1H), 11,53 (pl.s, 1H). MS (elektronų srautas, MH^+) 272. Analizė ($\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 0,2\text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

QQQQ pavyzdys: 6-Okso-1,3,4,5-tetrahidro-1H-azepino[5,4,3-cd]indol-2-karboksirūgšties ciklopropilamidas



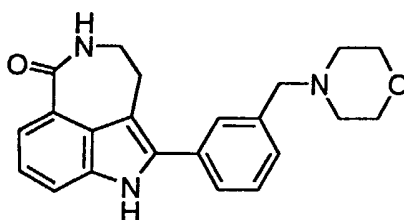
Būdu, panašiu į aprašytą YYY junginiui gauti, 6-okso-3,4,5,6-tetrahidro-1H-azepino[5,4,3-cd]indol-2-karboksirūgštis (60 mg, 0,26 mmol) kopuliuojama su ciklopropilaminu (17 mg, 0,29 mmol) ir gaunamas 6-okso-1,3,4,5-tetrahidro-1H-azepino[5,4,3-cd]indol-2-karboksirūgšties ciklopropilamidas, kuris yra balta kieta medžiaga: lyd. temp. 249-251 °C; ^1H BMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 0,56 (m, 2H), 0,75 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,61 (m, 1H), 7,30 (men.t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,09 (m, 2H), 11,48 (pl.s, 1H). MS (elektronų srautas, MH^+) 270. Analizė ($\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 1 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N.

RRRR pavyzdys: (rac)-3-(4-Metoksifenil)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas



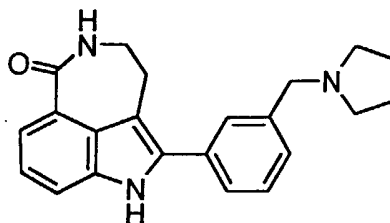
Būdu, panašiu į aprašytą Q pavyzdžio junginiui gauti, metilo indol-4-karboksilatas kondensuojamas su p-metoksinitrostirenu, gautas nitroalkanas redukuojamas/ciklizuojamas ir po perkristalinimo ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ /heksanai) gaunamas (rac)-3-(4-metoksifenil)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas, 16,9 mg (50 %), kuris yra balta kieta medžiaga: lyd. temp. 221-223 °C; ^1H BMR (300 MHz, d_6 -MeOH) δ 3,57 (pl.m, 5H), 5,15 (pl.s, 1H), 6,62 (m, 2H), 6,86 (m, 2H), 7,08 (men.t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,37 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H). Analizė ($\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0,25 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N.

SSSS pavyzdys: 2-(3-Morfolin-4-ilmetilfenil)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas



Būdu, panašiu į aprašytą **22** junginiui gauti, aldehidas **15** (29 mg, 0,1 mmol) MeOH (1 ml) veikiamas morfolinu (0,04 ml, 0,5 mmol) ir natrio cianborhidrido (0,15 mmol) ir cinko chlorido (0,08 mmol) tirpalu metanolyje (1 ml), ir po radialinės chromatografijos (5 % MeOH CHCl₃) gaunamas 2-(3-morfolin-4-ilmetilfenil)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas, 35 mg (99 %), kuris yra lipni balta kieta medžiaga: ¹H BMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ 2,37 (m, 4H), 3,02 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,51 (m, 6H), 7,17 (men.t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,30 (pl.d, 1H), 7,52 (m, 4H), 7,64 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,03 (pl.t, 1H), 11,53 (pl.s, 1H). DSGMS (FAB, MH⁺) Apskaičiuota pagal C₂₂H₂₄N₃O₂: 362,1869; rasta: 362,1866.

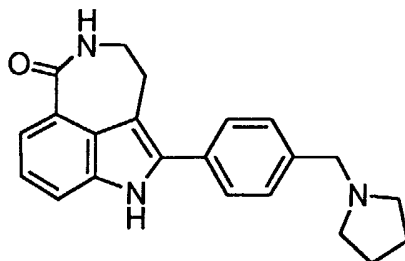
TTTT pavyzdys: 2-(3-Pirolidin-1-ilmetilfenil)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas



Būdu, panašiu į aprašytą **22** junginiui gauti, aldehidas **15** (200 mg, 0,69 mmol) MeOH (10 ml) veikiamas pirolidinu (0,34 ml, 4,14 mmol) ir natrio cianborhidrido (0,76 mmol) ir cinko chlorido (0,38 mmol) tirpalu MeOH (1,4 ml), ir po perkristalinimo (CH₂Cl₂/MeOH/heksanai) gaunamas 2-(3-pirolidin-1-ilmetilfenil)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas, 139 mg (58 %), kuris yra gelsva kieta medžiaga: lyd. temp. 219-223 °C (skyla); ¹H BMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ 1,73 (m, 4H), 2,49 (m, 4H), 3,06 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,69 (s, 2H), 7,22 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,34 (pl.d, 1H), 7,53 (m, 4H), 7,68 (dd, J = 7,7, 0,8 Hz, 1H), 8,08 (pl.t, 1H), 11,59 (pl.s, 1H). DSGMS (FAB, MH⁺)

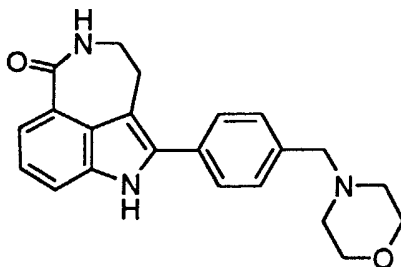
Apskaičiuota pagal $C_{22}H_{24}N_3O$: 346,1919; rasta: 346,1910. Analizė ($C_{23}H_{25}N_3O \cdot 0,6 H_2O$) C, H, N.

UUUU pavyzdys: 2-(4-Pirolidin-1-ilmetilfenil)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas



Būdu, panašiu į aprašytą **22** junginiui gauti, para-aldehidas (150 mg, 0,52 mmol) MeOH (10 ml) veikiamas pirolidinu (0,26 ml, 3,10 mmol) ir natrio cianborhidrido (0,57 mmol) ir cinko chlorido (0,28 mmol) tirpalu MeOH (1,1 ml), ir po perkristalinimo (CH_2Cl_2 /MeOH/heksanai) gaunamas 2-(4-pirolidin-1-ilmetilfenil)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas, 141 mg (79 %), kuris yra gelsva kieta medžiaga: lyd. temp. 221-225 °C (skyla); 1H BMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 1,71 (m, 4H), 2,46 (m, 4H), 3,06 (m, 2H), 3,41 (m, 2H), 3,63 (s, 2H), 7,21 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,45 (Abq sistemos d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,55 (dd, $J = 7,9, 0,9$ Hz, 1H), 7,59 (Abq sistemos d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,68 (pl.d, 1H), 8,07 (pl.t, 1H), 11,54 (pl.s, 1H). DSGMS (FAB, MH^+) Apskaičiuota pagal $C_{22}H_{24}N_3O$: 346,1919; rasta: 346,1911. Analizė ($C_{23}H_{25}N_3O \cdot 0,5 H_2O$) C, H, N.

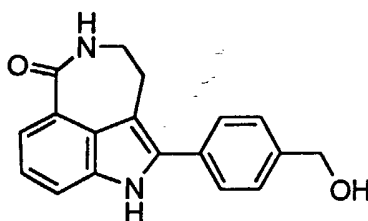
VVV pavyzdys: 2-(4-Morfolin-4-ilmetilfenil)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas



Būdu, panašiu į aprašytą **22** junginiui gauti, para-aldehidas (264 mg, 0,91 mmol) MeOH (10 ml) veikiamas morfolinu (0,40 ml, 4,55 mmol) ir natrio cianborhidrido (1,36 mmol) ir cinko chlorido (0,68 mmol) tirpalu metanolyje

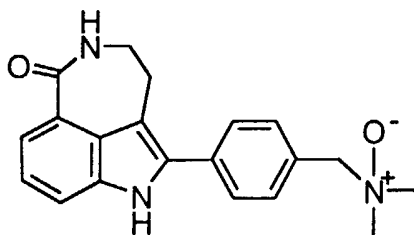
(2,0 ml) ir po perkristalinimo ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{heksanai}$) ir radialinės chromatografijos gaunamas 2-(4-morfolin-4-ilmetilfenil)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas, 44,8 mg (14 %), kuris yra kieta medžiaga: ^1H BMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 2,39 (m, 4H), 3,06 (m, 2H), 3,41 (m, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,59 (m, 4H), 7,21 (pl.t, 1H), 7,46 (Abq sistemos d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,55 (pl.d, 1H), 7,62 (Abq sistemos d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,68 (pl.d, 1H), 8,07 (pl.t, 1H), 11,55 (pl.s, 1H). DSGMS (FAB, MH^+) Apskaičiuota pagal $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_2$: 362,1869; rasta: 362,1861.

WWW pavyzdys: 2-(4-Hidroksimetilfenil)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas



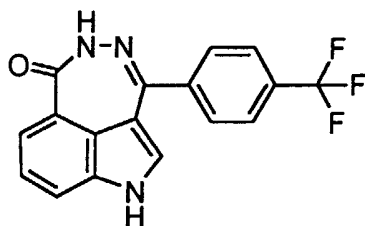
Šis junginys buvo išskirtas kaip pašalinis redukcijos produktas iš para-aldehido redukcinio amininimo su morfolinu ir natrio borhidridu, ir po perkristalinimo ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{heksanai}$) gautas 2-(4-hidroksimetilfenil)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-azepino[5,4,3-cd]indol-6-onas, 64 mg (24 %), kuris yra balta kieta medžiaga: ^1H BMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 3,05 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 4,57 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 5,27 (t, $J = 5,6$ Hz, -OH), 7,21 (pl.t, 1H), 7,47 (Abq sistemos d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,55 (pl.d, 1H), 7,62 (Abq sistemos d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,68 (pl.d, 1H), 8,07 (pl.t, 1H), 11,55 (pl.s, 1H). Analizė ($\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0,9 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

XXXX pavyzdys: 2-(4-(N,N-Dimetilamino)metilfenil)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-azepino[5,4,3-cd]indol-6-ono N-oksidas



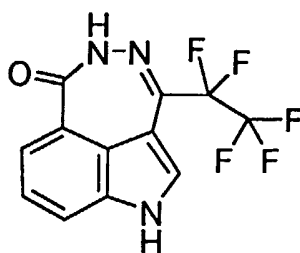
Junginio **21** (58 mg) tirpalas acetone (7,0 ml) kambario temperatūroje veikiamas 30 % vandeniniu vandenilio peroksidu (0,6 ml), ir geltonas tirpalas maišomas tris dienas. Acetonas nugarinamas vakuume, o liekana ištirpinama izopropilo alkoholyje. Kieta medžiaga nusodinama pridėdant šaltų heksanų ir greitai nufiltruojama. Reikia imtis atsargumo priemonių, kad būtų apsaugota ši kieta medžiaga nuo drėgmės sugėrimo iš atmosferos. Medžiaga perkristalinama (izopropanolis/acetonas/ CH_2Cl_2 /heksanai) ir gaunamas 2-(4-(N,N-dimetilamino)metilfenil)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-azepino[5,4,3-cd]indol-6-ono N-oksidas, 37 mg (60 %), kuris yra gelsva kieta medžiaga: ^1H BMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 3,22 (s, 6H), 3,56 (pl.m, 4H), 4,63 (s, 2H), 7,40 (pl.t, 1H), 7,76 (pl.d, 1H), 7,87 (m, 5H), 8,29 (pl.t, 1H), 12,00 (pl.s, 1H). DSGMS (FAB, $\text{MH}^+ - \text{H}_2\text{O}$) Apskaičiuota pagal $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}$: 318,1060; rasta: 318,1606. Analizė ($\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 3,5 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N.

YYYY pavyzdys: 1,5-Dihidro-3-(4-trifluormetil)fenil-[1,2]diazepino[4,5,6-cd]indol-6-onas



Būdu, panašiu į aprašytą **28** junginiui gauti, metilo indol-4-karboksilato (250 mg, 1,43 mmol) tirpalas dichloretane (3 ml) veikiamas p-trifluormetilbenzoilo chloridu (445 mg, 2,14 mmol) ir aliuminio chloridu (572 mg). Tarpinis ketonas (95 mg, 0,27 mmol) MeOH (3 ml) ir konc. HCl (0,05 ml) veikiami, kaip aprašyta, hidrazinhidratu (0,1 ml). Reakcijos mišinys skaldomas 0 °C temperatūroje 1 M NaOAc, ir vandeninis sluoksnis 1M NaOH pašarminamas iki pH = 8. Produktas išskiriamas ekstrahuojant CH_2Cl_2 ir perkristalinus (CH_2Cl_2 /heksanai) gaunamas 1,5-dihidro-3-(4-trifluormetil)fenil-[1,2]diazepino[4,5,6-cd]indol-6-onas, 30 mg (34 %), kuris yra geltona kieta medžiaga: ^1H BMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 7,24 (men. pl.t, 1H), 7,29 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 7,60 (m, 2H), 7,82 (m, 4H), 10,57 (s, 1H), 12,01 (s, 1H). DSGMS (FAB, MNa^+) Apskaičiuota pagal $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{ONa}$: 352,0674; rasta: 352,0668.

**ZZZZ pavyzdys: 1,5-Dihidro-3-pentafluoretil-[1,2]diazepino[4,5,6-cd]-
indol-6-onas**



Būdu, panašiu į aprašytą **28** junginiui gauti, metilo indol-4-karboksilato (351 mg, 2,01 mmol) tirpalas dichloretane (7 ml) veikiamas penta-trifluorpropionilo chloridu (2,51 mmol) ir aliuminio chloridu (575 mg). Tarpinis ketonas (50 mg, 0,16 mmol) MeOH (2 ml) ir konc. HCl (0,02 ml) veikiami, kaip aprašyta, hidrazinhidratu (0,1 ml). Reakcijos mišinys skaldomas 0 °C temperatūroje 1 M NaOAc, ir vandeninis sluoksnis 1M NaOH pašarminamas iki pH = 8. Produktas išskiriamas ekstrahuojant CH₂Cl₂ ir perkristalinus (CH₂Cl₂/MeOH/heksanai) gaunamas 1,5-dihidro-3-pentafluoretil-[1,2]diazepino[4,5,6-cd]indol-6-onas, 15 mg (28 %), kuris yra geltona kietą medžiaga: ¹H BMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ 7,16 (men. pl.t, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,65 (m, 2H), 10,87 (s, 1H), 12,15 (s, 1H). DSGMS (FAB, MNa⁺) Apskaičiuota pagal C₁₁H₁₀N₃ONa: 352,0674; rasta: 352,0668.

PARP fermento inhibavimo testas

Šio išradimo junginių PARP fermento inhibavimo aktyvumai buvo tiriami pagal Simonin et al. (*J. Biol. Chem.* (1993), 268:8529-8535) ir Marsischky et al. (*J. Biol. Chem.* (1995), 270:3247-3254) aprašytas metodikas su nedideliais pakeitimais, kaip aprašyta toliau. Mėginiai (50 μl), turintys 20 nM išgryninto PARP baltymo, 10 μg/ml DNRaze I aktyvuotos veršiuko užkrūčio DNR (Sigma), 500 μM NAD⁺, 0,5 μCi [³²P]NAD⁺, 2 % DMSO ir įvairias tiriamųjų junginių koncentracijas, buvo inkubuojami mėginių buferyje (50 mM Tris pH 8,0, 10 mM MgCl₂, 1 mM tris(karboksietil)fosfino HCl) 25 °C temperatūroje 5 minutes. Šiomis sąlygomis reakcijos greičio priklausomybė nuo laiko buvo tiesiška iki 10 min. Reakcija buvo sustabdyta į mėginius pridedant tokį patį tūrį ledu atšaldytos 40 % trichloracto rūgšties, ir jie buvo

inkubuojami šaldant ledu 15 minučių. Po to mėginiai buvo perkelti į Bio-Dot mikrofiltravimo aparatą (BioRad), nufiltruoti per Whatman GF/C stiklo pluošto filtrinį popierių, perplauti 3 kartus po 150 µl plovimo buferio (5 % trichloracto rūgšties, 1 % neorganinio pirofosfato) ir išdžiovinti. Įsiterpusios į rūgštyse netirpią medžiagą [³²P]ADP-ribozės kiekiai buvo nustatomi naudojant PhosphorImager (Molecular Dynamics) ir ImageQuant programas. Inhibicijos konstantos (K_i) buvo apskaičiuotos pagal netiesinės regresijos analizes, naudojant konkurencinės inhibicijos greičio lygtis (Segel, *Enzyme Kinetics: Behavior and Analysis of Rapid Equilibrium and Steady-State Enzyme Systems*. John Wiley & Sons, Inc., New York (1975), 100-125). Taip pat surišančių inhibitorių atveju buvo naudota 5 nM fermento, ir reakcijos mišinys buvo inkubuojamas 25 °C temperatūroje 25 minutes. Taip pat surišančių inhibitorių K_i reikšmės buvo apskaičiuotos naudojant Sculley et al. (*Biochim. Biophys. Acta* (1986), 874:44-53) aprašytas lygtis.

Citotoksiškumo stiprinimo testas

A549 ląstelės (ATCC, Rockville, MD) buvo pasėtos į 96 duobučių ląstelių auginimo plokšteles (Falcon Brand, Fisher Scientific, Pittsburg, PA) 16-24 valandos prieš eksperimentinių manipuliacijų pradžią. Po to ląstelės buvo veikiamos tiriamuoju junginiu (arba, jeigu pažymėta, tiriamųjų junginių deriniu) 3 arba 5 dienas, imant 0,4 µM koncentraciją. Praėjus poveikio laikui, buvo nustatomi santykiniai ląstelių skaičiai arba MTT testu, arba SRB testu. MTT testo atveju į kiekvieną plokštelės duobutę pridedama 0,2 µg/ml MTT (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio bromidas, Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) ir plokštelė inkubuojama ląstelių auginimo inkubatoriuje 4 valandas. Metabolizuotas MTT kiekvienoje duobutėje soliubilizuojamas 150 µl DMSO (Sigma Chemical Co.) purtant, ir jo kiekis nustatomas Wallac 1420 Victor plokštelių skaitikliu (EG&G Wallac, Gaithersburg, MD), esant 540 nm bangos ilgiui. SRB teste ląstelės buvo fiksuojamos 10 % trichloracto rūgštimi (Sigma Chemical Co) vieną valandą 4 °C temperatūroje. Gerai perplovus, fiksuotos ląstelės buvo dažomos 30 minučių 0,4 % sulforodaminu B (SRB, Sigma Chemical Co) 1 % acto rūgštyje (Sigma Chemical Co). Nesurištas SRB

buvo išpaunamas 1 % acto rūgštimi. Po to kultūros išdžiovinamos ore ir surištas dažas buvo soliubilizuotas 10 mM nebuferinta Tris baze (Sigma Chemical Co) purtant. Surištas dažas buvo matuojamas fotometriškai Wallac Victor plokštelių skaitikliu, esant 515 nm bangos ilgiui. Junginio citotoksiškumo įvertinimui buvo naudojamas junginiu paveiktos kultūros ir pseudopaveiktos kultūros OD (optinių tankių) santykis, išreikštas procentais. Koncentracija, kuri duoda 50 % citotoksiškumą, žymima kaip IC₅₀. Norint kiekybiškai įvertinti topotekano arba temozolomido citotoksiškumo stiprinimą veikiant tiriamiesiems junginiams, yra naudojamas bedimensinis parametras PF₅₀, kuris apibrėžiamas kaip vieno topotekano arba temozolomido IC₅₀ santykis su topotekano arba temozolomido derinio su tiriamuoju junginiu IC₅₀. Šio išradimo junginių atveju PF₅₀ reikšmės buvo nustatytos tiriant su topotekanu.

Toliau duodamoje 1 lentelėje pateikiamos šio išradimo pavyzdinių junginių inhibicijos konstantos (K_i reikšmės) ir citotoksiškumo stiprinimo parametrų (PF₅₀) reikšmės. Jeigu vienam junginiui yra duotos dvi K_i reikšmės, tai reiškia, kad K_i buvo nustatyta du kartus.

1 lentelė		
PARP fermento inhibavimas ir citotoksiškumo stiprinimas		
Junginio Nr.	Inhibicijos konstanta K _i (nM)	Citotoksiškumo stiprinimas PF ₅₀
	69	1,1
3	2,8	n.n.
6	0,7, 1	2,2
10	38	n.n.
12	4,2	1,8
13	6,2, 4,5	n.n.
14	1,4	n.n.
16	5,0	1,9
17	6,5	n.n.
18	>>1000	n.n.
19	62	n.n.
20	45	n.n.
21	5,0	2,4
22	7,2	2,3
23	4,8, 3,1	2,3
24	57	n.n.

25	4,0	n.n.
26	22, 18	n.n.
27	3,4	1,3
28	4, 3,8	1
29	8	1
30	6,3	2,4
31	5	n.n.
32	11,3	n.n.
33	230	n.n.
34	3,9	n.n.
35	3,8 5,8	n.n.
36	29	n.n.
37	24	n.n.
38	8,4	n.n.
39	4,8	n.n.
40	5,2	n.n.
41	5,1	n.n.
42	5,1	n.n.
11	7,3	n.n.
43	2,6	n.n.
OO	4,1	2,4
PP	5,3	2,3
QQ	5,5, 4,5	n.n.
RR	6,9	n.n.
SS	14	n.n.
TT	12,2, 4,2	n.n.
UU	10	1,8
VV	10	2,0
WW	4,4	n.n.
XX	4,6	n.n.
YY	15,1	n.n.
ZZ	9,7	n.n.
AAA	11,4	n.n.
BBB	20	n.n.
CCC	7,3	n.n.
DDD	23	n.n.
EEE	10,6	n.n.
FFF	125	n.n.
GGG	4,1	1,9
HHH	6,6	n.n.
III	40	n.n.
JJJ	5,3	n.n.
KKK	222	n.n.
LLL	32	n.n.
MMM	9,4	2,3
NNN	172	n.n.
OOO	14	n.n.
PPP	9,4	2,1

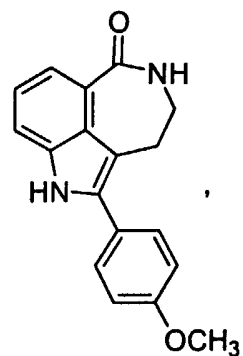
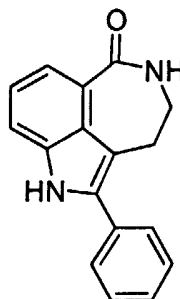
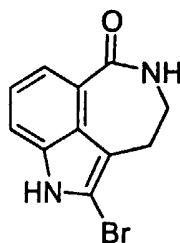
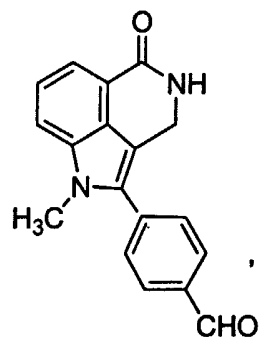
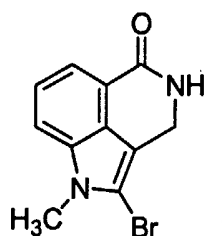
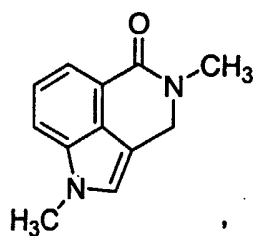
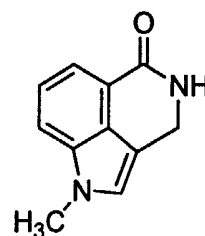
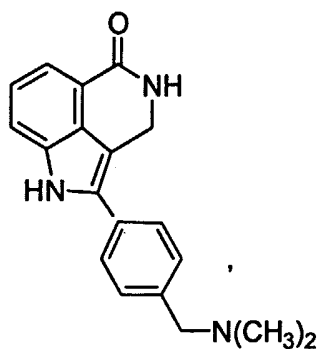
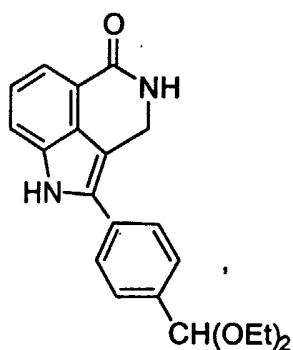
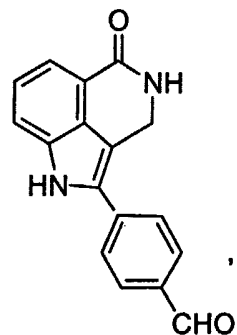
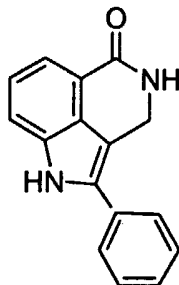
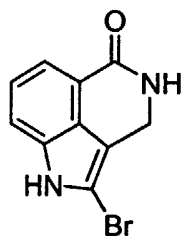
QQQ	10,2	2,3
RRR	23	n.n.
SSS	66	n.n.
TTT	26	n.n.
UUU	11,4	n.n.
VVV	9,1	n.n.
WWW	263	n.n.
XXX	370	n.n.
YYY	6,3	1,5
ZZZ	0,7	n.n.
AAAA	1,1	n.n.
BBBB	4,8	n.n.
CCCC	4,8	n.n.
DDDD	7,7	n.n.
EEEE	2,9	n.n.
FFFF	4,7	n.n.
GGGG	6,2	n.n.
HHHH	2,2	1,9
IIII	1,4	2,6
JJJJ	4,4	2,4
KKKK	9,6	n.n.
LLLL	8,6	n.n.
MMMM	16	n.n.
NNNN	10	n.n.
OOOO	13	n.n.
PPPP	32	n.n.
QQQQ	21	n.n.
RRRR	61	n.n.
SSSS	19	n.n.
TTTT	7,4	1,6
UUUU	5,6	2,0
VVVV	13,2	2,1
WWWW	5,7	n.n.
XXXX	18	1,7
YYYY	9	n.n.
ZZZZ	40	n.n.

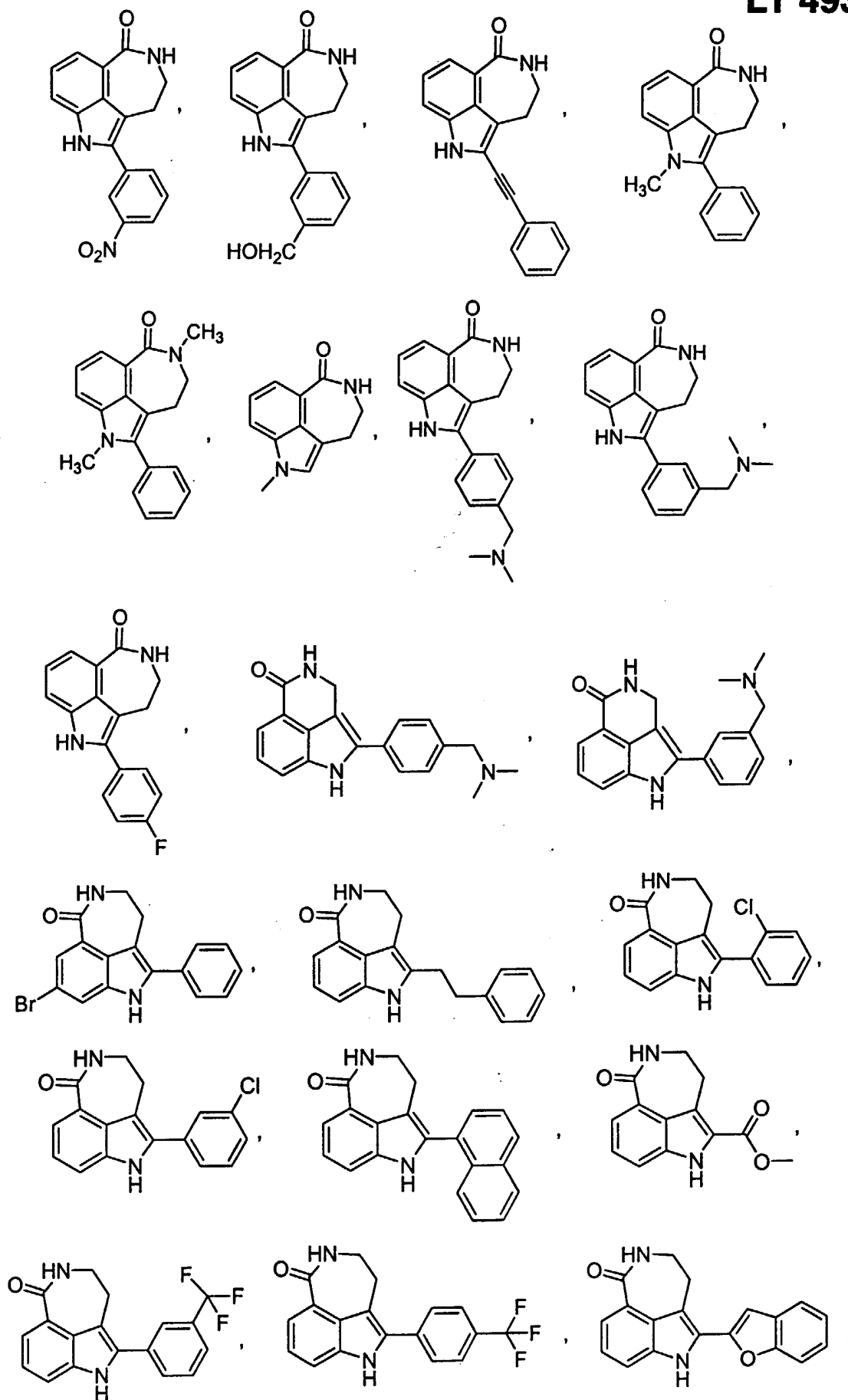
Pastaba: n.n. = nenustatyta.

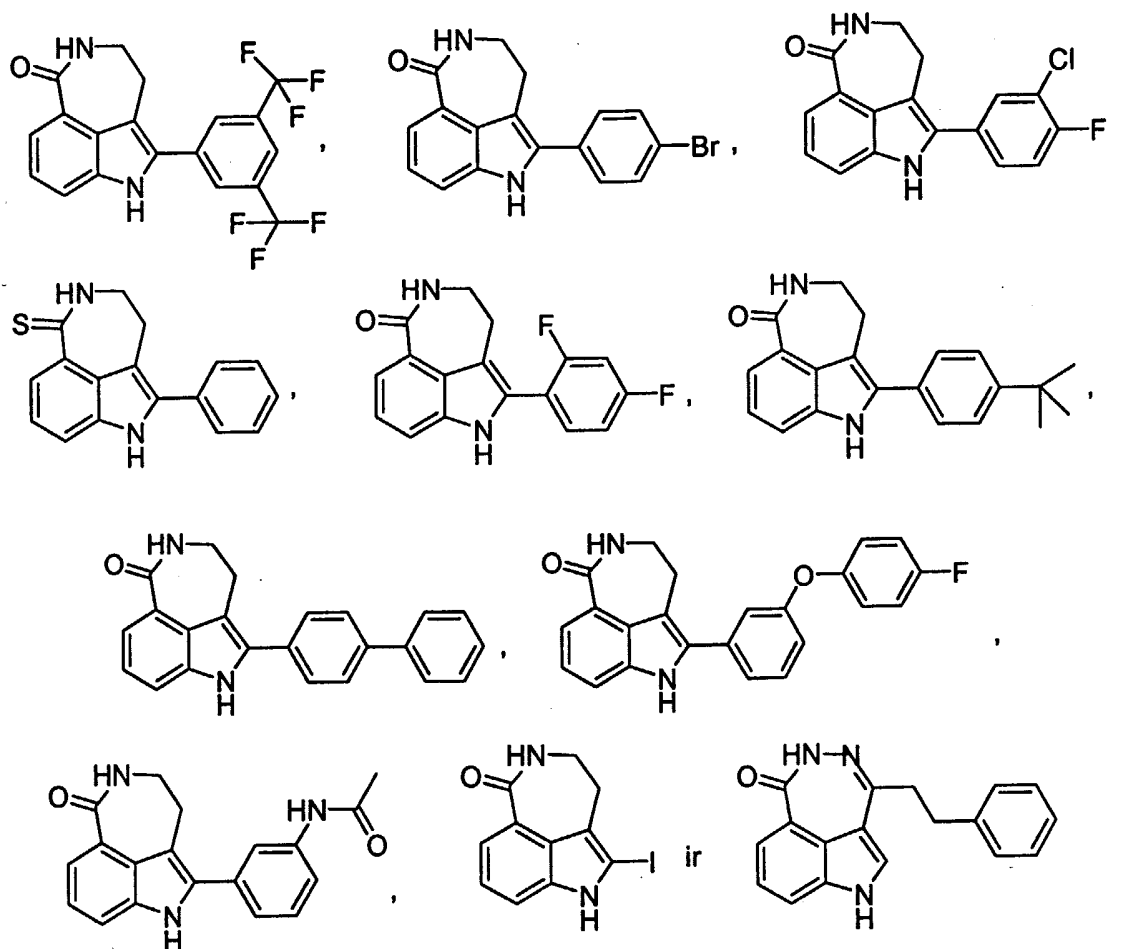
Nors šis išradimas buvo aprašytas remiantis tinkamiausiais įgyvendinimo variantais ir konkrečiais pavyzdžiais, specialistai turėtų suprasti, kad gali būti padaryti įvairūs pakeitimai ir modifikacijos, nenukrypstant nuo išradimo esmės ir sferos. Taigi, šis išradimas turėtų būti suprantamas, kaip neapribotas aukščiau duoto detalaus aprašymo, bet jis yra nusakomas pridėdama apibrėžtimi ir jos ekvivalentais.

Išradimo apibrėžtis

1. Junginys, pasirinktas iš grupės, susidedančios iš:







arba jo farmaciškai priimtina druska, provaistas, veiklusis metabolitas arba solvatas.

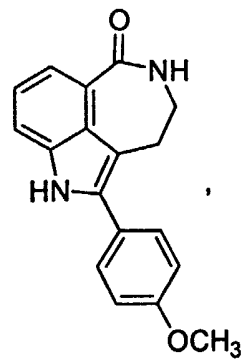
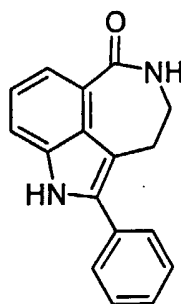
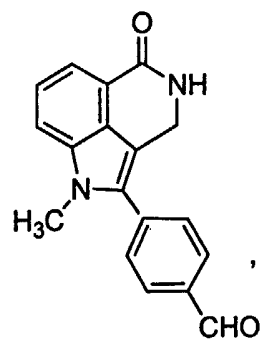
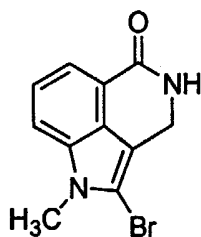
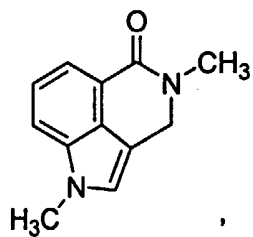
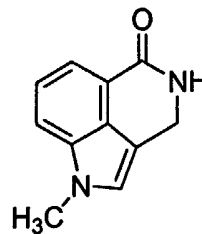
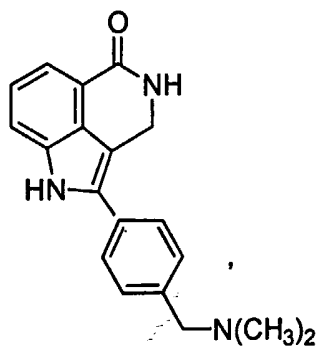
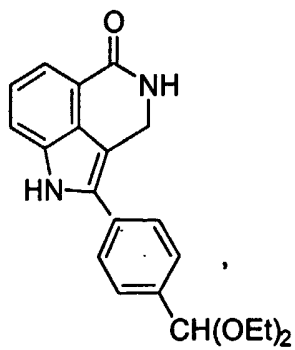
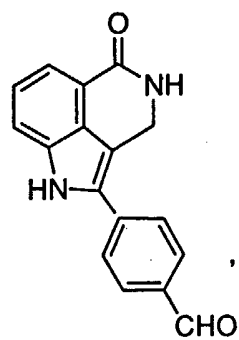
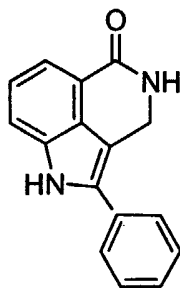
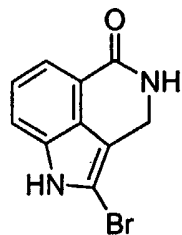
2. Junginys, farmaciškai priimtina druska, provaistas, veiklusis metabolitas arba solvatas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis turi PARP inhibavimo aktyvumą, atitinkantį K_i lygią 100 μM arba mažiau PARP fermento inhibavimo teste.

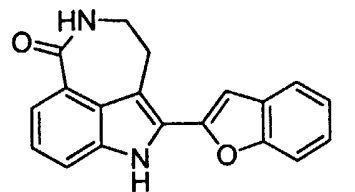
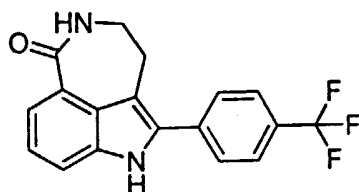
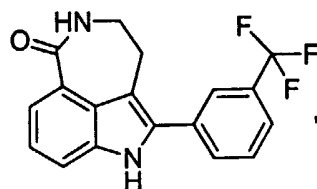
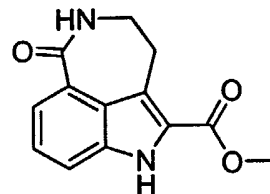
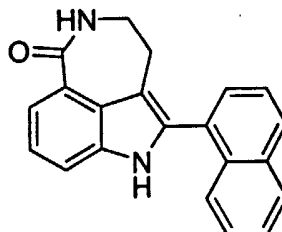
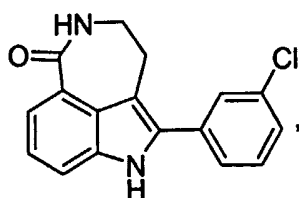
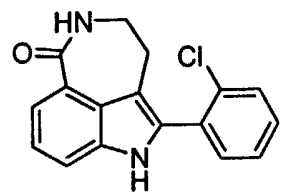
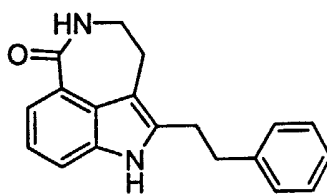
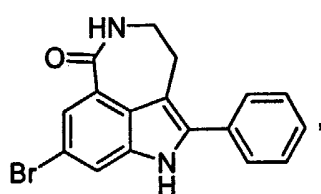
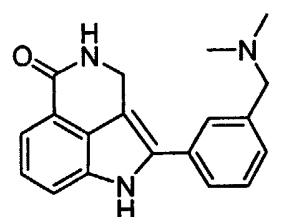
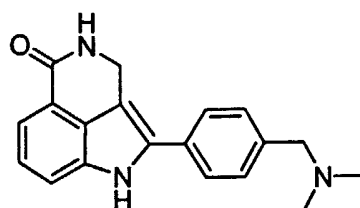
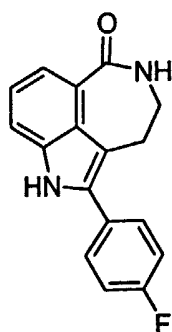
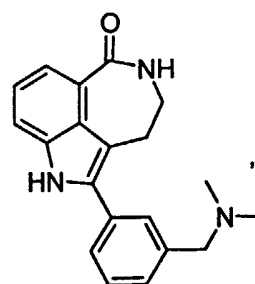
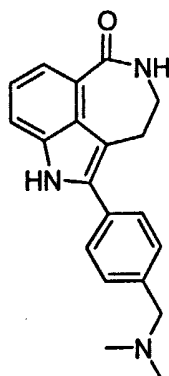
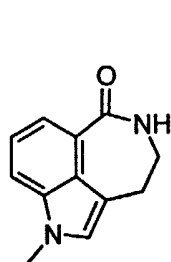
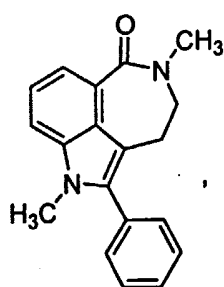
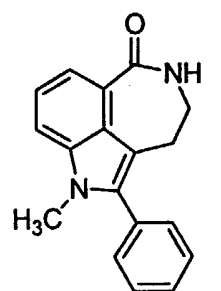
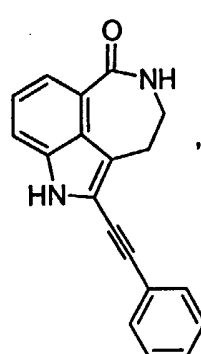
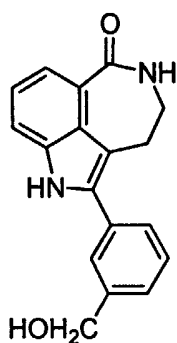
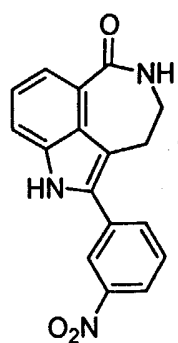
3. Junginys, farmaciškai priimtina druska, provaistas, veiklusis metabolitas arba solvatas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis turi citotoksiškumo stiprinimo aktyvumą, atitinkantį PF_{50} lygų mažiausiai 1 citotoksiškumo stiprinimo teste.

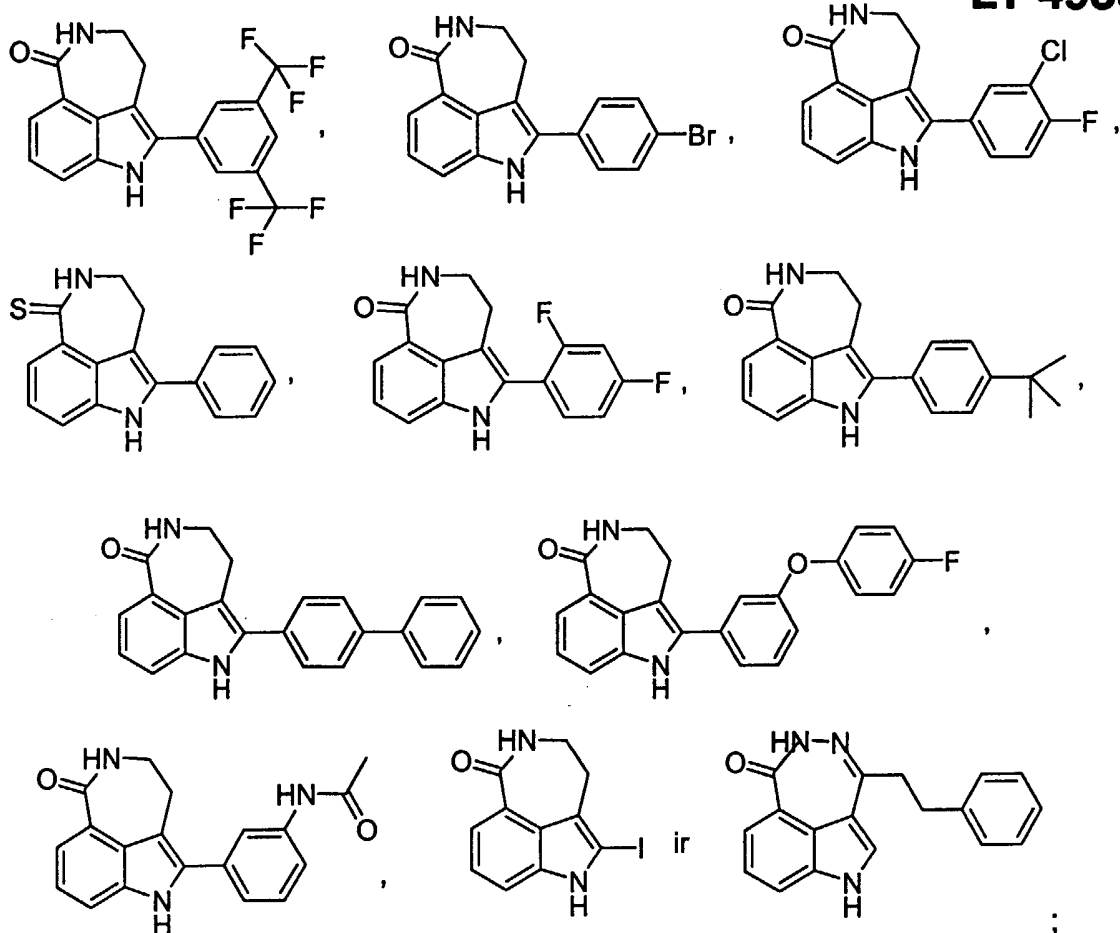
4. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad į ją įeina:

(a) efektyvus kiekis PARP inhibuojančio agento, tai yra:

(i) junginio, pasirinkto iš grupės, susidedančios iš:







arba

(ii) jo farmaciškai priimtinos druskos, provaisto, veikliojo metabolito arba solvato; ir

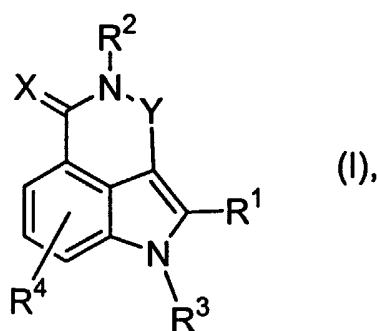
(b) farmaciškai priimtino nešiklio minėtam PARP inhibuojančiam agentui.

5. Junginio, farmaciškai priimtinos druskos, provaisto, veikliojo metabolito arba solvato pagal 1 punktą efektyvaus kiekio panaudojimas vaisto, skirto fermento PARP aktyvumui inhibuoti, gamyboje.

6. Panaudojimas pagal 5 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad fermentas yra poli(ADP-riboz)polimerazė arba tankirazė.

7. Junginio, farmaciškai priimtinos druskos, provaisto, veikliojo metabolito arba solvato pagal 1 punktą efektyvaus kiekio panaudojimas vaisto, skirto PARP fermentinio aktyvumo inhibavimui žinduolių audiniuose, gamyboje.

8. Junginio, kurio formulė:



kurioje:

R^1 yra H;

halogenas;

cianogrupė;

galinti turėti pakaitų alkilo, alkenilo, alkinilo, cikloalkilo, heterocikloalkilo, arilo arba heteroarilo grupė; arba

$-C(O)-R^{10}$, kur R^{10} yra: H; galinti turėti pakaitų alkilo, alkenilo, alkinilo, cikloalkilo, heterocikloalkilo, arilo arba heteroarilo grupė; arba OR^{100} arba $NR^{100}R^{110}$, kur R^{100} ir R^{110} , nepriklausomai vienas nuo kito, yra H arba galinti turėti pakaitų alkilo, alkenilo, alkinilo, cikloalkilo, heterocikloalkilo, arilo arba heteroarilo grupė;

R^2 yra H arba alkilas;

R^3 yra H arba alkilas;

R^4 yra H, halogenas arba alkilas;

X yra O arba S;

Y yra $(CR^5R^6)(CR^7R^8)_n$ arba $N=C(R^5)$, kur:

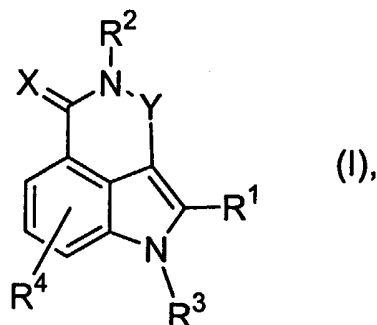
n yra 0 arba 1;

kiekvienas iš R^5 ir R^6 , nepriklausomai vienas nuo kito, yra H arba galinti turėti pakaitų alkilo, alkenilo, alkinilo, cikloalkilo, heterocikloalkilo, arilo arba heteroarilo grupė; ir

kiekvienas iš R^7 ir R^8 , nepriklausomai vienas nuo kito, yra H arba galinti turėti pakaitų alkilo, alkenilo, alkinilo, cikloalkilo, heterocikloalkilo, arilo arba heteroarilo grupė;

arba šio junginio farmaciškai priimtinos druskos, provaisto, veikliojo metabolito arba solvato efektyvaus kiekio panaudojimas vaisto, skirto fermento PARP aktyvumui inhibuoti, gamyboje.

9. Junginys, kurio formulė:



kurioje:

R^1 yra halogenas;

cianogrupė;

galinti turėti pakaitų alkilo, alkenilo, alkinilo, cikloalkilo, heterocikloalkilo, arilo arba heteroarilo grupė; arba

$-C(O)-R^{10}$, kur R^{10} yra: H; galinti turėti pakaitų alkilo, alkenilo, alkinilo, cikloalkilo, heterocikloalkilo, arilo arba heteroarilo grupė; arba OR^{100} arba $NR^{100}R^{110}$, kur R^{100} ir R^{110} , nepriklausomai vienas nuo kito, yra H arba galinti turėti pakaitų alkilo, alkenilo, alkinilo, cikloalkilo, heterocikloalkilo, arilo arba heteroarilo grupė;

R^2 yra H arba alkilas;

R^3 yra H arba alkilas;

R^4 yra H, halogenas arba alkilas;

X yra O arba S;

Y yra $(CR^5R^8)(CR^7R^8)_n$ arba $N=C(R^5)$, kur:

n yra 0 arba 1;

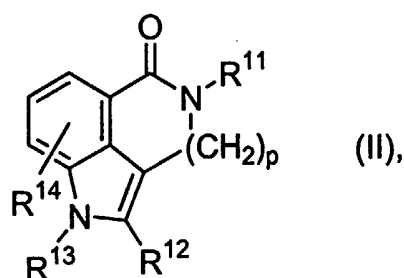
kiekvienas iš R^5 ir R^8 , nepriklausomai vienas nuo kito, yra H arba galinti turėti pakaitų alkilo, alkenilo, alkinilo, cikloalkilo, heterocikloalkilo, arilo arba heteroarilo grupė; ir

kiekvienas iš R^7 ir R^8 , nepriklausomai vienas nuo kito, yra H arba galinti turėti pakaitų alkilo, alkenilo, alkinilo, cikloalkilo, heterocikloalkilo, arilo arba heteroarilo grupė;

kur kiekvienas iš R^1 , R^4 , R^5 , R^6 ir R^7 yra H, R^8 nėra pakaitų neturintis fenilas;

arba šio junginio farmaciškai priimtina druska, provaistas, veiklusis metabolitas arba solvatas.

10. Junginys, kurio formulė:



kurioje:

p yra 1 arba 2;

R¹¹ yra H arba alkilas;

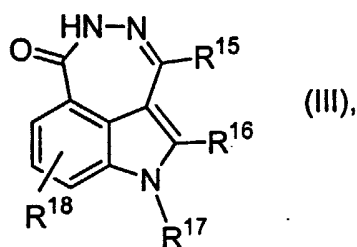
R¹² yra halogenas arba galinti turėti pakaitų arilo, alkilo, alkenilo, alkinilo arba acilo $-C(O)-R^{10}$ grupė, kurioje R¹⁰ yra: H; galinti turėti pakaitų alkilo, alkenilo, alkinilo, cikloalkilo, heterocikloalkilo, arilo arba heteroarilo grupė; arba OR¹⁰⁰ arba NR¹⁰⁰R¹¹⁰, kur R¹⁰⁰ ir R¹¹⁰, nepriklausomai vienas nuo kito, yra H arba galinti turėti pakaitų alkilo, alkenilo, alkinilo, cikloalkilo, heterocikloalkilo, arilo arba heteroarilo grupė;

R¹³ yra H arba alkilas; ir

R¹⁴ yra H arba halogenas;

arba šio junginio farmaciškai priimtina druska, provaistas, veiklusis metabolitas arba solvatas.

11. Junginys, kurio formulė:



kurioje:

R¹⁵ yra H, halogenas arba alkilo, alkenilo, alkinilo, cikloalkilo, heterocikloalkilo, arilo arba heteroarilo grupė, neturinti pakaitų, arba turinti vieną arba daugiau pakaitų, pasirinktų iš halogeno, hidroksilo, nitrogrupės, aminogrupės, ir alkilo bei arilo grupių, neturinčių pakaitų, arba turinčių vieną arba daugiau pakaitų, pasirinktų iš halogeno, hidroksilo, nitrogrupės ir aminogrupės;

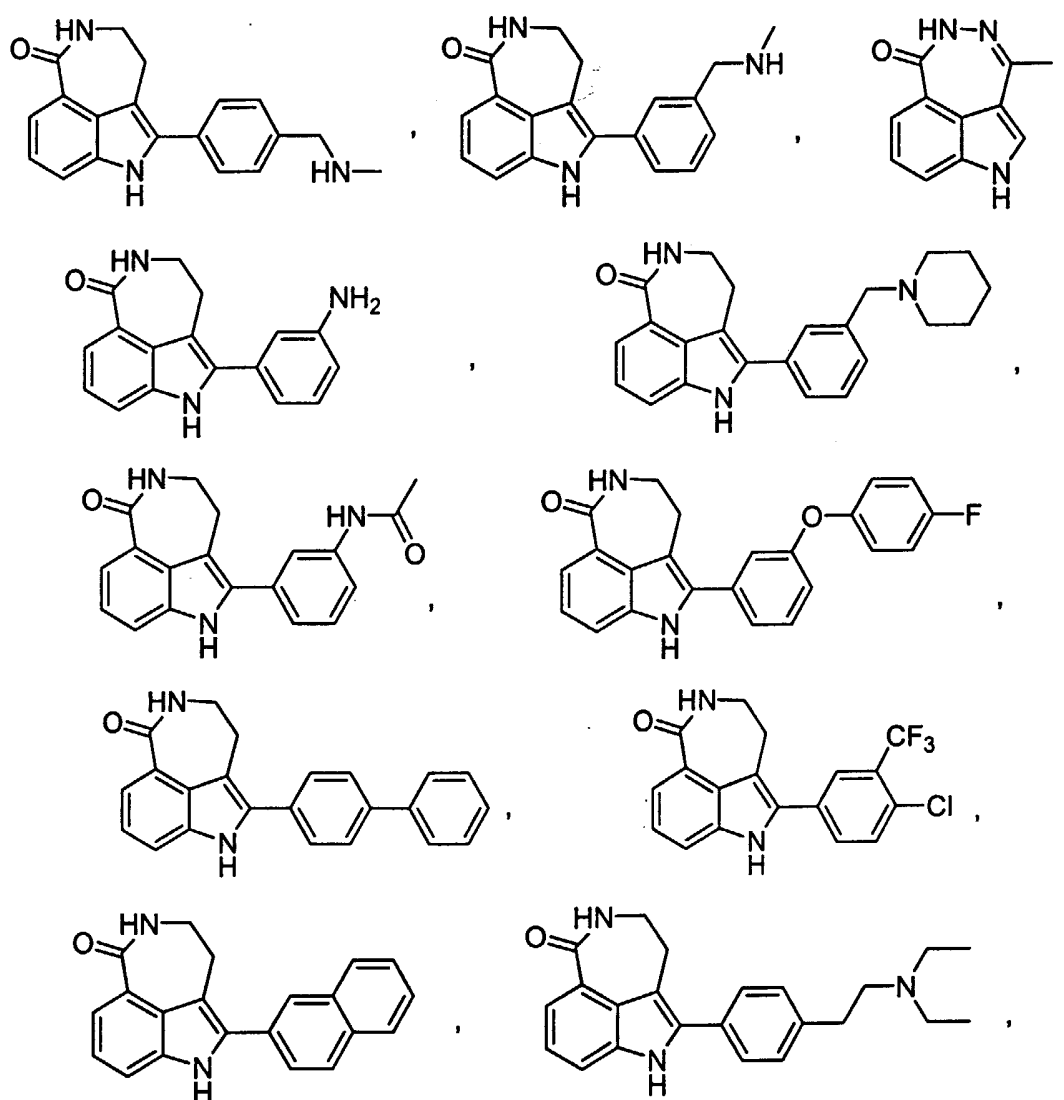
R^{16} yra H; halogenas; cianogrupė; arba alkilo, alkenilo, alkinilo, cikloalkilo, heterocikloalkilo, arilo arba heteroarilo grupė, neturinti pakaitų, arba turinti vieną arba daugiau pakaitų, pasirinktų iš halogeno, hidroksilo, nitrogrupės, aminogrupės, ir alkilo bei arilo grupių, neturinčių pakaitų, arba turinčių vieną arba daugiau pakaitų, pasirinktų iš halogeno, hidroksilo, nitrogrupės ir aminogrupės;

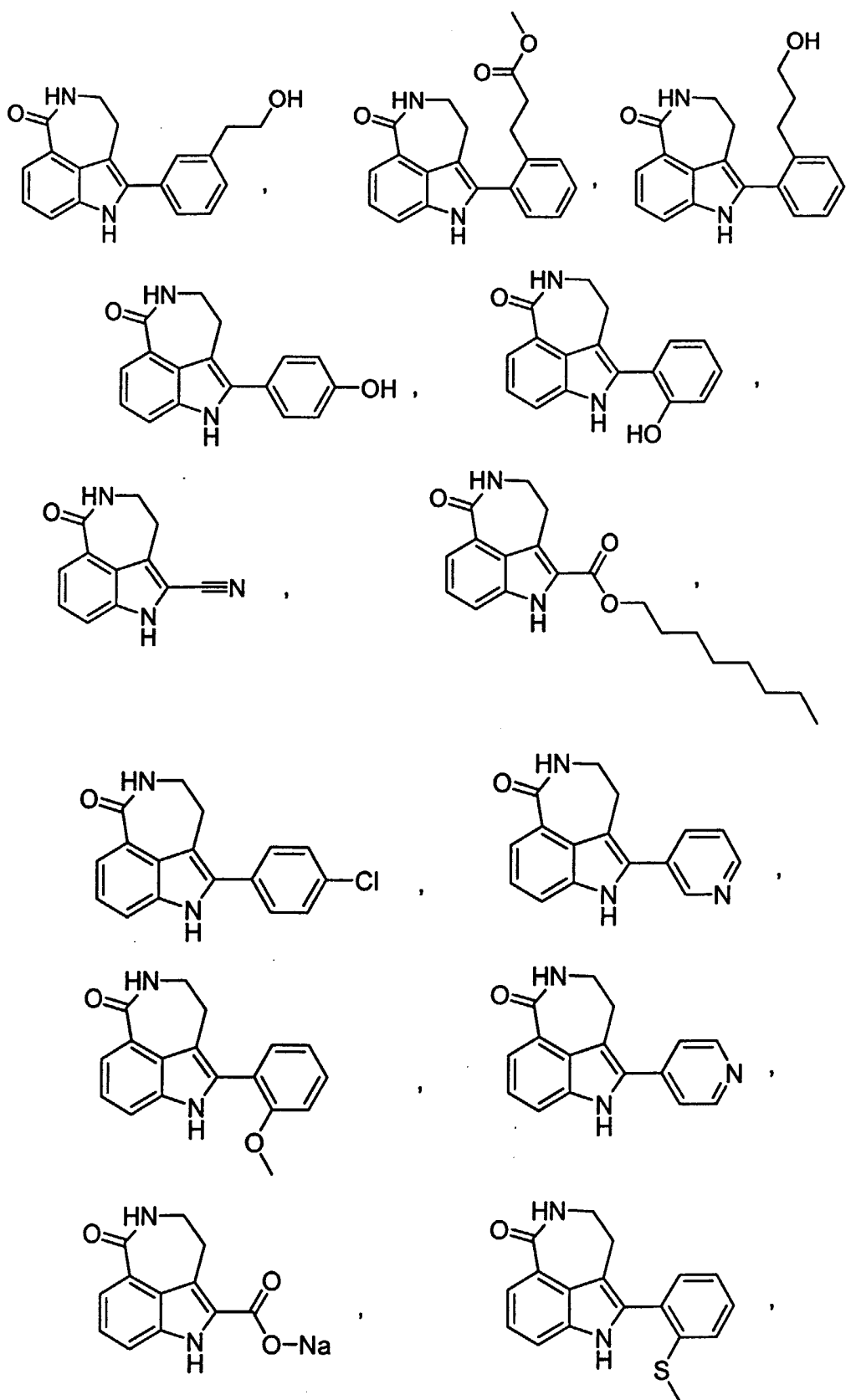
R^{17} yra H arba alkilas; ir

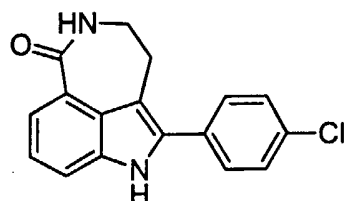
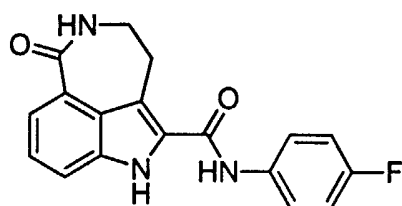
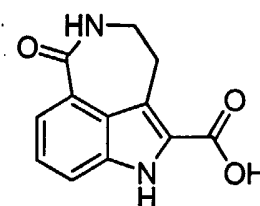
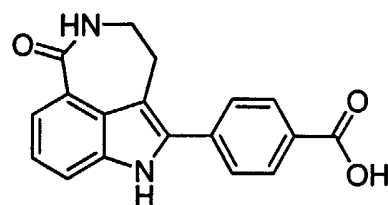
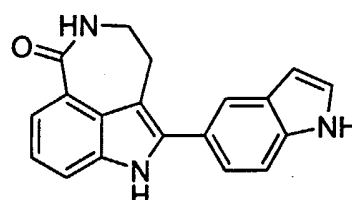
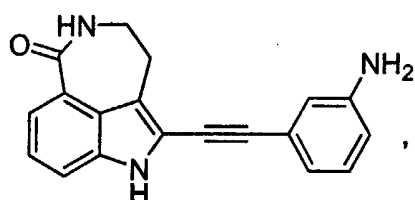
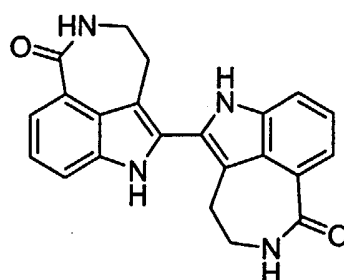
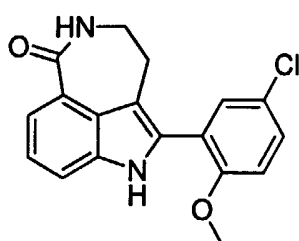
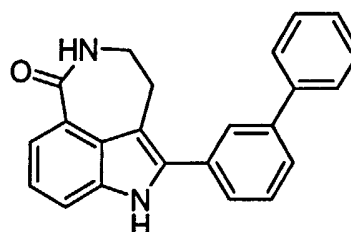
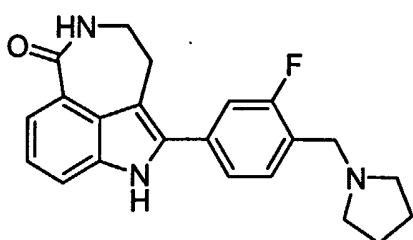
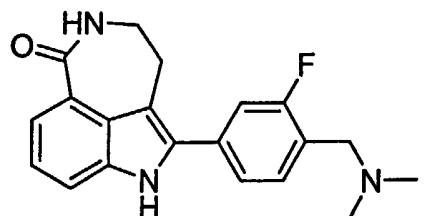
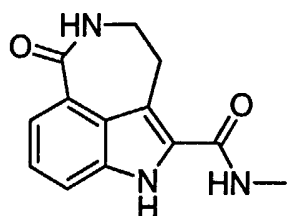
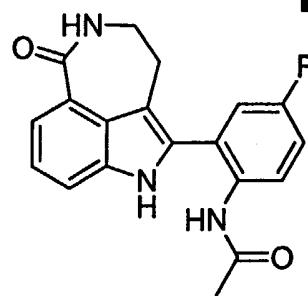
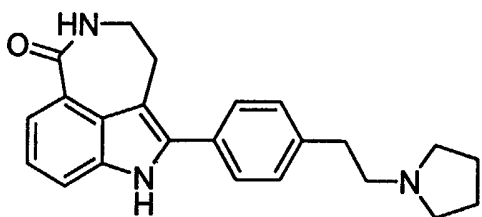
R^{18} yra H, halogenas arba alkilas;

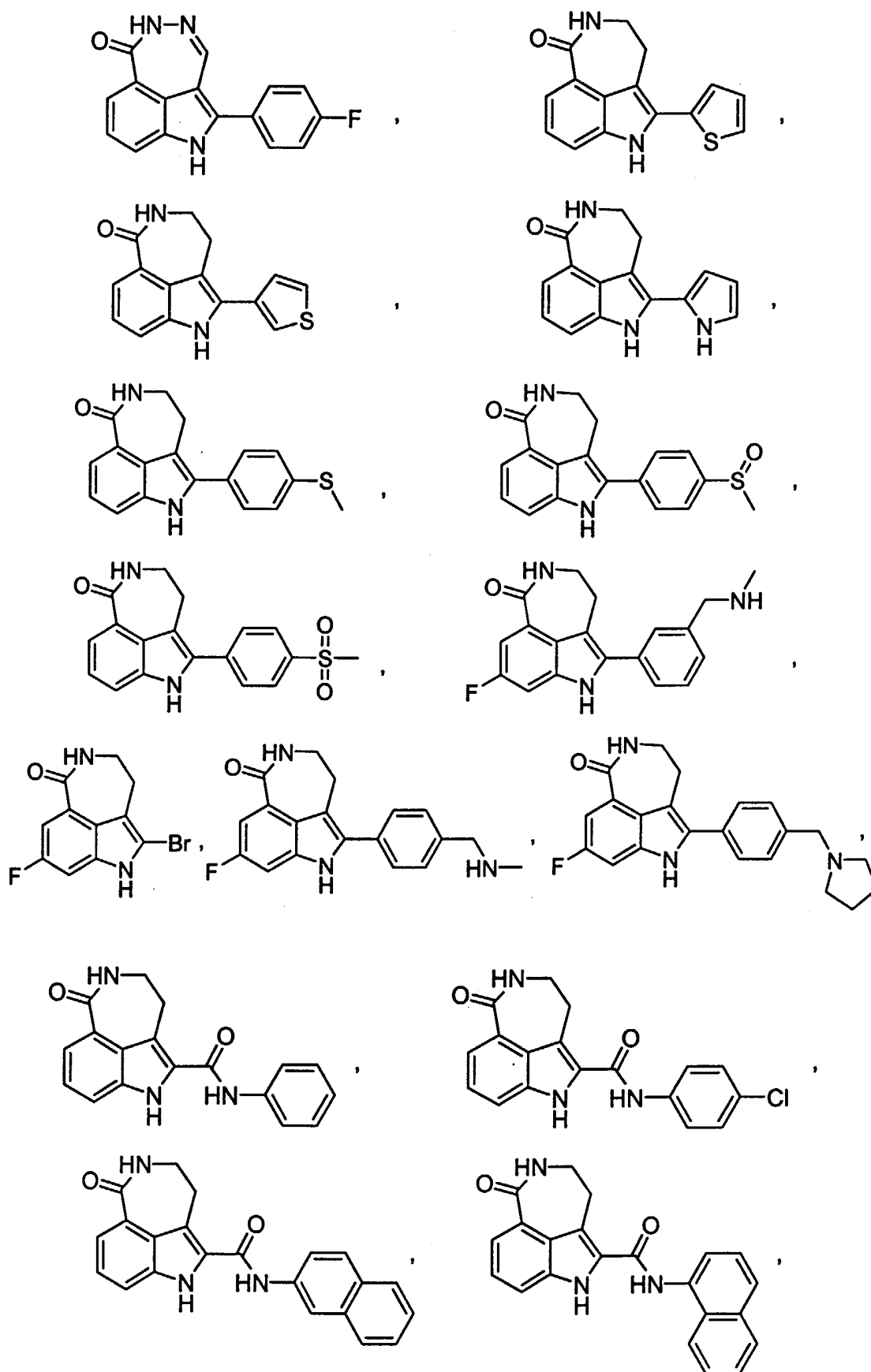
kur R^{15} , R^{16} , R^{17} ir R^{18} nėra visi H.

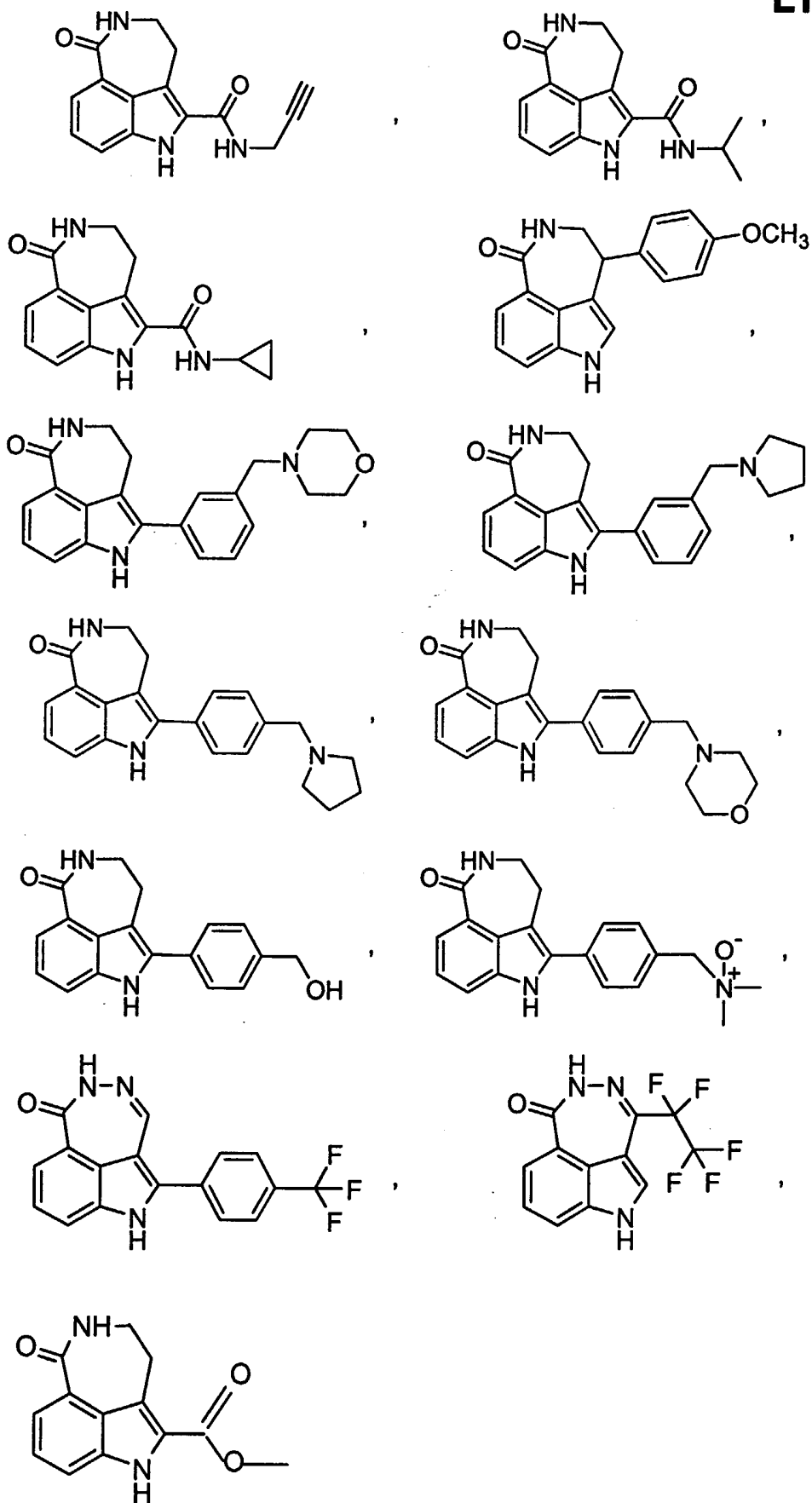
12. Junginys, pasirinktas iš grupės, susidedančios iš:











arba jo farmaciškai priimtina druska, provaistas, veiklusis metabolitas arba solvatas.

13. Junginys, farmaciškai priimtina druska, provaistas, veiklusis metabolitas arba solvatas pagal 9 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis turi PARP inhibavimo aktyvumą, atitinkantį K_i lygią 100 μM arba mažiau PARP fermento inhibavimo teste.

14. Junginys, farmaciškai priimtina druska, provaistas, veiklusis metabolitas arba solvatas pagal 9 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis turi citotoksiškumo stiprinimo aktyvumą, atitinkantį PF_{50} lygų mažiausiai 1 citotoksiškumo stiprinimo teste.

15. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad į ją įeina:

(a) efektyvus kiekis PARP inhibuojančio agento, tai yra junginio pagal 9 punktą; arba jo farmaciškai priimtinos druskos, provaisto, veikliojo metabolito arba solvato; ir

(b) farmaciškai priimtinas nešiklis minėtam PARP inhibuojančiam agentui.

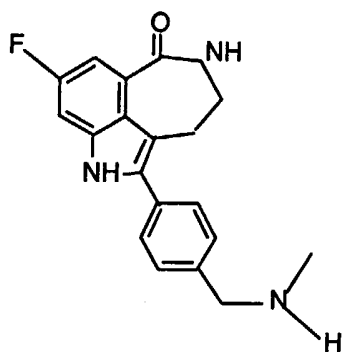
16. Junginio, farmaciškai priimtinos druskos, provaisto, veikliojo metabolito arba solvato pagal 9 punktą efektyvaus kiekio panaudojimas vaisto, skirto fermento PARP aktyvumui inhibuoti, gamyboje.

17. Panaudojimas pagal 16 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad fermentas yra poli(ADP-riboz)polimerazė arba tankirazė.

18. Junginio, farmaciškai priimtinos druskos, provaisto, veikliojo metabolito arba solvato pagal 9 punktą efektyvaus kiekio panaudojimas vaisto, skirto PARP fermentinio aktyvumo inhibavimui žinduolių audiniuose, gamyboje.

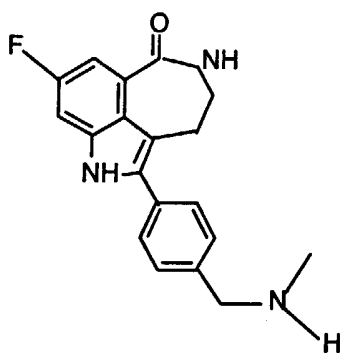
19. Junginio, farmaciškai priimtinos druskos, provaisto, veikliojo metabolito arba solvato pagal 12 punktą efektyvaus kiekio panaudojimas vaisto, skirto fermento PARP aktyvumui inhibuoti, gamyboje.

20. Junginys pagal 12 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad turi struktūrą:



arba jo farmaciškai priimtina druska.

21. Farmacinė kompozicija pagal 15 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad PARP inhibuojantis agentas yra



arba jo farmaciškai priimtina druska.