



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 89963

(13) C2

(51) МПК (2009)

C07D 209/82 (2006.01)

A61K 31/403

A61P 15/00

A61P 35/00

A61P 43/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ ТЕТРАГІДРОКАРБАЗОЛУ, ЩО МАЮТЬ ПОКРАЩЕНУ БІОЛОГІЧНУ ДІЮ ТА ПОКРАЩЕНУ РОЗЧИННІСТЬ, ЯК ЛІГАНДИ G-БІЛОК СПОЛУЧЕНИХ РЕЦЕПТОРІВ (GPCR)

1

2

(21) a200701545

(22) 05.07.2005

(24) 25.03.2010

(86) PCT/EP2005/007255, 05.07.2005

(31) 10 2004 033 902.3

(32) 14.07.2004

(33) DE

(31) 60/587,969

(32) 14.07.2004

(33) US

(31) 60/683,178

(32) 20.05.2005

(33) US

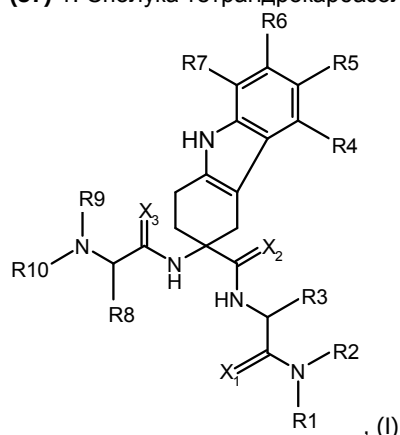
(46) 25.03.2010, Бюл.№ 6, 2010 р.

(72) ПАУЛІНІ КЛАУС, DE/DE, ГЕРЛАХ МАТТИАС, DE/DE, ГЮНТЕР ЕКХАРД, DE/DE, ПОЛІМЕРОПОУЛОС ЕММАНУЕЛЬ, DE/DE, БААСЧЕР СІЛКЕ, DE/DE, ШМІДТ ПЕТЕР, DE/DE, КЮНЕ РОНАЛЬД, DE/DE, ЗОДЕРХАЛЛ АРВІД, SE/SE

(73) ЦЕНТАРІС ГМБХ, DE

(56) WO 03/051837 A, 26.06.2003

(57) 1. Сполука тетрагідрокарбазолу формули (I):



у якій:

X₁ являє собою S, O або S⁺-O-,X₂ та X₃ незалежно один від іншого являють собою O або гемінально прикріплені H₂,

R₁ та R₂ незалежно один від іншого вибирають з групи, що включає -H, арильний, алкільний та арилалкільний радикали, які необов'язково заміщені у алкільній та/або арильній групі за допомогою до 3 замісників, незалежно вибраних з групи, що включає -Hal, -CN та -O-алкіл, де R₁ та R₂ зокрема кожен являє собою атом водню,

R₃ являє собою алкільний, арилалкільний або гетероарилалкільний радикали, які необов'язково заміщені за допомогою до 3 замісників, незалежно вибраних з групи, що включає -Hal, -CN, -CO-O-R₁₂, -CO-NR₁₂R₁₂', -OH, -O-R₁₃, -O-CO-R₁₃, -O-SO₂-OR₁₂, -O-SO₂-R₁₂, -SO₂-OR₁₂, -SO-R₁₂, -O-PO(OR₁₂)(OR₁₂'), -O-PO(NR₁₂R₁₂')₂, -O-CO-O-R₁₃, -O-CO-NR₁₂R₁₂', -O-CS-NR₁₂R₁₂', -S-R₁₂, -NR₁₂R₁₂', -NH-CO-R₁₃, -NH-SO₂-R₁₂, -NH-CO-O-R₁₃, -NH-CO-NHR₁₂, -NH-C(NH)-NH₂,

R₄, R₅, R₆ та R₇ вибирають незалежно один від іншого з групи, що включає H, -Hal, -CN, -CONH₂, -COOH, -CF₃, -O-алкіл, -OCF₃, -NO₂ та алкільний, арилалкільний та гетероарилалкільний радикали;

R₉ являє собою атом водню, алкільний, арильний, гетероарильний, арилалкільний або гетероарилалкільний радикали, переважно атом водню;

R₁₀ являє собою атом водню або радикал -R₁₁, -CO-R₁₁, -CO-OR₁₁, -CO-NHR₁₁, -C(NH)-NHR₁₁, -SO₂-R₁₁ або -SO₂-NHR₁₁;

R₁₁ являє собою алкільний, арильний, гетероарильний, арилалкільний або гетероарилалкільний радикали, які необов'язково заміщені за допомогою одного або більше замісників, незалежно вибраних з групи, що включає -Hal, -CN, -алкіл, -CF₃, -OCF₃, -OH, -O-алкіл та -O-(CH₂CH₂-O)_n-CH₃;

R₈ являє собою -C₁-C₆-алкіларил або -C₁-C₆-алкілгетероарил, де арильна або гетероарильна група заміщена за допомогою до трьох, переважно за допомогою одного замісника, незалежно вибраного з групи, що включає -O-(CH₂CH₂-O)_n-CH₃, -O-CO-R₁₂, -O-CO-(CH₂CH₂-O)_n-CH₃, -O-SO₂-OR₁₂, -O-SO₂-R₁₂, -O-PO(OR₁₂)(OR₁₂'), -O-PO(NR₁₂R₁₂')₂, -O-CO-OR₁₃, -O-CO-NR₁₂R₁₂' та -O-CS-NR₁₂R₁₂', або,

(13) C2

(11) 89963

(19) UA

де, однак, принаймні

(i) X_1 являє собою S, або

(ii) R10 не являє собою H та R11 являє собою арилалкільний або гетероарилалкільний радикали, які заміщені у арильній або гетероарильній групі за допомогою одного або більше замісників, незалежно вибраних з групи, що включає Hal, -CN, -алкіл, -CF₃, -OCF₃, -OH, -O-алкіл та -O-(CH₂CH₂-O)_n-CH₃, R8 також приймає значення, показані для R3;

R12 та R12' незалежно один від іншого являють собою H або алкільний, арилалкільний, арильний, гетероарилалкільний або гетероарильний радикал, переважно атоми водню,

R13 вибирають з групи, що включає алкільний, арилалкільний, арильний, гетероарилалкільний та гетероарильний радикал або являє собою групу -(CH₂CH₂-O)_n-CH₃, та

n являє собою ціле число від 1 до 10, переважно від 1 до 6;

та фізіологічно прийнятні солі, похідні або аналоги сполуки формули (I), де сполука формули (I) та її солі, похідні або аналоги можуть бути у формі їх рацематів, у формі чистих енантіомерів та/або діастереомерів або у формі сумішей цих енантіомерів та/або діастереомерів, у формі їх таутомерів, сольватів та гідратів та у їх поліморфних формах.

2. Сполука формули (I) за п.1, у якій X_1 являє собою S⁺-O⁻.

3. Сполука формули (I) за п.1 або 2, у якій сполука формули (I) знаходиться у R-конфігурації при атомі вуглецю, заміщеному за допомогою -NH-CX₃- та -CX₂-NH-.

4. Сполука формули (I) за п.3, у якій сполука формули (I) знаходиться у S-конфігурації при атомі вуглецю, заміщеному за допомогою -CX₃-NH-, -R8 та -NR₉R₁₀, а також у S-конфігурації при атомі вуглецю, заміщеному за допомогою -NH-CX₂-, -R3 та -CX₁-NR₁R₂.

5. Сполука формули (I) за будь-яким з пп.1, 3 та 4, у якій X_1 являє собою S, та R8 являє собою алкільний, арилалкільний або гетероарилалкільний радикал, які є необов'язково заміщеними за допомогою до 3 замісників, незалежно вибраних з групи, що включає -Hal, -CN, -CO-O-R₁₂, -CO-NR₁₂R_{12'}, -OH, -O-R₁₃, -O-CO-R₁₃, -O-SO₂-OR₁₂, -O-SO₂-R₁₂, -SO₂-OR₁₂, -SO-R₁₂, -O-PO(OR₁₂)(OR_{12'}), -O-PO(NR₁₂R_{12'})₂, -O-CO-O-R₁₃, -O-CO-NR₁₂R_{12'}, -O-CS-NR₁₂R_{12'}, -S-R₁₂, -NR₁₂R_{12'}, -NH-CO-R₁₃, -NH-SO₂-R₁₂, -NH-CO-O-R₁₃, -NH-CO-NHR₁₂, -NH-C(NH)-NH₂.

6. Сполука формули (I) за п.2, у якій R8 являє собою алкільний, арилалкільний або гетероарилалкільний радикали, які необов'язково заміщені за допомогою до 3 замісників, незалежно вибраних з групи, що включає -Hal, -CN, -CO-OR₁₂, -CO-NR₁₂R_{12'}, -OH, -O-R₁₃, -O-CO-R₁₃, -O-SO₂-OR₁₂, -O-SO₂-R₁₂, -SO₂-OR₁₂, -SO-R₁₂, -O-PO(OR₁₂)(OR_{12'}), -O-PO(NR₁₂R_{12'})₂, -O-CO-OR₁₃, -O-CO-NR₁₂R_{12'}, -O-CS-NR₁₂R_{12'}, -S-R₁₂, -NR₁₂R_{12'}, -NH-CO-R₁₃, -NH-SO₂-R₁₂, -NH-CO-O-R₁₃, -NH-CO-NHR₁₂, -NH-C(NH)-NH₂.

7. Сполука формули (I) за будь-яким з пп.1-4, у якій

R10 являє собою радикал -R₁₁, -CO-R₁₁, -CO-OR₁₁, -CO-NHR₁₁, -C(NH)-NHR₁₁, -SO₂-RH або -SO₂NHR₁₁,

R11 являє собою арилалкільний або гетероарилалкільний радикал, який є заміщеним у арильній або гетероарильній групі за допомогою одного або більше замісників, незалежно вибраних з групи, що включає Hal, -CN, -алкіл, -CF₃, -OCF₃, -OH, -O-алкіл та -O-(CH₂CH₂-O)_n-CH₃, та

R8 являє собою алкільний, арилалкільний або гетероарилалкільний радикал, який є необов'язково заміщеним за допомогою до 3 замісників, незалежно вибраних з групи, що включає -Hal, -CN, -CO-O-R₁₂, -CO-NR₁₂R_{12'}, -OH, -O-R₁₃, -O-CO-R₁₃, -O-SO₂-OR₁₂, -SO₂-OR₁₂, -O-SO₂-R₁₂, -SO-R₁₂, -O-PO(OR₁₂)(OR_{12'}), -O-PO(NR₁₂R_{12'})₂, -O-CO-O-R₁₃, -O-CO-NR₁₂R_{12'}, -O-CS-NR₁₂R_{12'}, -S-R₁₂, -NR₁₂R_{12'}, -NH-CO-R₁₃, -NH-SO₂-R₁₂, -NH-CO-O-R₁₃, -NH-CO-NHR₁₂, -NH-C(NH)-NH₂.

8. Сполука формули (I) за будь-яким з пп.1-4, у якій R8 являє собою або -C₁-C₆-алкіларил або -C₁-C₆-алкілгетероарил, де арильна або гетероарильна група заміщена за допомогою від одного до трьох, переважно за допомогою одного, замісників, незалежно вибраних з групи, що включає -O-(CH₂CH₂-O)_n-CH₃, -O-CO-(CH₂CH₂-O)_n-CH₃, -O-SO₂-OR₁₂, -O-SO₂-R₁₂, -O-PO(OR₁₂)(OR_{12'}), -O-PO(NR₁₂R_{12'})₂, -O-CO-OR₁₃, -O-CO-NR₁₂R_{12'} та -O-CS-NR₁₂R_{12'}.

9. Сполука формули (I) за будь-яким з пп.1-8, у якій принаймні один, переважно принаймні два, з радикалів R₄, R₅, R₆ та R₇, переважно R₅ та R₇, не являють собою атоми водню.

10. Сполука формули (I) за п.9, у якій радикали R₄ та R₆ кожен являє собою атом водню та радикали R₅ та R₇ вибирають незалежно один від іншого з групи, що включає -H, -Hal, -CN, -CF₃, -O-алкіл та -OCF₃, та являють собою переважно -H, -Hal або -CF₃.

11. Сполука формули (I) за п.10, у якій радикал R₅ являє собою H або Hal та радикал R₇ являє собою Hal або -CF₃.

12. Сполука формули (I) за будь-яким з пп.1-11, у якій X_2 та X_3 кожен являє собою O.

13. Сполука формули (I) за будь-яким з пп.1-12, у якій R₃ являє собою C₁-C₆-алкільний радикал, переважно C₁-C₄-алкільний радикал.

14. Сполука формули (I) за будь-яким з пп.1-13, у якій R₁ та R₂ кожен являє собою атом водню.

15. Сполука формули (I) за будь-яким з пп.1-14, у якій R₉ та, якщо присутні, R₁₂ та R_{12'} кожен являє собою атом водню.

16. Сполука формули (I) за будь-яким з пп.1-15, у якій R₁₃ являє собою феніл-C₁-C₄-алкільний радикал або групу -(CH₂CH₂-O)_n-CH₃.

17. Сполука формули (I) за будь-яким з пп.1-16, у якій R₁₀ являє собою радикал -CO-R₁₁ або -CO-OR₁₁ або радикал R₁₁.

18. Сполука формули (I) за будь-яким з пп.1-17, у якій R₁₁ являє собою феніл-C₁-C₄-алкільний радикал, переважно бензильний або фенілетильний радикал, який заміщений у фенільній групі необов'язково за допомогою від одного до трьох, переважно одного або двох, замісників, незалежно вибраних з групи, що включає -Hal, -C₁-C₄-алкіл, -

CF₃, -OCF₃, -OH, -O-C₁-C₄-алкіл та -O-(CH₂CH₂-O)_n-CH₃.

19. Сполука формули (I) за будь-яким з пп.1-4, у якій X₁ являє собою або O, S або S⁺-O⁻, X₂ та X₃ кожен являє собою O, R₁ та R₂ кожен являє собою атом водню, R₃ являє собою C₁-C₆-алкільний радикал, переважно C₁-C₄-алкільний радикал, R₄ та R₆ кожен являє собою атом водню, R₅ являє собою або атом водню або Hal, R₇ являє собою або Hal або -CF₃, R₉ являє собою атом водню, R₁₀ являє собою радикал -CO-R₁₁ або -CO-OR₁₁ або радикал R₁₁, R₁₁ являє собою феніл-C₁-C₄-алкільний радикал, переважно бензильний або фенілетильний радикал, який є заміщеним у фенільній групі не обов'язково за допомогою від одного до трьох, переважно одного або двох, замісників, незалежно вибраних з групи, що включає -Hal, -C₁-C₄-алкіл, -CF₃, -OCF₃, -OH, -O-C₁-C₄-алкіл та -O-(CH₂CH₂-O)_n-CH₃, та R₈ являє собою феніл-C₁-C₄-алкільний радикал, переважно бензильний або фенілетильний радикал, який є заміщеним у фенільній групі за допомогою замісника, вибраного з групи, що включає -O-(CH₂CH₂-O)_n-CH₃, -O-CO-(CH₂CH₂-O)_n-CH₃ та -O-PO(OR₁₂)(OR₁₂'), -O-CO-OR₁₃, або, де, однак, принаймні

(i) X₁ являє собою S, або

(ii) R₁₁ являє собою феніл-C₁-C₄-алкільний радикал, переважно бензильний або фенілетильний радикал, який є заміщеним у фенільній групі за допомогою одного замісника, незалежно вибраного з групи, що включає -Hal, -C₁-C₄-алкіл, -CF₃, -OCF₃, -OH, -O-C₁-C₄-алкіл та -O-(CH₂CH₂-O)_n-CH₃, R₈ являє собою також -C₁-C₆-алкільний радикал, переважно -C₁-C₄-алкільний радикал, або феніл-C₁-C₄-алкільний радикал, переважно бензильний або фенілетильний радикал, ці радикали не обов'язково заміщені за допомогою замісника, вибраного з групи, що включає -OH, -O-R₁₃ та -NR₁₂R₁₂'; R₁₂, R₁₂' незалежно один від іншого являють собою H або C₁-C₄-алкільний, бензильний або фенілетильний радикал, переважно H;

R₁₃ вибирають з групи, що включає C₁-C₄-алкільний, феніл-C₁-C₄-алкільний та фенільний радикал, або являє собою групу -(CH₂CH₂-O)_n-CH₃ та являє собою переважно бензильний або фенілетильний радикал, та

n являє собою ціле число від 1 до 6, переважно від 1 до 4.

20. Сполука формули (I) за п.19, у якій

X₁ являє собою S або S⁺-O⁻, переважно S,

R₃ та R₈ кожен являє собою C₁-C₄-алкільний радикал,

R₄ та R₆ кожен являє собою атом водню,

R₅ та R₇ кожен являє собою Hal, або R₅ являє собою атом водню та R₇ являє собою групу -CF₃,

R₁₀ являє собою радикал -CO-R₁₁,

R₁₁ являє собою бензильний або фенілетильний радикал, який заміщений у фенільній групі за допомогою одного або двох замісників, незалежно вибраних з групи, що включає -Hal, -OCF₃ та -OCH₃.

21. Сполука формули (I) за п.19, у якій X₁ являє собою O,

R₃ являє собою C₁-C₄-алкільний радикал,

R₄ та R₆ кожен являє собою атом водню,

R₅ та R₇ кожен являє Hal, або R₅ являє собою атом водню та R₇ являє собою групу -CF₃,

R₁₀ являє собою радикал -CO-R₁₁ або -CO-OR₁₁ або радикал R₁₁,

R₁₁ являє собою бензильний або фенілетильний радикал, який заміщений у фенільній групі за допомогою одного або двох Hal атомів, та

R₈ являє собою C₁-C₄-алкільний, бензильний або фенілетильний радикал, де фенільний радикал є не обов'язково заміщеним за допомогою -OH.

22. Сполука формули (I) за п.19, у якій

X₁ являє собою S або S⁺-O⁻, переважно S,

R₃ являє собою C₁-C₄-алкільний радикал,

R₄ та R₆ кожен являє собою атом водню,

R₅ та R₇ кожен являє собою Hal,

R₁₀ являє собою радикал -CO-OR₁₁,

R₁₁ являє собою бензильний або фенілетильний радикал, який заміщений у фенільній групі, де прийнятно, за допомогою одного або двох Hal атомів, та

R₈ являє собою C₁-C₄-алкільний, бензильний або фенілетильний радикал, де фенільний радикал є не обов'язково заміщеним за допомогою -OH.

23. Сполука формули (I) за п.19, у якій

X₁ являє собою O, S або S⁺-O⁻, переважно O або S,

R₃ являє собою C₁-C₄-алкільний радикал,

R₄ та R₆ кожен являє собою атом водню,

R₅ та R₇ кожен являє собою Hal, або R₅ являє собою атом водню та R₇ являє собою групу -CF₃,

R₁₀ являє собою радикал -CO-R₁₁ або -CO-OR₁₁,

R₁₁ являє собою бензильний або фенілетильний радикал, який є заміщеним у фенільній групі, де прийнятно, за допомогою одного або двох Hal атомів, та

R₈ являє собою бензильний або фенілетильний радикал, який є заміщеним у фенільній групі за допомогою -O-PO(OH)₂ радикала.

24. Сполука формули (I) за п.1 або 19, вибрана з групи, що включає:

4-хлорбензил {(S)-1-[(R)-3-((S)-1-карбамоїл-2-метилпропілкарбамоїл)-6,8-дихлор-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-3-ілкарбамоїл]-2-метилпропіл}карбамат (1),

4-хлорбензил {(S)-1-[(R)-3-((S)-1-карбамоїл-2-метилпропілкарбамоїл)-6,8-дихлор-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-3-ілкарбамоїл]-2-метилбутил}карбамат (2),

4-хлорбензил {(S)-1-[(R)-3-((S)-карбамоїл-2-метилбутилкарбамоїл)-6,8-дихлор-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-3-ілкарбамоїл]-2-метилбутил}карбамат (3),

(R)-6,8-дихлор-3-((S)-2-[2-(2-фторфеніл)ацетиламіно]-3-метилпентаноїламіно]-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-3-карбонової кислоти ((S)-1-карбамоїл-2-метилбутил)амід (4),

(R)-6,8-дихлор-3-((S)-2-[2-(3-фторфеніл)ацетиламіно]-3-метилпентаноїламіно]-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-3-карбонової кислоти ((S)-1-карбамоїл-2-метилбутил)амід (5),

тетрагідро-1Н-карбазол-3-карбонової кислоти ((S)-1-карбамоіл-2-метилбутил)амід (20),
(R)-6,8-дихлор-3-((S)-2-[2-[2-(2-[2-(2-метоксіетоксі)етоксі]етоксі)етоксі]етоксі]етоксі)феніл]-ацетиламіно}-3-метилпентаноїламіно-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-карбазол-3-карбонової кислоти ((S)-1-карбамоіл-2-метилбутил)амід (21),
(R)-6,8-дихлор-3-[(S)-2-[3-(2-фторфеніл)пропіоніламіно]-4-(4-гідроксифеніл)-бутириламіно]-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-карбазол-3-карбонової кислоти ((S)-1-карбамоіл-2-метилбутил)амід (22),
(R)-6,8-дихлор-3-((S)-2-[3-(2-фторфеніл)пропіоніламіно]-3-метилпентаноїламіно)-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-карбазол-3-карбонової кислоти ((S)-1-карбамоіл-2-метилбутил)амід (23),
бензил {(S)-1-[(R)-6,8-дихлор-3-((S)-2-метил-1-тіокарбамоїлбутилкарбамоїл)-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-карбазол-3-ілкарбамоїл]-3-[4-(2-[2-[2-(2-метоксіетоксі)етоксі]етоксі]етоксі)-феніл]пропіл}карбамат (24),
бензил {(S)-1-[(R)-8-хлор-6-фтор-3-((S)-2-метил-1-тіокарбамоїлбутилкарбамоїл)-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-карбазол-3-ілкарбамоїл]-2-метилбутил}карбамат (25),
3-метилбензил {(S)-1-[(R)-3-((S)-1-карбамоїл-2-метилбутилкарбамоїл)-6,8-дихлор-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-карбазол-3-ілкарбамоїл]-2-метилбутил}карбамат (26),
2,6-дифторбензил {(S)-1-[(R)-3-((S)-1-карбамоїл-2-метилбутилкарбамоїл)-6,8-дихлор-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-карбазол-3-ілкарбамоїл]-2-метилбутил}карбамат (27),
3,5-дифторбензил {(S)-1-[(R)-3-((S)-1-карбамоїл-2-метилбутилкарбамоїл)-6,8-дихлор-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-карбазол-3-ілкарбамоїл]-2-метилбутил}карбамат (28),
3,5-дихлорбензил {(S)-1-[(R)-3-((S)-1-карбамоїл-2-метилбутилкарбамоїл)-6,8-дихлор-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-карбазол-3-ілкарбамоїл]-2-метилбутил}карбамат (29),
3-фторбензил {(S)-1-[(R)-3-((S)-1-карбамоїл-2-метилбутилкарбамоїл)-6,8-дихлор-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-карбазол-3-ілкарбамоїл]-2-метилбутил}карбамат (30),
2-фторбензил {(S)-1-[(R)-3-((S)-1-карбамоїл-2-метилбутилкарбамоїл)-6,8-дихлор-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-карбазол-3-ілкарбамоїл]-2-метилбутил}карбамат (31),
3-хлорбензил {(S)-1-[(R)-3-((S)-1-карбамоїл-2-метилбутилкарбамоїл)-6,8-дихлор-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-карбазол-3-ілкарбамоїл]-2-метилбутил}карбамат (32),
3,5-дифторбензил {(S)-1-[(R)-3-((S)-1-карбамоїл-2-метилбутилкарбамоїл)-8-хлор-6-фтор-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-карбазол-3-ілкарбамоїл]-2-метилбутил}карбамат (33),
3-фторбензил {(S)-1-[(R)-3-((S)-1-карбамоїл-2-метилбутилкарбамоїл)-8-хлор-6-фтор-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-карбазол-3-ілкарбамоїл]-2-метилбутил}карбамат (34),
2-фторбензил {(S)-1-[(R)-3-((S)-1-карбамоїл-2-метилбутилкарбамоїл)-8-хлор-6-фтор-2,3,4,9-

2,3,4,9-тетрагідро-1Н-карбазол-3-ілкарбамоїл]-2-метилбутил}карбамат (55),
2-трифторметоксibenзил {(S)-1-[(R)-3-((S)-1-карбамоїл-2-метилбутилкарбамоїл)-6,8-дихлор-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-карбазол-3-ілкарбамоїл]-2-метилбутил}карбамат (56),
4-фторбензил {(S)-1-[(R)-6,8-дихлор-3-((S)-2-метил-1-тіокарбамоїлбутилкарбамоїл)-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-карбазол-3-ілкарбамоїл]-2-метилбутил}карбамат (57),
(R)-6,8-дихлор-3-[(S)-2-[2-(4-фторфеніл)етиламіно]-3-метилпентаноїламіно]-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-карбазол-3-карбонової кислоти ((S)-1-карбамоїл-2-метилбутил)амід (58),
(R)-6,8-дихлор-3-[(S)-2-[2-(2,6-дифторфеніл)ацетиламіно]-3-метилпентаноїламіно]-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-карбазол-3-карбонової кислоти ((S)-1-карбамоїл-2-метилбутил)амід (59),
4-фторбензил {(S)-1-[(R)-8-хлор-6-фтор-3-((S)-2-метил-1-тіокарбамоїлбутилкарбамоїл)-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-карбазол-3-ілкарбамоїл]метилбутил}карбамат (60),
(R)-6,8-дихлор-3-[(S)-2-[2-(3-фторфеніл)етиламіно]-3-метилпентаноїламіно]-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-карбазол-3-карбонової кислоти ((S)-1-карбамоїл-2-метилбутил)амід (61),
(R)-8-хлор-3-[(S)-2-[2-(2,6-дифторфеніл)ацетиламіно]-3-метилпентаноїламіно]-6-фтор-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-карбазол-3-карбонової кислоти ((S)-2-метил-1-тіокарбамоїлбутил)амід (62),
(R)-8-хлор-6-фтор-3-[(S)-2-[2-(4-фторфеніл)етиламіно]-3-метилпентаноїламіно]-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-карбазол-3-карбонової кислоти ((S)-1-карбамоїл-2-метилбутил)амід (63),
4-фторбензил {(S)-1-[(R)-3-((S)-1-карбамоїл-2-метилбутилкарбамоїл)-8-хлор-6-фтор-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-карбазол-3-ілкарбамоїл]-2-метилбутил}карбамат (64),
(R)-8-хлор-6-фтор-3-[(S)-2-[2-(4-фторфеніл)ацетиламіно]-3-метилпентаноїламіно]-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-карбазол-3-карбонової кислоти ((S)-2-метил-1-тіокарбамоїлбутил)амід (65),
(R)-8-хлор-3-[(S)-2-[2-(2,4-дифторфеніл)ацетиламіно]-3-метилпентаноїламіно]-6-фтор-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-карбазол-3-карбонової кислоти ((S)-2-метил-1-тіокарбамоїлбутил)амід (66),
(R)-8-хлор-6-фтор-3-[(S)-2-[2-(4-фторфеніл)етиламіно]-3-метилпентаноїламіно]-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-карбазол-3-карбонової кислоти ((S)-2-метил-1-тіокарбамоїлбутил)амід (67),
(R)-8-хлор-6-фтор-3-[(S)-2-[2-(2-фторфеніл)ацетиламіно]-3-метилпентаноїламіно]-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-карбазол-3-карбонової кислоти ((S)-2-метил-1-тіокарбамоїлбутил)амід (68),
(R)-8-хлор-6-фтор-3-[(S)-2-[2-(2-фторфеніл)ацетиламіно]-3-метилпентаноїламіно]-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-карбазол-3-карбонової кислоти ((S)-1-карбамоїл-2-метилбутил)амід (69),
(R)-3-[(S)-2-[2-(2-фторфеніл)ацетиламіно]-3-метилпентаноїламіно]-8-трифторметил-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-карбазол-3-карбонової кислоти ((S)-2-циклопропіл-1-тіокарбамоїлетил)амід (70),

(R)-3-((S)-2-[2-(2,6-дифторфеніл)ацетиламіно]-3-метилпентаноїламіно]-8-трифторметил-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-карбазол-3-карбонової кислоти ((S)-2-циклопропіл-1-тіокарбамоїлетил)амід (71),
 (R)-8-хлор-6-фтор-3-((S)-2-[2-(2-фторфеніл)ацетиламіно]-3-метилпентаноїламіно]-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-карбазол-3-карбонової кислоти ((S)-2-циклопропіл-1-тіокарбамоїлетил)амід (72),
 (R)-3-((S)-2-[2-(2,6-дифторфеніл)ацетиламіно]-3-метилпентаноїламіно]-8-трифторметил-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-карбазол-3-карбонової кислоти ((S)-2-метил-1-тіокарбамоїлбутил)амід (73),
 (R)-3-((S)-2-[2-(2,6-дифторфеніл)ацетиламіно]-3-метилпентаноїламіно]-8-трифторметил-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-карбазол-3-карбонової кислоти ((S)-1-карбамоїл-2-метилбутил)амід (74),
 (R)-3-((S)-2-[2-(2-фторфеніл)ацетиламіно]-3-метилпентаноїламіно]-8-трифторметил-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-карбазол-3-карбонової кислоти ((S)-1-карбамоїл-2-метилбутил)амід (75),
 (R)-3-((S)-2-[2-(2-фторфеніл)ацетиламіно]-3-метилпентаноїламіно]-8-трифторметил-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-карбазол-3-карбонової кислоти ((S)-2-метил-1-тіокарбамоїлбутил)амід (76),
 (R)-8-хлор-3-((S)-2-[2-(2,6-дифторфеніл)ацетиламіно]-3-метилпентаноїламіно]-6-фтор-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-карбазол-3-карбонової кислоти ((S)-2-циклопропіл-1-тіокарбамоїлетил)амід (77).
 25. Фармацевтична композиція, яка містить фармацевтично активну кількість принаймні одного активного інгредієнта зі сполук за будь-яким з пп.1-24 та принаймні один фармацевтично прийнятний носій.
 26. Фармацевтична композиція за п.25, яка активний інгредієнт містить у одиничній дозі від 0,001 мг до 100 мг на кг маси тіла пацієнта.
 27. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп.25-26, яка додатково містить принаймні один додатковий активний інгредієнт.
 28. Сполука за будь-яким з пп.1-24 для застосування як лікарського засобу.
 29. Застосування сполуки за будь-яким з пп.1-24 для виробництва лікарського засобу для лікування або профілактики патологічних станів, опосеред-

кованих G-білок сполученим рецептором, або патологічних станів, які можуть лікуватися модуляцією цього рецептора.

30. Застосування за п.29, де G-білок сполучений рецептор являє собою LHRH рецептор.

31. Застосування за п.29, де G-білок сполучений рецептор являє собою рецептор нейрокінінового сімейства, зокрема NK₁ та/або NK₂ рецептор.

32. Застосування за п.30, де сполука за будь-яким з пп.1-24 діє як антагоніст LHRH рецептора.

33. Застосування за п.31, де сполука за будь-яким з пп.1-23 діє як антагоніст NK₁ та/або NK₂ рецептора.

34. Застосування за п.30 або 32 для лікування доброякісної та злоякісної пухлинних хвороб, у контролі запліднюючої здатності у чоловіків, у гормональній терапії, у гормонозамісній терапії, для лікування та/або контролю жіночої недостатньої репродуктивної функції або безпліддя, для контрольованої стимуляції яєчників при *in vitro* заплідненні, для жіночої контрацепції та для захисту від побічних ефектів хіміотерапії.

35. Застосування за п.30 або 32, де патологічні стани, опосередковані LHRH рецептором, або патологічні стани, які можуть лікуватися модуляцією LHRH рецептора, вибирають з групи, що включає: доброякісну гіперплазію простати (BPH), ендометріоз, фіброми матки, міоми матки, гіперплазію ендометрія, дисменорею та дисфункціональні маточні кровотечії (менорагія, метрорагія), передчасне статеве дозрівання, гірсутизм, синдром полікістозу яєчників, гормонозалежні пухлинні хвороби, ВІЛ-інфекції або СНІД, неврологічні або нейродегенеративні розлади, ARC (СНІД-зв'язаний комплекс), саркому Капоші, пухлини, які виникають у головному мозку та/або нервовій системі, та/або оболонках мозку, деменцію та хворобу Альцгеймера.

36. Застосування за п.35, де гормонозалежні пухлинні хвороби вибирають з групи, що включає: рак простати, рак молочної залози, рак матки, ендометріальний рак, цервікальний рак, рак яєчників.

37. Застосування за п.31 або 33 для лікування та профілактики нудоти та блювання, для лікування болю, запалень та ревматичних чи артритичних патологічних станів.

Даний винахід відноситься до нових похідних тетрагідрокарбазолу, що мають покращену біологічну дію, покращену пероральну біодоступність та покращену метаболічну стабільність, як лігандів G-білок сполучених рецепторів (GPCR-и), зокрема як лігандів рецептору для вивільнюючого лютеїнізуючого гормону (LHRH рецептор), до їх одержання, та до їх застосування у фармацевтичних композиціях для лікування патологічних станів, опосередкованих G-білок сполученими рецепторами у ссавця та зокрема у людини.

Зміст всіх публікацій, процитованих у цій заявці, або аналогічних джерел, на які посилаються для того, щоб пояснити передумови створення винаходу, включений у дану заявку з метою її розкриття.

G-білок сполучені рецептори являють собою суперсімейство клітинних мембрана-зв'язаних рецепторів, які грають важливу роль у численних біохімічних та патобіохімічних процесах у ссавців та особливо у людини. Всі GPCR-и складаються з семи гідрофобних, трансмембранних альфа-спіральних доменів, які з'єднані разом трьома внутрішньоклітинними та трьома зовнішньоклітинними петельними фрагментами та мають зовнішньоклітинний аміно-кінець та внутрішньоклітинний карбокси-кінець. Один або більше гетеротримерних G білків залучені у їх клітинну сигнальну трансдукцію. Різні фізіологічні стимулювання, такі як фоточутливість, смак та запах, а також і фундаментальні процеси, такі як метаболізм, розмноження та розвиток, опосередковані та контролюються

ними. GPCR-и існують для екзогенних та ендогенних лігандів. Пептидні гормони, біогенні аміни, амінокислоти, нуклеотиди, ліпіди, Ca^{2+} , а також фотони, *inter alia* ідентифіковані як ліганди; більш того, один ліганд може активувати різні рецептори. Відповідно до нещодавнього дослідження, 367 послідовностей ідентифіковано у геномі людини для G-білок сполучених рецепторів (GPCR) з ендогенними лігандами, D. K. Vassilatis та інші, PNAS 100(8), 4903-4908 (2003). З них, 284 належать до класу A, 50 до класу B, 17 до класу C та 11 до класу F/S. Приклади, що належать до класу A, являють собою бомбезин, допамін та LHRH рецептори, та до класу B являють собою VIP та кальцитонін рецептори. Природні ліганди для численних GPCR-ів все ще невідомі.

Завдяки їх функції, GPCR є прийнятними як цілі для лікарських засобів для терапії та профілактики великої кількості патологічних станів. Передбачають, що приблизно 50% наразі відомих цілей для активних інгредієнтів являють собою GPCR-и [Y. Fang та інші, DDT 8(16), 755-761 (2003)]. Таким чином, GPCR-и грають важливу роль у патологічних процесах, таких як, наприклад, біль (опіоїдний рецептор), астма (β -адренорецептор), мірень (серотонін 5-HT_{1B/1D} рецептор), рак (LHRH рецептор), серцево-судинні розлади (ангіотензиновий рецептор), метаболічні розлади (GHS рецептор) або депресія (серотонін 5-HT_{1A} рецептор), K. L. Pierce та інші, Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 3, 639-650 (2002). Загальна інформація щодо GPCR-ів може бути знайдена на <http://www.gpcr.org>.

Даний винахід описує нові ліганди з покращеними властивостями для GPCR-ів в цілому, сполучки, забезпечені даним винаходом, що діють зокрема як антагоністи LHRH рецептору.

Природний ліганд цього рецептору, пептидний гормон LHRH, синтезується у клітинах гіпоталамусу та вивільнюється пульсуючим чином з гіпоталамічних нейронів у капілярне сплетіння Eminentia mediana. У передній частині гіпофізу, LHRH прикріплюється до LHRH рецепторів гонадотропічних клітин та стимулює певні тримірні G-білки, які ініціюють розгалужений каскад сигнальної трансдукції. Початковим етапом є активація фосфоліпази C, A₂ та/або D. Це веде до підвищеного забезпечення вторинних месенджерів діацилгліцерину та IP₃, що супроводжується Ca^{2+} мобілізацією з внутрішньоклітинних петельних фрагментів, та активації різних допоміжних протеїніназ. На кінець, відбувається стимуляція вироблення та тимчасове пульсуюче вивільнення гонадотропінів FSH та LH. Ці два гормони транспортуються через кровоток до цільових органів: яєчок та яєчників, відповідно. Там вони стимулюють вироблення та вивільнення відповідних статевих гормонів. У протилежному напрямку відбувається комплексний механізм зворотного зв'язку, за яким концентрація статевих гормонів, що утворюються, у свою чергу регулює вивільнення LH та FSH.

У чоловічому організмі, LH прикріплюється до мембранних рецепторів лейдігівських клітин та стимулює біосинтез тестостерону. FSH діє через специфічні рецептори на клітини Сертолі та допомагає виробленню сперматозоїдів. У жіночому

організмі, LH прикріплюється до LH рецепторів текаклітин та активує утворення андроген-синтезуючих ферментів. FSH стимулює проліферацію зернистих клітин певних фолікулярних стадій через їх FSH рецептори. Андрогени, що утворюються, перетворюються у суміжних зернистих клітинах у естрогени: естрон та естрадіол.

Багато розладів, що характеризуються доброякісною або злоякісною проліфераціями тканин, залежать від стимуляції статевими гормонами, такими як тестостерон або естрадіол. Типові розлади цього типу являють собою рак простати та доброякісну гіперплазію простати (BPH) у чоловіків, та ендометріоз, фіброми матки або міоми матки, передчасне статеве дозрівання, гірсутизм та синдром полікістозу яєчників, та рак молочної залози, рак матки, ендометріальний рак, цервікальний рак та рак яєчників у жінок.

З часу його відкриття у 1971 році Schally та іншими Science 173, 1036-1038 (1971), більше ніж 3000 синтетичних аналогів природного LHRH було синтезовано та протестовано. Пептидні агоністи, такі як трипторелін та лейпролід, впродовж багатьох років визнані успішними у терапії гінекологічних розладів та ракових хвороб. Однак, недолік агоністів в основному полягає у тому, що вони стимулюють LHRH рецептори на початковій фазі застосування і, таким чином, ведуть до побічних ефектів через початкове збільшення у рівнях статевих гормонів. Тільки після регулювання у бік зниження рівня LHRH рецептору, як результат цієї надстимуляції, суперагоністи можуть показати свій ефект. Це веде до повного зниження у рівнях статевих гормонів і, таким чином, до фармакологічної кастрації з усіма ознаками та симптомами. Цей недолік пов'язаний з неможливістю цільового регулювання рівня статевих гормонів шляхом дозування. Таким чином, терапія хвороб, які не вимагають повного зниження рівнів статевих гормонів до рівня кастрації, таких як, наприклад, доброякісна проліферація тканин, за допомогою агоністу не є оптимальною для пацієнта.

Це привело до дослідження пептидних антагоністів LHRH рецептору, з яких, наприклад, цетротелікс (Cetrotide®) був успішно введений для контрольованої стимуляції яєчників в умовах лікування жіночого безпліддя. Антагоністи інгібують LHRH рецептор відразу та дозо-залежно, і, таким чином, ведуть до миттєвого зниження рівнів тестостерону або естрадіолу та прогестерону у плазмі. Однак, пептидні антагоністи є до деякого ступеню менш потужними, ніж агоністи, і, таким чином, потрібно застосовувати більш високі дози. Огляд клінічних застосувань та потенціалу LHRH агоністів та антагоністів представлений R. P. Millar та іншими у British Med. Bull. 56, 761-772 (2000) та R. E. Felberbaum та іншими у Mol. Cell. Endocrinology 166, 9-14 (2000) та F. Haviv та іншими у Integration of Pharmaceutical Discovery and Development: Case Studies, глава 7, ред. Borchardt та інші, Plenum Press, New York (1998). Окрім лікування злоякісних та доброякісних пухлинних хвороб, додаткові можливі застосування включають контрольовану стимуляцію яєчників в умовах *in vitro* безпліддя, контроль народжуваності (контрацепція), та захист від

небажаних побічних ефектів радіо- або хіміотерапії, лікування ВІЛ інфекцій (СНІД) та неврологічних або нейродегенеративних розладів, таких як хвороба Альцгеймера. Специфічні LHRH рецептори були знайдені не тільки на гіпофізарних клітинах, але також на клітинах у різних пухлинах, таких як, наприклад, пухлини молочної залози та яєчників. Ці рецептори могли б опосередковувати прямий антипроліферативний ефект антагоністів LHRH рецептору у пухлині.

Пептидні агоністи та антагоністи LHRH рецептору являють собою, головним чином, декапептиди, біодоступність яких є недостатньою для перорального застосування. Звичайно їх застосовують як розчини для ін'єкцій або як композицію типу "депо", підшкірно або внутрішньом'язово. Це застосування пов'язане з незручностями для пацієнта, та при цьому страждає виконання режиму. Крім того, синтез декапептидів є складним та дорогим.

Тому, доцільно шукати непептидні антагоністи LHRH рецептору, які, крім високої активності, мають покращену метаболічну стабільність та можуть застосовуватися перорально.

На відміну від пептидних агоністів та антагоністів LHRH рецептору, до цього часу жодна з непептидних сполук не схвалена та не знаходиться у клінічному застосуванні для будь-якого з можливих показань. Поточний стан розробки у області агоністів та антагоністів LHRH рецептору описаний у оглядах Y.-F. Zhu та інших, Expert Opin. Therap. Patents 14(2), 187-199 (2004), Y.-F. Zhu та інших, Ann. Rep. Med. Chem. (39), 99-110 (2004), F.C. Tucci та інших, Curr. Opin. Drug Discovery & Development 7(6), 832-847 (2004), R.E. Armer, Curr. Med. Chem. 11, 3017-3028 (2004) та M. V. Chengalvala та інші, Curr. Med. Chem.- Anti-Cancer Agents, 3, 399-410 (2003). Перша публікація містить повний перелік опублікованих патентних заявок, що описують синтез та застосування антагоністів LHRH рецептору з низькою молекулярною масою.

Перші приклади непептидних антагоністів LHRH рецептору включають 4-оксотієно[2,3-b]піридинову структуру, що описана N. Cho та іншими у J. Med. Chem. 41, 4190-4195 (1998). Хоча ці сполуки, такі як, наприклад, T-98475, мають високу афінність до рецептору, їх розчинність у воді є дуже поганою та їх біодоступність є низькою. Базуючись на цій основній структурі, були проведені численні додаткові розробки, приклади яких можуть бути згадані у публікаціях міжнародних заявок WO 95/28405, WO 96/24597, WO 97/14697 та WO 97/41126. Синтез тієно[2,3-d]піримідин-2,4-діонів як перорально доступних антагоністів LHRH рецептору описаний S. Sasaki та іншими у J. Med. Chem. 46,113-124 (2003).

Нові 1-арилметил-5-арил-6-метилурацили описані Z. Guo та іншими у J. Med. Chem. 47, 1259-1271 (2004). Одержання N-[(гетеро)арилметил]бензол-сульфонамідів як потужних непептидних антагоністів LHRH рецептору описаний у WO 03/078398. Патентна заявка WO 02/11732 описує трициклічні піролідини як антагоністи LHRH рецептору. Заміщені піридин-4-они як антагоністи LHRH рецептору описані у WO

03/13528 та заміщені 1,3,5-триазин-2,4,6-триони описані у WO 03/11839.

Синтези та біологічні активності похідних еритроміцину А, що мають антагоністичну активність до LHRH рецептору, описані J. T. Randolph та іншими у J. Med. Chem. 47(5), 1085-1097 (2004). Вибрані похідні показують пероральну активність на LH рівні у моделі кастрованих щурів.

Хінолінові похідні як непептидні антагоністи LHRH розкриті, наприклад, у WO 97/14682, Заміщені 2-ариліндоли описані, серед інших, у WO 97/21435, WO 97/21703, WO 98/55116, WO 98/55470, WO 98/55479, WO 99/21553, WO 00/04013 як антагоністи LHRH рецептору. Відповідно заміщені аза-2-ариліндоли заявлені, серед інших, у WO 99/51231, WO 99/51596, WO 00/53178 та WO 00/53602 як антагоністи LHRH рецептору. Корисні біологічні або біофізичні дані для цих сполук не розкриті.

Патент EP 0 679 642 B1 описує сполучені гетероциклічні сполуки як антагоністи LHRH рецептору. Однак, основна тетрагідрокарбазольна структура не є об'єктом винаходу, описаному у цьому патенті.

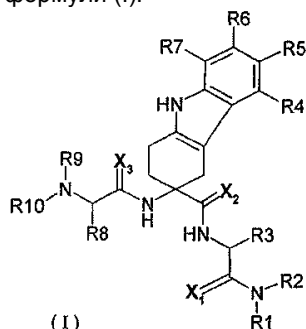
1,2,3,4-Тетрагідрокарбазолкарбонові кислоти описуються у патенті EP 0 239 306 B1 як простагландинові антагоністи. LHRH рецептор-антагоністичний ефект не описаний та не очевидний. Патент США 3,970,757 розкриває похідні тетрагідрокарбазолу як пригнічуючі шлункову секрецію засоби. Однак, LHRH рецептор-антагоністичний ефект цього типу структури не описаний та не очевидний. EP 603 432 B1 та US 5,708,187 описують похідні тетрагідрокарбазолу як 5-HT₁ агоністи, серед інших, для лікування мігрені. Однак, LHRH рецептор-антагоністичний ефект не описаний та не очевидний. WO 2005/033099 A2 описує похідні тетрагідрокарбазолу як інгібітори дипептидил пептидази IV. Однак, LHRH рецептор-антагоністичний ефект не описаний та не очевидний. У ньому немає жодного посилання на LHRH рецептор-антагоністичний ефект, та розкриті структури відрізняються від сполук даного винаходу. D. J. Davies та інші описують у J. Med. Chem. 41, 451-467 (1998) похідні тетрагідрокарбазолу, що мають мелатонін-агоністичний або антагоністичний ефект. Однак, LHRH рецептор-антагоністичний ефект не описаний та не очевидний. Тетрагідрокарбазольні похідні описані S.J. Shuttleworth та іншими у Bioorg. Med. Chem. Lett. 14, 3037-3042 (2004) як часткові агоністи нейромедина В рецептору. Однак, LHRH рецептор-антагоністичний ефект не описаний та не очевидний. R. Millet та інші описують у Letters in Peptide Science 6, 221-233 (1999) похідні тетрагідрокарбазолу як NK₁/NK₂ ліганди. Розкриті структури відрізняються від сполук даного винаходу. Більш того, LHRH рецептор-антагоністичний ефект не описаний та не очевидний. Твердофазний синтез 3-аміно-3'-карбокситетрагідрокарбазолів описані Koppitz та іншими, THL 46(6), 911-914 (2005). LHRH рецептор-антагоністичний ефект не описаний та не очевидний. Похідні тетрагідрокарбазолу як пептидоміметичні антагоністи LHRH рецептору, що мають гарну афінність до рецептору, розкриті, наприклад,

у WO 03/051837 (DE 101 64 564 A1). Однак, фізико-хімічні та метаболічні властивості цих сполук не роблять їх прийнятними оптимальним способом для пероральної лікарської форми. Багато публікацій забезпечують огляд стану розробки нейрокінін антагоністів. G. Giardina та інші, *IDrugs* 6(8), 758-772 (2003), забезпечують огляд поточної патентної літератури. V. Leroy та інші, *Expert Opinion on Investigational Drugs* 9(4), 735-746 (2000), та C. Swain та інші, *Annual Reports in Medicinal Chemistry* 34, 51-60 (1999) описують стан розробки стосовно нейрокінін рецепторних антагоністів, в той час як, наприклад, R.M. Navari та інші, *Cancer Investigation* 22(4) 569-576 (2004) розкривають результати клінічних досліджень, у яких антагоністи NK1 рецептору використовували для контролю блювання, викликаного хіміотерапією. R.G. Hill та інші описують у *Pain*, 523-530 (2003) нейрокінін рецепторні антагоністи як потужні анальгетичні засоби, в той час як A. von Sprecher та інші у *IDrugs* 1(1), 73-91 (1998), описують нейрокінін рецепторні антагоністи як потенційні активні інгредієнти для терапії запалень та ревматоїдного артриту. R. Millet та інші описують у *Letters in Peptide Science* 6, 221-233 (1999) похідні тетрагідрокарбазолу як NK₁/NK₂ ліганди. Розкриті структури відрізняються від сполук даного винаходу.

Ціль даного винаходу полягає у забезпеченні нових сполук, які мають покращену пероральну біодоступність та покращену метаболічну стабільність та які можуть бути використані для лікування патологічних станів, опосередкованих GPCR-ами, у ссавців та зокрема у людей. Переважно, передбачається, що нові сполуки показують їх біологічну дію через антагоністичне інгібування LHRH рецептору. Нові сполуки, як передбачають, мають бути придатними для досягнення бажаного ефекту у дозуванні, яке є прийнятним для застосування та дозо-залежним у пероральній композиції. Для цього необхідно мати можливість використовувати нові сполуки як фармакологічно активні інгредієнти у лікарському засобі у ссавців або людей.

Ціль даного винаходу неочікувано досягається через забезпечення нових покращених похідних тетрагідрокарбазолу загальної формули (I), представленої нижче.

Перший аспект даного винаходу відноситься до нових тетрагідрокарбазольних сполук загальної формули (I):



у якій:

X₁ являє собою S або O,

X₂ та X₃ незалежно один від іншого являють собою O або гемінально прикріплені H₂,

R1 та R2 незалежно один від іншого вибирають з групи, що включає -H, арильний, алкільний та арилалкільний радикали, які необов'язково заміщені у алкільній та/або арильній групі за допомогою до 3 замісників, незалежно вибраних з групи, що включає -Hal, -CN та -O-алкіл, де R1 та R2 в особливості кожен являє собою атом водню,

R3 являє собою алкільний, арилалкільний або гетероарилалкільний радикал, який необов'язково заміщений за допомогою до 3 замісників, незалежно вибраних з групи, що включає -Hal, -CN, -CO-O-R12, -CO-NR12R12', -OH, -O-R13, -O-CO-R13, -O-SO₂-OR12, -O-SO₂-R12, -SO₂-OR12, -SO-R12, -O-PO(OR12)(OR12'), -O-PO(NR12R12')₂, -O-CO-O-R13, -O-CO-NR12R12', -O-CS-NR12R12', -S-R12, -NR12R12', -NH-CO-R13, -NH-SO₂-R12, -NH-CO-O-R13, -NH-CO-NHR12, -NH-C(NH)-NH₂,

R4, R5, R6 та R7 вибирають незалежно один від іншого з групи, що включає H, -Hal, -CN, -CONH₂, -COOH, -CF₃, -O-алкіл, -OCF₃, -NO₂, та алкільний, арилалкільний та гетероарилалкільний радикали;

R9 являє собою атом водню, алкільний, арильний, гетероарильний, арилалкільний або гетероарилалкільний радикал, переважно атом водню;

R10 являє собою атом водню, або радикал -R11, -CO-R11, -CO-OR11, -CO-NHR11, -C(NH)-NHR11, -SO₂-R11 або -SO₂-NHR11;

R11 являє собою алкільний, арильний, гетероарильний, арилалкільний або гетероарилалкільний радикал, який необов'язково заміщений за допомогою одного або більше замісників, незалежно вибраних з групи, що включає -Hal, -CN, -алкіл, -CF₃, -OCF₃, -OH, -O-алкіл, та -O-(CH₂CH₂-O)_n-CH₃;

R8 являє собою -C₁-C₆-алкіл-арил або -C₁-C₆-алкіл-гетероарил, де арильна або гетероарильна група заміщена за допомогою до трьох, тобто принаймні за допомогою одного, двох або трьох замісників, переважно за допомогою одного замісника, незалежно вибраних з групи, що включає -O-(CH₂CH₂-O)_n-CH₃, -O-CO-R12, -O-CO-(CH₂CH₂-O)_n-CH₃, -O-SO₂-OR12, -O-SO₂-R12, -O-PO(OR12)(OR12'), -O-PO(NR12R12')₂, -O-CO-OR13, -O-CO-NR12R12', та -O-CS-NR12R12', або, де, однак, принаймні

(i) X₁ являє собою S, або

(ii) R10 не являє собою H, та R11 являє собою арилалкільний або гетероарилалкільний радикали, які заміщені у арильній або гетероарильній групі за допомогою одного або більше замісників, переважно за допомогою одного, двох або трьох замісників, незалежно вибраних з групи, що включає Hal, -CN, -алкіл, -CF₃, -OCF₃, -OH, -O-алкіл, та -O-(CH₂CH₂-O)_n-CH₃,

R8 також приймає значення, показані для R3; R12 та R12' незалежно один від іншого являють собою H, або алкільний, арилалкільний, арильний, гетероарилалкільний або гетероарильний радикал, переважно атоми водню, R13 вибирають з групи, що включає алкільний, арилалкільний, арильний, гетероарилалкільний та гетероарильний радикал, або являє собою групу -(CH₂CH₂-O)_n-CH₃, та

n являє собою ціле число від 1 до 10, переважно від 1 до 6.

Терміни, показані для пояснення сполук загальної формули (I), завжди, поки не зазначено інше у описі або у пунктах Формули винаходу, приймають наступні значення: термін "заміщений" означає, що відповідний радикал або група має один або більше замісників. Коли радикал має множину замісників, та вибір різних замісників визначений, замісники вибирають незалежно один від іншого та вони не повинні бути однаковими. Термін "незаміщений" означає, що відповідна група не має замісників. Термін "необов'язково заміщений" означає, що відповідна група є або незаміщеною або заміщеною за допомогою одного або більше замісників. Термін "заміщений за допомогою до 3 замісників" означає, що відповідний радикал або група заміщена або за допомогою одного або за допомогою двох або за допомогою трьох замісників.

Термін "атом галогену" або "галогеновий замісник" (Hal-) відноситься до одного, де прийнятно, множини атомів фтору (F, фтор), броду (Br, бром), хлору (Cl, хлор), або йоду (I, йод). Назви "дигалоген", "тригалоген" та "пергалоген" відносяться відповідно до двох, трьох та чотирьох замісників, де кожен замісник може бути вибраний незалежно з групи, що включає фтор, хлор, бром та йод. "Галоген" переважно означає атом фтору або хлору. Термін "алкіл" включає для цілей даного винаходу ациклічні насичені або частково ненасичені вуглеводні, що мають C₁-C₁₂ атомів вуглецю, які можуть бути лінійними або розгалуженими. Термін "алкіл" переважно означає алкільні ланцюги, що складаються з 1-8, особливо переважно 1-6, атомів вуглецю. Приклади прийнятних алкільних радикалів включають метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, трет-пентил, 2- або 3-метил-пентил, н-гексил, н-гептил, н-октил, н-ноніл, н-децил, н-ундецил, н-додецил, пропеніл, бутеніл, пентеніл, гексеніл та октадісеніл. Термін "алкіл" також означає насичений або частково ненасичений циклоалкільний радикал, переважно з групи цикло(C₃-C₈)алкілу. Приклади прийнятних циклоалкільних радикалів включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклогексеніл, циклопентеніл, циклооктадісеніл та інші. Крім того, термін "алкіл" включає циклоалкілалкільні групи, з перевагою для цикло(C₃-C₈)алкіл-(C₁-C₄)алкільного радикалу, їх приклади включають циклопропілметил, циклогексилметил, циклопентилетил, циклогексенілетил. Таким чином, термін C₁-C₄-алкіл включає принаймні наступні групи: метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, пропеніл, циклопропіл, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, циклобутил, циклопропілметил та бутеніл. Особливо кращими для C₁-C₄-алкілу вважаються ізопропіл, втор-бутил та циклопропілметил.

Такий алкільний радикал може бути незаміщеним або необов'язково також моно- або полізаміщеним, де замісники можуть бути однаковими або різними та приєднані у кожному або більше ніж одному бажаному та можливому положенні алкілу. У випадку моно- або полі-галоген-заміщеного алкі-

льного радикалу, заміщення атомами фтору та/або хлору вважаються кращими. Приклади таких радикалів включають фторметил, трифторметил та пентафторетил.

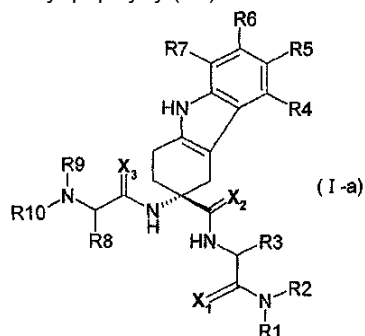
"Арил" відноситься до ароматичних вуглеводневих систем, що мають від 3 до 14, переважно від 5 до 14, атомів вуглецю, які також можуть бути сконденсовані до додаткових насичених, (частково) ненасичених або ароматичних кільцевих систем. Приклади "арилу" включають, серед інших, фенілі, нафтилі та антраценілі, а також інданілі, інденілі, або 1,2,3,4-тетрагідронафтилі; феніл є особливо кращим для цілей даного винаходу. Такий арильний радикал може бути незаміщеним або необов'язково також моно- або полізаміщеним, де замісники можуть бути однаковими або різними та приєднані у кожному або більше ніж одному бажаному та можливому положенні арилу. "Гетероарил" відноситься до 5-, 6- або 7-членного циклічного ароматичного радикалу, який включає принаймні 1, якщо прийнятно, також 2, 3, 4 або 5, гетероатомів, переважно азоту, кисню та/або сірки, де гетероатоми є однаковими або різними. Кількість N атомів становить переважно від 0 до 3, та кількість атомів кисню та сірки становить від 0 до 1. Термін "гетероарил" також включає системи, у яких гетероцикл являє собою частину бі-або поліциклічної системи, зв'язок гетероарильного радикалу зі сполуками загальної формули (I) може відбуватися через будь-який бажаний та можливий кільцевий член гетероарильного радикалу. Приклади "гетероарилу" включають піроліл, тієніл, фурил, імідазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, піразоліл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл, індоліл, хінолініл та ізохінолініл. Такі гетероарильні радикали можуть бути незаміщеними або необов'язково моно- або полізаміщеними, де замісники можуть бути однаковими або різними та приєднані у кожному або більше ніж одному бажаному та можливому положенні гетероарилу.

Термін "арилалкіл" або "гетероарилалкіл" відноситься до радикалів, у яких арильний або гетероарильний радикал приєднаний через C₁-C₈-алкільну групу до сполуки загальної формули (I), де алкільна, арильна та гетероарильна групи приймають значення, показані вище. Кращі "арилалкільні" групи являють собою феніл-C₁-C₄-алкільні радикали, переважно бензильний або фенілетильний радикали.

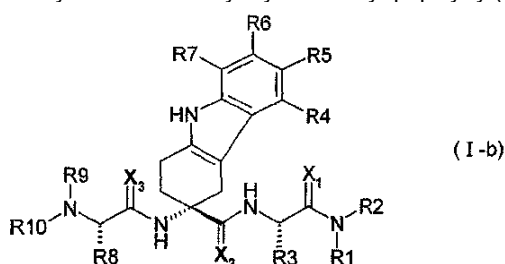
Термін "кільцева система" відноситься до моно- або поліциклічної системи, що складається з 3-14, переважно 5 або 6-14 кільцевих атомів, які можуть являти собою виключно атоми вуглецю. Однак, кільцева система також може включати 1, 2, 3, 4 або 5 гетероатомів, зокрема азоту, кисню та/або сірки. Кільцева система може бути насиченою, моно- або поліненасиченою або повністю або частково ароматичною, та у випадку кільцевої системи, що складається принаймні з двох кілець, ці кільця можуть бути сконденсовані або спіро- або іншим чином з'єднані.

Як зазначено вище стосовно загальної формули (I), сполуки винаходу, через те, що вони мають принаймні один центр асиметрії, можуть існувати у формі їх рацематів, у формі чистих

енантіомерів та/або діастереомерів або у формі сумішей цих енантіомерів та/або діастереомерів. Ці суміші можуть мати будь-який бажаний склад суміші стереоізомерів. Кращими сполуками загальної формули (I) є ті, які знаходяться у R конфігурації при атомі вуглецю, заміщеному за допомогою $-NH-CX_3-$ та $-CX_2-NH-$, тобто мають наступну загальну формулу (I-a):



Особливо кращими сполуками загальної формули (I) є ті, що знаходяться у R конфігурації при атомі вуглецю, заміщеному за допомогою $-NH-CX_3-$ та $-CX_2-NH-$, у S конфігурації при атомі вуглецю, заміщеному за допомогою $-CX_3-NH-$, $-R_8$ та $-NR_9R_{10}$, і також у S конфігурації при атомі вуглецю, заміщеному за допомогою $-NH-CX_2-$, $-R_3$ та $-CX_1-NR_1R_2$, тобто мають природну S конфігурацію відповідних амінокислот у цих стереоцетрах. Ці сполуки мають наступну загальну формулу (I-b):



Якщо можливо, сполуки винаходу можуть бути у формі таутомерів.

Таким чином, наприклад, сполуки винаходу загальної формули (I), які мають один або більше центрів хіральності та які зустрічаються у вигляді рацематів або у вигляді діастереомерних сумішей, можуть бути фракціоновані за допомогою способів, відомих per se, у їх оптично чисті ізомери, тобто енантіомери або діастереомери. Розділення сполук винаходу або їх стандартних блоків (амінокислот) може відбуватися за допомогою колонкового розділення на хіральній або нехіральній фазі або шляхом перекристалізації з не обов'язково оптично активного розчинника або із використанням оптично активної кислоти або основи або шляхом дериватизації оптично активним реагентом, таким як, наприклад, оптично активний спирт, та подальшого видалення радикалу. Сполуки винаходу загальних формул (I, Ia та Ib), якщо вони мають достатньо основну групу, таку як, наприклад, вторинний або третинний амін, можуть бути перетворені з неорганічними та органічними кислотами у солі. Фармацевтично прийнятні солі сполук винаходу загальних формул (I, Ia та Ib) переважно утворюють з кислотами, такими як соляна

кислота, бромистоводнева кислота, сірчана кислота, фосфорна кислота, метансульфонова кислота, п-толуолсульфонова кислота, карбонова кислота, мурашина кислота, оцтова кислота, сульфощонова кислота, трифтороцтова кислота, щавлева кислота, малінова кислота, малеїнова кислота, бурштинова кислота, винна кислота, рацемічна винна кислота, яблучна кислота, ембонова кислота, мигдальна кислота, фумарова кислота, молочна кислота, лимонна кислота, таурохолева кислота, глутамінова кислота або аспарагінова кислота Солі, які утворюються, являють собою, серед інших, гідрохлориди, гідроброміди, сульфати, фосфати, метансульфонати, тозилати, карбонати, бікарбонати, форміати, ацетати, сульфоацетати, трифлати, оксалати, малонати, малеати, сукцинати, тартрати, малати, ембонати, манделати, фумарати, лактати, цитрати та глутамати. Стехіометрія солей, утворених зі сполук винаходу, більш того, може бути цілою або нецілою кратною одиниці.

Сполуки винаходу загальних формул (I, Ia та Ib), якщо вони мають достатньо кислотну групу, таку як, наприклад, карбокси, сульфонова кислота, фосфорна кислота або фенольна група, можуть бути перетворені з неорганічними та органічними основами у їх фізіологічно прийнятні солі. Приклади прийнятих неорганічних основ являють собою натрію гідроксид, калію гідроксид, кальцію гідроксид, та органічних основ являють собою етаноламін, діетаноламін, триетаноламін, циклогексиламін, дибензилетилден-діамін та лізин. Стехіометрія солей, утворених зі сполук винаходу, більш того, може бути цілою або нецілою кратною одиниці.

Сполуки винаходу загальних формул (I, Ia та Ib) також можуть бути у формі їх сольватів та, зокрема, гідратів, які можуть бути одержані, наприклад, шляхом кристалізації з розчинника або з водного розчину. Більш того, одна, дві, три або будь-яка кількість молекул сольвату або води можуть бути об'єднані зі сполуками винаходу з одержанням сольватів та гідратів.

Відомо, що хімічні речовини утворюють тверді речовини, які існують у різних станах впорядкованості структури, які називаються як поліморфні форми або модифікації. Різні модифікації поліморфної речовини можуть сильно відрізнятися у їх фізичних властивостях. Сполуки винаходу загальних формул (I, Ia та Ib) можуть існувати у різних поліморфних формах, та, крім того, певні модифікації можуть бути метастабільними. Всі ці поліморфні форми сполук загальних формул (I, Ia та Ib) слід розглядати як такі, що відносяться до винаходу.

Сполуки винаходу загальних формул (I, Ia та Ib) також можуть бути у формі будь-яких бажаних проліків, такий як, наприклад, складні ефіри, карбонати або фосфати, у випадках яких фактична біологічно активна форма вивільнюється тільки через метаболізм. Відомо, що хімічні речовини перетворюються у основній частині у метаболіти, які, якщо прийнято, можуть також викликати бажаний біологічний ефект - у деяких випадках навіть у більш вираженій формі.

Відомо для тіоамідів ($X_1=S$), наприклад (Casarett & Doull's "Toxicology, the Basic Science of

Poisons", глава 6: Biotransformation of Xenobiotics, CD. Klaassen ред., McGraw-Hill 2001; D.M. Clayton, Biochem. Soc. Trans., 1978, 6(1), 94-96), що вони також можуть бути метаболізовані до тіоамідів S-оксидів. Ці речовини також можуть бути одержані шляхом синтезу з відповідних тіоамідів шляхом окиснення за допомогою пероксиду водню (H_2O_2) (J.R. Cashman та інші, J. Org. Chem., 1982, 47 (24), 4645-4650). Таким чином, сполуку 68 окислюють, наприклад, до (R)-8-хлор-6-фтор-3-((S)-2-[2-(2-фторфеніл)ацетиламіно]-3-метилпентаноїламіно]-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-3-карбонової кислоти ((S)-2-метил-1-тіокарбамоїлбутил)-аміду S-оксиду, та сполуку 76 окислюють до (R)-3-((S)-2-[2-(2-фторфеніл)ацетиламіно]-3-метилпентаноїламіно]-8-трифторметил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-3-карбонової кислоти ((S)-2-метил-1-тіокарбамоїлбутил)-аміду S-оксиду. Відповідні метаболіти сполук загальних формул (I, Ia та Ib), особливо з $X_1 = S^+O^-$, слід розглядати як такі, що належать до винаходу.

Додатково можна відмітити у цьому пункті, що термін "ліганд рецептору" або "ліганд" відноситься для цілей даного винаходу до кожної сполуки, яка прикріплюється будь-яким способом до рецептору (рецептор у даному винаході являє собою GPCR рецептор, переважно LHRH рецептор) та включає або активацію, інгібування та/або інший можливий ефект на цей рецептор. Таким чином, термін "ліганд" включає агоністи, антагоністи, часткові агоністи/антагоністи та інші ліганди, які роблять вплив на рецептор, який є подібним до ефекту агоністів, антагоністів, часткових агоністів/антагоністів. Сполуки винаходу загальних формул (I, Ia та Ib) являють собою переважно антагоністи LHRH рецептору (GnRH рецептор).

Кращі сполуки формул (I, Ia та Ib) для цілей даного винаходу являють собою ті, у яких X_1 являє собою S атом або S^+O^- , переважно S атом, та R8 являє собою алкільний, арилалкільний або гетероарилалкільний радикал, де ці радикали є необов'язково заміщеними за допомогою до 3 замісників, незалежно вибраних з групи, що включає -Hal, -CN, -CO-O-R12, -CO-NR12R12', -OH, -O-R13, -O-CO-R13, -O-SO₂-OR12, -O-SO₂-R12, -SO₂-OR12, -SO₂-R12, -O-PO(OR12)(OR12'), -O-PO(NR12R12')₂, -O-CO-O-R13, -O-CO-NR12R12', -O-CS-NR12R12', -S-R12, -NR12R12', -NH-CO-R13, -NH-SO₂-R12, -NH-CO-O-R13, -NH-CO-NHR12, -NH-C(NH)-NH₂, де R12, R12' та R13 приймають значення, показані вище.

Додаткові кращі сполуки формул (I, Ia та Ib) для цілей даного винаходу являють собою ті, у яких:

R10 являє собою радикал -R11, -CO-R11, -CO-OR11, -CO-NHR11, -C(NH)-NHR11, -SO₂-R11 або -SO₂NHR11,

R11 являє собою арилалкільний або гетероарилалкільний радикал, який є заміщеним у арильній або гетероарильній групі за допомогою одного або більше замісників, незалежно вибраних з групи, що включає Hal, -CN, -алкіл, -CF₃, -OCF₃, -OH, -O-алкіл, та -O-(CH₂CH₂-O)_n-CH₃, та

R8 являє собою алкільний, арилалкільний або гетероарилалкільний радикал, який є необов'язково

во заміщеним за допомогою до 3 замісників, незалежно вибраних з групи, що включає -Hal, -CN, -CO-O-R12, -CO-NR12R12', -OH, -O-R13, -O-CO-R13, -O-SO₂-OR12, -SO₂-OR12, -O-SO₂-R12, -SO₂-R12, -O-PO(OR12)(OR12'), -O-PO(NR12R12')₂, -O-CO-O-R13, -O-CO-NR12R12', -O-CS-NR12R12', -S-R12, -NR12R12', -NH-CO-R13, -NH-SO₂-R12, -NH-CO-O-R13, -NH-CO-NHR12, -NH-C(NH)-NH₂, де R12, R12' та R13 приймають значення, показані вище.

Додаткові кращі сполуки формул (I, Ia та Ib) для цілей даного винаходу являють собою ті, у яких R8 являє собою або -C₁-C₆-алкіл-арил або -C₁-C₆-алкіл-гетероарил, де арильна або гетероарильна група заміщена за допомогою від одного до трьох, переважно за допомогою одного, замісників, незалежно вибраних з групи, що включає -O-(CH₂CH₂-O)_n-CH₃, -O-CO-(CH₂CH₂-O)_n-CH₃, -O-SO₂-OR12, -O-SO₂-R12, -O-PO(OR12)(OR12'), -O-PO(NR12R12')₂, -O-CO-OR13, -O-CO-NR12R12', та -O-CS-NR12R12', де R12, R12' та R13' приймають значення, показані вище.

У кращому варіанті даного винаходу, принаймні один, переважно два з радикалів R4, R5, R6, та R7, переважно R5 та R7, не являють собою атоми водню. Радикали R5 та R7 зокрема вибирають незалежно один від іншого з групи, що включає -H, -Hal, -CN, -CF₃, -O-алкіл та -OCF₃, та являють собою переважно -H, -Hal або -CF₃. Особливо кращими сполуками є ті, у яких R4 та R6 кожен являє собою атом водню, R5 являє собою або -H або -Hal, та R7, незалежно від R5, являє собою або -Hal або -CF₃.

Додаткові кращі сполуки формул (I, Ia та Ib) для цілей даного винаходу являють собою ті, у яких X₂ та X₃ кожен являє собою O.

У кращому варіанті даного винаходу, R3 являє собою C₁-C₆-алкільний радикал, переважно C₁-C₄-алкільний радикал.

Кращими сполуками для цілей даного винаходу є ті, у яких R1, R2, R9 і також R12 та R12', якщо вони присутні, кожен являє собою атом водню.

Додатковими кращими сполуками загальних формул (I, Ia та Ib) є ті, у яких R13 являє собою феніл-C₁-C₄-алкільний радикал, або групу - (CH₂CH₂-O)_n-CH₃.

У кращих сполуках формул (I, Ia та Ib), R10 має значення -CO-R11, -CO-OR11 або R11, де R11 приймає значення, представлені вище.

Додаткові кращі сполуки загальних формул (I, Ia та Ib) являють собою ті, у яких R11 являє собою феніл-C₁-C₄-алкільний радикал, переважно бензильний або фенілетильний радикал, який заміщений у фенільній групі необов'язково за допомогою від одного до трьох, переважно одного або двох, замісників, незалежно вибраних з групи, що включає -Hal, -C₁-C₄-алкіл, -CF₃, -OCF₃, -OH, -O-C₁-C₄-алкіл та -O-(CH₂CH₂-O)_n-CH₃.

Сполуки загальних формул (I, Ia та Ib), які вважаються особливо кращими, для цілей даного винаходу являють собою ті, у яких

X_1 являє собою або O, S або S^+O^- ,

X_2 та X_3 кожен являє собою O,

R1 та R2 кожен являє собою атом водню,

R3 являє собою C₁-C₆-алкільний радикал, переважно C₁-C₄-алкільний радикал,

R4 та R6 кожен являє собою атом водню,

R5 являє собою або атом водню або Hal,

R7 являє собою або Hal або -CF₃,

R9 являє собою атом водню,

R10 являє собою радикал -CO-R11 або -CO-OR11 або радикал R11,

R11 являє собою феніл-C₁-C₄-алкільний радикал, переважно бензильний або фенілетильний радикал, який є заміщеним у фенільній групі не обов'язково за допомогою від одного до трьох, переважно одного або двох, замісників, незалежно вибраних з групи, що включає -Hal, -C₁-C₄-алкіл, -CF₃, -OCF₃, -OH, -O-C₁-C₄-алкіл та -O-(CH₂CH₂-O)_n-CH₃, та

R8 являє собою феніл-C₁-C₄-алкільний радикал, переважно бензильний або фенілетильний радикал, який є заміщеним у фенільній групі за допомогою замісника, вибраного з групи, що включає -O-(CH₂CH₂-O)_n-CH₃, -O-CO-(CH₂CH₂-O)_n-CH₃, та -O-PO(OR12)(OR12'), -O-CO-OR13, або,

де, однак, принаймні

(i) X₁ являє собою S, або

(ii) R11 являє собою феніл-C₁-C₄-алкільний радикал, переважно бензильний або фенілетильний радикал, який є заміщеним у фенільній групі за допомогою одного з зазначених вище замісників, тобто незалежно вибраних з групи, що включає -Hal, -C₁-C₄-алкіл, -CF₃, -OCF₃, -OH, -O-C₁-C₄-алкіл та -O-(CH₂CH₂-O)_n-CH₃.

R8 являє собою також C₁-C₆-алкільний, переважно C₁-C₄-алкільний радикал, або феніл-C₁-C₄-алкільний радикал, переважно бензильний або фенілетильний радикал, ці радикали не обов'язково заміщені за допомогою замісника, вибраного з групи, що включає -OH, -O-R13 та -NR12R12';

R12, R12' незалежно один від іншого являють собою H, або C₁-C₄-алкільний, бензильний або фенілетильний радикал, переважно H;

R13 вибирають з групи, що включає C₁-C₄-алкільний, феніл-C₁-C₄-алкільний та фенільний радикал, або являє собою групу -(CH₂CH₂-O)_n-CH₃, та являє собою переважно бензильний або фенілетильний радикал, та n являє собою ціле число від 1 до 6, переважно від 1 до 4.

Додаткові кращі сполуки винаходу загальних формул (I, Ia та Ib) являють собою ті, у яких радикал X₁ являє собою атом сірки.

В особливості, наступні сполуки загальної формули (I), або (I-a) або (I-b), повинні розглядатися як особливо кращі:

Сполуки, у яких X₁ являє собою S або S⁺-O⁻, переважно S, R3 та R8 кожен являє собою C₁-C₄-алкільний радикал, R4 та R6 кожен являє собою атом водню, R5 та R7 кожен являє собою Hal, або R5 являє собою атом водню та R7 являє собою групу -CF₃, R10 являє собою радикал -CO-R11, R11 являє собою бензильний або фенілетильний радикал, який є заміщеним у фенільній групі за допомогою одного або двох замісників, незалежно вибраних з групи, що включає -Hal, -OCF₃ та -OCH₃.

Сполуки, у яких X₁ являє собою O, R3 являє собою C₁-C₄-алкільний радикал, R4 та R6 кожен

являє собою атом водню, R5 та R7 кожен являє собою Hal, або R5 являє собою атом водню та R7 являє собою групу -CF₃, R10 кожен являє собою радикал -CO-R11 або -CO-OR11 або радикал R11, R11 являє собою бензил, або фенілетильний радикал, який є заміщеним у фенільній групі за допомогою одного або двох Hal атомів, та R8 являє собою C₁-C₄-алкільний, бензильний або фенілетильний радикал, де фенільний радикал є не обов'язково заміщеним за допомогою -OH.

Сполуки, у яких X₁ являє собою S або S⁺-O⁻, переважно S, R3 являє собою C₁-C₄-алкільний радикал, R4 та R6 кожен являє собою атом водню, R5 та R7 кожен являє собою Hal, R10 являє собою радикал -CO-OR11, R11 являє собою бензильний або фенілетильний радикал, який є заміщеним у фенільній групі, якщо прийнято, за допомогою одного або двох Hal атомів, та R8 являє собою C₁-C₄-алкільний, бензильний або фенілетильний радикал, де фенільний радикал є не обов'язково заміщеним за допомогою -OH. Сполуки, у яких X₁ являє собою O або S або S⁺-O⁻, переважно O або S, R3 являє собою C₁-C₄-алкільний радикал, R4 та R6 кожен являє собою атом водню, R5 та R7 кожен являє собою Hal, або R5 являє собою атом водню та R7 являє собою групу -CF₃, R10 являє собою радикал -CO-R11 або -CO-OR11, R11 являє собою бензильний або фенілетильний радикал, який є заміщеним у фенільній групі, якщо прийнято, за допомогою одного або двох Hal атомів, та R8 являє собою бензильний або фенілетильний радикал, який є заміщеним у фенільній групі за допомогою -O-PO(OH)₂ радикалу.

Найкращі сполуки загальної формули (I) являють собою наступні, такі як:

4-хлорбензил {(S)-1-[(R)-3-((S)-1-карбамоїл-2-метилпропілкарбамоїл)-6,8-дихлор-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-3-ілкарбамоїл]-2-метилпропіл}карбамат (1),

4-хлорбензил {(S)-1-[(R)-3-((S)-1-карбамоїл-2-метилпропілкарбамоїл)-6,8-дихлор-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-3-ілкарбамоїл]-2-метилбутил}карбамат (2),

4-хлорбензил {(S)-1-[(R)-3-((S)-карбамоїл-2-метилбутилкарбамоїл)-6,8-дихлор-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-3-ілкарбамоїл]-2-метилбутил}карбамат (3),

(R)-6,8-дихлор-3-((S)-2-[2-(2-фторфеніл)ацетиламіно]-3-метилпентаноїламіно]-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-3-карбонової кислоти ((S)-1-карбамоїл-2-метил-бутил)амід (4),

(R)-6,8-дихлор-3-((S)-2-[2-(3-фторфеніл)ацетиламіно]-3-метилпентаноїламіно]-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-3-карбонової кислоти ((S)-1-карбамоїл-2-метил-бутил)амід (5),

2-хлорбензил {(S)-1-[(R)-3-((S)-карбамоїл-2-метилбутилкарбамоїл)-6,8-дихлор-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-3-ілкарбамоїл]-2-метилбутил}карбамат (6),

бензил {(S)-1-[(R)-6,8-дихлор-3-((S)-2-метил-1-тіокарбамоїлбутилкарбамоїл)-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-3-ілкарбамоїл]-2-метилбутил}карбамат (7),

бензил 4-((S)-3-бензилоксикарбоніламіно-3-[(R)-3-((S)-1-карбамоїл-2-метилбутил-карбамоїл]-

карбонівой кслоты ((S)-1-карбамоїл-2-метилбутил)амід (22),
(R)-6,8-дхлор-3-[(S)-2-[3-(2-фторфеніл)пропіоніламіно]-3-метилпентаноїламіно]-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-3-карбонівой кслоты ((S)-1-карбамоїл-2-метилбутил)амід (23),
бензил {(S)-1-[(R)-6,8-дхлор-3-((S)-2-метил-1-тіокарбамоїлбутилкарбамоїл)-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-3-ілкарбамоїл]-3-[4-(2-[2-(2-метоксіетоксі)етоксі]-етоксі)феніл]пропіл}карбамат (24),
бензил {(S)-1-[(R)-8-хлор-6-фтор-3-((S)-2-метил-1-тіокарбамоїлбутилкарбамоїл)-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-3-ілкарбамоїл]-2-метилбутил}карбамат (25),
3-метилбензил {(S)-1-[(R)-3-((S)-1-карбамоїл-2-метилбутилкарбамоїл)-6,8-дхлор-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-3-ілкарбамоїл]-2-метилбутил}карбамат (26),
2,6-дифторбензил {(S)-1-[(R)-3-((S)-1-карбамоїл-2-метилбутилкарбамоїл)-6,8-дхлор-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-3-ілкарбамоїл]-2-метилбутил}карбамат (27),
3,5-дифторбензил {(S)-1-[(R)-3-((S)-1-карбамоїл-2-метилбутилкарбамоїл)-6,8-дхлор-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-3-ілкарбамоїл]-2-метилбутил}карбамат (28),
3,5-дхлорбензил {(S)-1-[(R)-3-((S)-1-карбамоїл-2-метилбутилкарбамоїл)-6,8-дхлор-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-3-ілкарбамоїл]-2-метилбутил}карбамат (29),
3-фторбензил {(S)-1-[(R)-3-((S)-1-карбамоїл-2-метилбутилкарбамоїл)-6,8-дхлор-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-3-ілкарбамоїл]-2-метилбутил}карбамат (30),
2-фторбензил {(S)-1-[(R)-3-((S)-1-карбамоїл-2-метилбутилкарбамоїл)-6,8-дхлор-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-3-ілкарбамоїл]-2-метилбутил}карбамат (31),
3-хлорбензил {(S)-1-[(R)-3-((S)-1-карбамоїл-2-метилбутилкарбамоїл)-6,8-дхлор-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-3-ілкарбамоїл]-2-метилбутил}карбамат (32),
3,5-дифторбензил {(S)-1-[(R)-3-((S)-1-карбамоїл-2-метилбутилкарбамоїл)-8-хлор-6-фтор-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-3-ілкарбамоїл]-2-метилбутил}карбамат (33),
3-фторбензил {(S)-1-[(R)-3-((S)-1-карбамоїл-2-метилбутилкарбамоїл)-8-хлор-6-фтор-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-3-ілкарбамоїл]-2-метилбутил}карбамат (34),
2-фторбензил {(S)-1-[(R)-3-((S)-1-карбамоїл-2-метилбутилкарбамоїл)-8-хлор-6-фтор-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-3-ілкарбамоїл]-2-метилбутил}карбамат (35),
3-фторбензил {(S)-1-[(R)-3-((S)-1-карбамоїл-2-метилбутилкарбамоїл)-6,8-дхлор-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-3-ілкарбамоїл]-3-(4-гідроксіфеніл)пропіл}карбамат (37),
2-фторбензил [(S)-1-[(R)-3-((S)-1-карбамоїл-2-метилбутилкарбамоїл)-6,8-дхлор-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-3-ілкарбамоїл]-3-(4-гідроксіфеніл)пропіл}карбамат (38),

(R)-8-хлор-6-фтор-3-[(S)-2-[2-(2-фторфеніл)ацетиламіно]-3-метилпентаноїл-аміно]-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-3-карбонової кислоти ((S)-2-циклопропіл-1-тіокарбамоїл-етил)амід (72),

(R)-3-[(S)-2-[2-(2,6-дифторфеніл)ацетиламіно]-3-метилпентаноїламіно]-8-трифтор-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-3-карбонової кислоти ((S)-2-метил-1-тіокарбамоїл-бутил)амід (73),

(R)-3-[(S)-2-[2-(2,6-дифторфеніл)ацетиламіно]-3-метилпентаноїламіно]-8-трифтор-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-3-карбонової кислоти ((S)-1-карбамоїл-2-метил-бутил)амід (74),

(R)-3-[(S)-2-[2-(2-фторфеніл)ацетиламіно]-3-метилпентаноїламіно]-8-трифтор-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-3-карбонової кислоти ((S)-1-карбамоїл-2-метил-бутил)амід (75),

(R)-3-[(S)-2-[2-(2-фторфеніл)ацетиламіно]-3-метилпентаноїламіно]-8-трифтор-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-3-карбонової кислоти ((S)-2-метил-1-тіокарбамоїл-бутил)амід (76),

(R)-8-хлор-3-[(S)-2-[2-(2,6-дифторфеніл)ацетиламіно]-3-метилпентаноїламіно]-6-фтор-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-3-карбонової кислоти ((S)-2-циклопропіл-1-тіокарбамоїл-етил)амід (77).

Більш того, зазначені вище сполуки 4, 7, 11, 12, 13, 14, 15, 30, 31, 34, 37, 45, 48, 52, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75 та 76 є особливо кращими. Нові похідні тетрагідрокарбазолу даного винаходу загальних формул (I, Ia та Ib), як визначено вище, являють собою GPCR ліганди. Таким чином, зазначені вище сполуки даного винаходу є прийнятними для лікування та профілактики патологічних станів, опосередкованих GPCR, та патологічних станів, на які можна впливати модуляцією цього рецептору, і, таким чином, лікувати. Сполуки даного винаходу можуть бути використані особливо для інгібування, тобто як антагоніст, LHRH рецептору або рецепторів нейрокінінового сімейства, особливо NK₁ та/або NK₂ рецептору, і, таким чином, є прийнятними, наприклад, для лікування доброякісної та злоякісної пухлинних хвороб, для лікування та профілактики нудоти та блювання, наприклад, як наслідок еметогенної хіміотерапії, для лікування болю, запалень та ревматичних та артритичних патологічних станів, у контролі запліднюючої здатності у чоловіків, для гормональної терапії, у гормоно-замісній терапії та для лікування та/або контролю жіночого суб- або безпліддя. При контролі запліднюючої здатності у чоловіків, сполуки даного винаходу приводять до зменшення сперматогенезу. Об'єднане застосування з андрогенами, наприклад, такими як тестостерон або похідні тестостерону, такі як, наприклад, складні ефіри тестостерону, вважається кращим. Похідні тестостерону у цьому випадку можуть застосовуватися, наприклад, шляхом ін'єкції, наприклад, шляхом внутрішньом'язової депо ін'єкції. Сполуки винаходу загальних формул (I, Ia та Ib) також можуть бути використані у жіночій гормональній терапії, наприклад, для лікування доброякісних гормонозалежних розладів, таких як ендометріоз, фіброма матки, міоми (маточні лейоміоми), гіперплазія ендометрію, дисменорея, та дисфункціональні маточні кровотечі (меноррагія, метроррагія), де прийнятно, у комбінації з іншими гормонами, такими як, наприклад, естрогени або/та прогестини. Особливо кращими вважаються комбінації антагоністів

LHRH рецептору винаходу та тканин-селективних часткових естрогенов агоністи, такі як raloxifene®.

Сполуки винаходу також можуть бути використані у гормоно-замісній терапії, наприклад, для лікування приливів.

Більш того, сполуки винаходу загальних формул (I, Ia та Ib) можуть бути використані для контролю запліднюваності у жінок, наприклад, шляхом виключення ендогенного гормонального циклу для контрольованого спричинення овуляції ("COS= контрольована стимуляція яєчників"), та для лікування стерильності у межах технологій штучної репродукції, таких як in-vitro запліднення ("IVF").

З іншого боку, нові сполуки винаходу загальних формул (I, Ia та Ib) є також прийнятними для жіночої контрацепції. Таким чином, антагоніст LHRH рецептору винаходу може застосовуватися у дні з 1 до 15 жіночого циклу разом з естрогеном, переважно з дуже низькими дозами естрогену. У дні з 16 до 21 циклу прийому, до комбінації естрогену та антагоністу LHRH рецептору додають прогестаген. Антагоніст LHRH рецептору винаходу може застосовуватися безперервно у всьому циклі. Можливо таким шляхом досягти зниження у дозі гормону і, таким чином, зниження побічних ефектів нефізіологічних рівнів гормонів. Крім того, можливо досягти корисних ефектів у жінки, що страждає від синдрому полікістозу яєчників та андрогено-залежних розладів, таких як акне, себорея та гірсутизм. Також очікується одержання покращеного контролю циклу у порівнянні з попередніми способами застосування.

Додаткові показання включають доброякісну гіперплазію простати (BPH), гонадний захист протягом хіміотерапії, розлади, пов'язані з розвитком у ранньому дитинстві, наприклад, такі як передчасне статеве дозрівання, лікування ВІЛ інфекцій або СНІДу та неврологічних або нейродегенеративних розладів, ARC (СНІД-зв'язаний комплекс), саркома Капоці (Kaposi), пухлини, які виникають у головному мозку та/або нервовій системі та/або оболонках мозку (порівн. WO 99/01764), деменцію та хворобу Альцгеймера.

Накінець, сполуки винаходу загальних формул (I, Ia та Ib), як показано вище, також можуть бути використані для лікування злоякісних гормонозалежних пухлинних хвороб, таких як передменопаузний рак молочної залози, рак простати, рак яєчників, рак матки, рак шийки матки та рак ендометрію, так як вони пригнічують ендогенні статеві стероїдні гормони, та, крім того, також підходять для лікування та профілактики нудоти та блювання, наприклад, що є результатом еметогенної хіміотерапії, або для лікування болю, запалень та ревматичних та артритичних патологічних станів.

Нові сполуки винаходу загальних формул (I, Ia та Ib), як показано вище, є прийнятними як GPCR ліганди, зокрема антагоністи LHRH рецептору або антагоністи рецепторів нейрокінінового сімейства, для лікування згаданих вище патологічних станів для застосування до ссавців та зокрема людей, але також для ветеринарних медичних цілей, наприклад, у домашніх та продуктивних тварин, але також і у диких тварин. Застосування можна проводити відомим способом, наприклад, перорально

або не-перорально, зокрема місцево, ректально, інтравагінально, назально або шляхом ін'єкцій або імплантації. Кращим вважається пероральне застосування.

Нові сполуки винаходу загальних формул (I, Ia та Ib) перетворюють у форму, яка може бути застосована та змішана, де прийнятно, з фармацевтично прийнятними носіями або розріджувачами. Прийнятні наповнювачі та носії описані, наприклад, у Ullman's Encyclopedia of Technical Chemistry, том 4, (1953), 1-39; Journal of Pharmaceutical Sciences, том 52 (1963), стор.918 та наступні; H. v. Czetsch-Lindenwald, "Hilfsstoffe für Pharmazie und angrenzende Gebiete"; Pharm. Ind. 2, 1961, стор.72 та наступні; Dr. H.P. Fiedler, "Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete", Cantor KG, Aulendorf in Württemberg, 1971.

Пероральне застосування може відбуватися, наприклад, у твердій формі, такій як таблетка, капсула, гелева капсула, покрита таблетка, гранули або порошок, а також у формі питного розчину. Нові сполуки винаходу загальних формул (I, Ia та Ib), як визначено вище, для перорального застосування можуть бути змішані з відомими та звичайно використовуваними, фізіологічно прийнятними наповнювачами та носіями, такими як, наприклад, гуміарабік, тальк, крохмаль, цукри, такі як, наприклад, манітол, метилцелюлоза, лактоза, желатин, поверхнево-активні агенти, стеарат магнію, циклодекстрини, водні або неводні носії, розріджувачі, дисперсанти, емульгатори, лібриканти, консерванти та ароматизатори (наприклад, ефірні масла). Сполуки винаходу також можуть бути дисперговані у композицію з мікрочастками, наприклад, наночастками.

Непероральне застосування може відбуватися, наприклад, шляхом внутрішньовенної, підшкірної, внутрішньом'язової ін'єкції стерильних розчинів або масляних розчинів, суспензій або емульсій, за допомогою імплантів або мазей, кремів або супозиторій. Застосування у вигляді лікарських форм з уповільненим вивільненням також можливе, якщо прийнятно. Імпланти можуть включати інертні матеріали, наприклад, такі як полімери, що біорозкладаються, або синтетичні силікони, такі як, наприклад, силіконова резина.

Внутрішньовагінальне застосування можливе, наприклад, за допомогою вагінальних кілець. Внутрішньоматочне застосування можливе, наприклад, за допомогою діафрагм або інших прийнятних внутрішньоматочних засобів. Трансдермальне застосування додатково забезпечується, зокрема за допомогою композиції, прийнятної для цілої шкіри, та/або прийнятних засобів, таких як, наприклад, пластри.

Як вже пояснено вище, нові сполуки винаходу загальних формул (I, Ia та Ib) також можуть бути змішані з іншими активними фармацевтичними інгредієнтами. Для цілей комбінаційної терапії можливо застосовувати окремі активні інгредієнти одночасно або окремо, зокрема або тим же шляхом (наприклад, перорально) або окремими шляхами (наприклад, перорально та у вигляді ін'єкції). Вони можуть бути та застосовуватися у однакових або різних кількостях у одиничній лікарській

формі. Також можливо використовувати певний режим дозування, коли це здається прийнятним. Також можливо цим способом змішати багато нових сполук винаходу загальних формул (I, Ia та Ib) одну з другою.

Доза може змінюватися у широкому інтервалі, в залежності від типу показання, або важкості розладу, способу застосування, віку, статі, маси тіла та чутливості пацієнта, якого лікують. Спеціаліст, кваліфікований у даній галузі, повинен визначити "фармакологічно ефективну кількість" комбінованої фармацевтичної композиції. Застосування може відбуватися однією дозою або множиною окремих доз.

Прийнятна одинична лікарська доза містить, наприклад, від 0,001мг до 100мг активного інгредієнту, тобто принаймні однієї сполуки винаходу загальних формул (I, Ia та Ib) та, де прийнятно, додатковий активний інгредієнт, на кг маси тіла пацієнта.

Відповідно, додатковий аспект даного винаходу включає фармацевтичні композиції, як описано вище, які містять одну або більше нових сполук винаходу загальних формул (I, Ia та Ib), як визначено вище, та, де прийнятно, фармацевтично прийнятні носії та/або наповнювачі. Кращі та особливо кращі фармацевтичні композиції являють собою ті, що включають принаймні одну з нових сполук винаходу загальних формул (I, Ia та Ib), показаних вище, як кращі та особливо кращі, зокрема принаймні одну зі сполук 1-77, специфічно зазначених вище, з дуже особливою перевагою для сполук 4, 7, 11, 12, 13, 14, 15, 30, 31, 34, 37, 45, 48, 52, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75 та 76 в такому контексті. У фармацевтичних композиціях даного винаходу можливо, окрім принаймні однієї сполуки загальних формул (I, Ia та Ib), як зазначено вище, також присутні інші активні інгредієнти, як детально вже показано вище.

У фармацевтичних композиціях винаходу, принаймні одна з нових сполук винаходу (I), як визначено вище, знаходиться у фармакологічно ефективній кількості, переважно у одиничній дозі, наприклад, такі як зазначена вище одинична лікарська доза, особливо та переважно у формі застосування, яка дає можливість перорального застосування.

Крім того, у додатковому аспекті даний винахід забезпечує сполуки загальних формул (I, Ia та Ib), як визначено вище, для застосування як лікарські засоби. Як вже пояснено вище, сполуки загальних формул (I, Ia та Ib) діють як GPCR ліганди, зокрема як антагоністи LHRH рецептору, і, таким чином, є особливо прийнятними для застосування як лікарські засоби. Сполуки винаходу загальних формул (I, Ia та Ib) для застосування як лікарські засоби переважно забезпечують для застосування для лікування або полегшення зазначених вище медичних показань або для контрацепції.

Краща тетрагідрокарбазольна сполука винаходу загальних формул (I, Ia та Ib), як визначено вище, для застосування як лікарські засоби у свою чергу являє собою сполуки, які згадані вище як кращі та ще кращі сполуки, особливо кращі сполу-

ки винаходу 1-77, специфічно зазначені, та, якщо вони ще не включені, сполуки винаходу, представлені у прикладах.

Стосовно фармацевтичних композицій, що включають сполуки винаходу загальних формул (I, Ia та Ib), та стосовно застосування сполук винаходу загальних формул (I, Ia та Ib) як лікарські засоби, може бути зроблене посилання до тих, що вже описані щодо застосування самих нових сполук винаходу загальних формул (I, Ia та Ib), по відношенню до можливих використань та застосувань.

У іншому аспекті, даний винахід також забезпечує використання принаймні однієї тетрагідрокарбазольної сполуки винаходу загальних формул (I, Ia та Ib), як визначено вище, для виробництва лікарського засобу для лікування GPCR-опосередкованих хвороб, де GPCR рецептор являє собою особливо LHRH рецептор, та сполуки винаходу переважно діють як антагоністи LHRH рецептору.

Відповідно, у додатковому аспекті, даний винахід забезпечує використання принаймні однієї сполуки винаходу загальних формул (I, Ia та Ib), як визначено вище, або відповідної фармацевтичної композиції, для виробництва лікарського засобу, який діє як антагоніст LHRH рецептору, переважно для лікування доброякісних та злоякісних пухлинних хвороб, для контролю запліднюючої здатності у чоловіків, для гормональної терапії, для гормоно-замісної терапії, для контрольованої стимуляції яєчників в умовах in-vitro запліднення (IVF), для лікування та/або контролю жіночої суб- та безплідності та для жіночої контрацепції. Гормональна терапія у цьому зв'язку включає, серед інших, лікування ендометріозу, маточних лейоміом, маточних фіброміом та доброякісної гіперплазії простати (BPH). Стосовно додаткових показань та пояснень показань, що відносяться до поточного аспекту даного винаходу, посилання може бути зроблене до твержень, зроблених вище стосовно першого аспекту даного винаходу, тобто до самих сполук винаходу загальних формул (I, Ia та Ib), та пояснень, представлених там.

Сполуки винаходу підходять не тільки для лікування або терапії зазначених патологічних станів, але однаково підходять для запобігання або профілактики, та полегшення (наприклад, шляхом пригнічення симптомів) цих патологічних станів або хвороб.

Даний винахід забезпечує у додатковому аспекті використання сполуки (I) винаходу для виробництва лікарського засобу для лікування доброякісних та злоякісних пухлинних хвороб, та для гормонального лікування. Кращі та особливо кращі сполуки винаходу для цього використання являють собою сполуки, які вже описані на початку як кращі та особливо кращі сполуки винаходу загальних формул (I, Ia та Ib) самі по собі, як визначено вище. Навіть ще кращі сполуки являють собою сполуки 1-77, які особливо зазначені у цьому описі вище.

Даний винахід також забезпечує спосіб виробництва лікарського засобу для лікування GPCR-опосередкованих патологічних станів, при чому цей спосіб характеризується використанням при-

наймні однієї сполуки винаходу загальних формул (I, Ia та Ib) або відповідної фармацевтичної композиції. Пояснення, представлені вище стосовно кращих та особливо кращих сполук винаходу, та стосовно специфічних патологічних станів, які можуть лікуватися, запобігатися або полегшуватися за допомогою фармацевтичної композиції, одержаної з використанням сполук винаходу, також повинні бути приведені для цього аспекту даного винаходу.

Крім того, даний винахід забезпечує спосіб для контролю чоловічої запліднюючої здатності або для жіночої контрацепції, який включає застосування кількості, ефективної для контролю чоловічої запліднюючої здатності або для жіночої контрацепції, принаймні однієї сполуки винаходу загальних формул (I, Ia та Ib), якщо прийнятно, у комбінації з додатковим активним інгредієнтом, до суб'єкта, переважно ссавця та особливо краще людини. Пояснення, представлені вище стосовно додаткових аспектів даного винаходу відносно кращих та особливо кращих сполук винаходу, та пояснення щодо дозування, застосування тощо, також застосовні у цьому розділі.

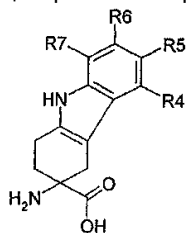
У додатковому аспекті, даний винахід відноситься до способу лікування GPCR-опосередкованих патологічних станів. Цей спосіб включає застосування принаймні однієї сполуки (I) винаходу, як визначено вище, у фармацевтично ефективній кількості до ссавця та зокрема до людини, у випадках, коли таке лікування необхідне. Як вже пояснено вище стосовно нових сполук (I) винаходу та фармацевтичних композицій винаходу, на експертні знання кваліфікованого спеціаліста покладається відповідальність за визначення фармацевтично ефективної кількості в залежності від специфічних вимог окремого випадку. Кращою формою застосування вважається пероральне застосування. Також забезпечується застосування однієї або більше сполук (I) винаходу у комбінації з принаймні одним додатковим активним інгредієнтом, як вже пояснено вище. Пояснення, представлені стосовно зазначених вище аспектів даного винаходу відносно кращих та особливо кращих сполук та відносно специфічних патологічних станів, які можуть лікуватися, полегшуватися або запобігатися, також застосовуються для способів лікування, зазначених тут. Особливо кращими сполуками для цього аспекту вважаються також сполуки 1-77.

Крім того, даний винахід також відноситься до способу інгібування GPCR-ів, зокрема LHRH рецептору або рецептору нейрокінінового сімейства, у пацієнта, який включає застосування фармацевтично ефективної кількості принаймні однієї сполуки загальних формул (I, Ia та Ib), як визначено вище, якщо прийнятно, у комбінації з додатковим активним інгредієнтом, як визначено вище, до пацієнта (ссавця та зокрема людини), який потребує такого лікування. Кращі та особливо кращі сполуки винаходу загальних формул (I, Ia та Ib) є знову ж таки ідентичними з кращими та особливо кращими сполуками, зазначеними вище відносно інших аспектів даного винаходу, особливо сполуки 1-77. Пояснення, представлені вище стосовно патологі-

чних станів, які можуть лікуватися застосуванням сполук винаходу, переважно через LHRH рецептор-антагоністичний ефект, також застосовують для способу лікування даного винаходу, описаного у цьому розділі.

Сполуки даного винаходу загальних формул (I, Ia та Ib), як визначено вище, можуть бути одержані, наприклад, наступним шляхом:

Спочатку, сполуки даного винаходу можуть бути синтезовані шляхом одержання показаної центральної тетрагідрокарбазольної структури



де ця необов'язково захищена тетрагідрокарбазольна структура вже містить замісники R4 - R7, якщо прийнятно, як прекурсори або у захищеній формі.

Центральна тетрагідрокарбазольна структура може бути одержана, наприклад, шляхом індольного синтезу Фішера, відомого *per se*. Для цієї мети, прийнятно заміщену циклогексанонову похідну, яку забезпечують, якщо прийнятно, із захисними групами, конденсують з певною бажаною фенілгідразиновою похідною, яка є також прийнятно заміщеною, та, якщо прийнятно, забезпеченою захисними групами (наприклад, як описано Britten & Lockwood, J. Chem. Soc. Perkin Tram. / 1974, 1824 або Макі та іншими, Chem. Pharm. Bull. 1973, 21, 240). Циклогексанонову структуру заміщують у 4,4' положенні за допомогою радикалів -COOH та -NH₂ або, якщо прийнятно, за допомогою їх (захиснених) прекурсорів. Фенілгідразиновою структуру заміщують, якщо прийнятно, за допомогою радикалів R⁴-

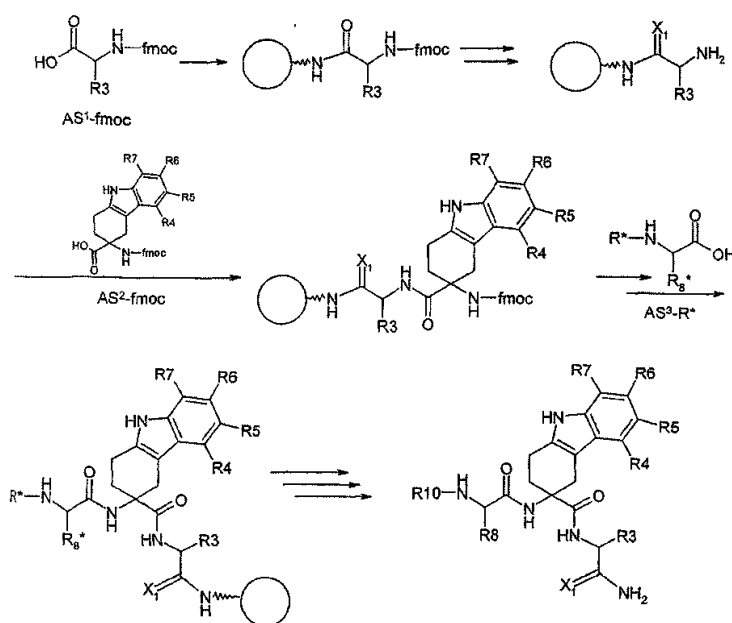
R⁷. Фенілгідразинові похідні, які не є комерційно доступними, можуть бути одержані за способами, відомими спеціалісту, кваліфікованому у даній галузі. Позиційні ізомери, що приводять, якщо прийнятно, до конденсації циклогексанонової похідної та фенілгідразинової похідної, можуть бути розділені за допомогою хроматографічних способів, таких як, наприклад, HPLC.

Радикали R₁₀R₉NCHR₈CX₃NH- та R₁R₂NCX₁CHR₃NHCX₂- в принципі можуть бути введені та модифіковані різними шляхами, в залежності від їх природи, за допомогою способів, відомих спеціалісту, кваліфікованому у даній галузі, як описано, наприклад, у WO 03/051837 за допомогою прикладів та загальних пояснень.

Інший спосіб синтезу сполук даного винаходу загальних формул (I, Ia та Ib) являє собою наступний:

Спочатку основну трипептидну структуру одержують шляхом сполучення трьох прийнятних аміно-кислот, першої аміно-кислоти AA¹, що включає радикал R₃ як бічний ланцюг та третьої амінокислоти AA³, що включає радикал R₈ або прекурсор радикалу R₈ як бічний ланцюг, у той час як "середня" аміно-кислота AA² являє собою 3-аміно-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-3-карбонову кислоту (скорочено The). Основна Thc структура може бути відповідно заміщена в залежності від моделі заміщення бажаної сполуки винаходу, яку отримують, за допомогою радикалів R₄ - R₇, якщо прийнятно, у формі їх прекурсорів або у захищеній формі. Пептидне сполучення може бути проведене за допомогою способів, відомих спеціалісту, кваліфікованому у даній галузі, наприклад, у твердій або рідкій фазі. Далі можуть бути виконані модифікації моделі заміщення, такі як "зняття захисту" з певних радикалів.

Наступна схема ілюструє сполучення амінокислот, наприклад, на твердій фазі:



де R* являє собою -CO-O-бензил (тобто Z) або будь-яку захисну групу, наприклад, Fmoc, де R8* являє собою або -C₁-C₆-алкіларил або -C₁-C₆-алкілгетероарил, де арильна або гетероарильна група заміщена за допомогою до трьох, переважно однієї, OH групи, або R8* може також - відповідно до визначень, наведених для R8 - приймати значення R3. Цей спосіб детально проілюстрований нижче для прикладу твердо-фазного та рідино-фазного синтезів та для специфічних прикладів 1-77.

Загальні способи синтезу сполук даного винаходу загальних формул (I, Ia та Ib)

Сполуки даного винаходу формул (I, Ia та Ib) синтезують або за допомогою звичайного синтезу у розчині або інакше повністю або частково на твердій фазі.

Спосіб 1A Твердо-фазний синтез LHRN пептидоміметиків

Специфічні синтези сполук, деталізовані у прикладах, відбуваються на твердій фазі, використовуючи напівавтоматичний SP 650 синтезатор (від Labortec). Стандартна програма показана у Таблиці, представленій нижче:

Таблиця 1

Програма для SP 650 синтезатору (від Labortec)

Стадія	Функція	Розчинник /реагент	Час у хвил.	Повторення
1	промивання	DMF	2	2
2	видалення	20% піперидин+1% DBU	5	3
3	промивання	DMF	2	2
4	промивання	2-пропанол	2	1
5	промивання	DMF	2	2
6	промивання	2-пропанол	2	1
7	промивання	DMF	2	2
8	ЗУПИНКА			
9	додавання	Fmoc-AA+HOBt+DIC		
10	пропуск			
11	сполучення		120-300	
12	промивання	DMF	2	
13	промивання	2-пропанол	2	
14	промивання	DMF	2	
15	промивання	2-пропанол	2	
16	промивання	DMF	2	
17	промивання	2-пропанол	2	
18	КІНЕЦЬ			

Видалення Fmoc захисної групи відбувається у цьому випадку за допомогою 20% піперидину та 1% DBU у DMF впродовж 5 хвилин. Процедуру проводять взагалом три рази протягом 5 хвилин кожного разу.

DMF та 2-пропанол використовують як промивні розчини.

Сполучення першої Fmoc-аміно-кислоти відбувається за допомогою HOBt та DIC у DCM та DMF (об'єм/об'єм=1:1).

Сполучення додаткових Fmoc-аміно-кислот виконують за допомогою HATU та HOAt (0,5M розчин у DMF) у присутності DIPEA.

Спосіб 1Aa Сполучення першої аміно-кислоти AA¹ (синтез Fmoc-AA¹-полімеру)

Попередньо обробляють 1ммоль Fmoc-полімеру [Fmoc-2,4-диметокси-4'-(карбоксиметилокси)-бензгідріламін, прикріплений до амінометил-заміщеного полістиролового полімеру (200-400меш; 0,55ммоль/г) відповідно до програми синтезатору, видаляють Fmoc захисну групу, додають 1ммоль Fmoc-аміно-кислоти AA¹ (Fmoc-NH-CH(R)³-COOH), 2ммоль HOBt у DCM та DMF (об'єм/об'єм=1:1) та 3ммоль DIC, струшують

при RT впродовж 3 годин та потім промивають відповідно до програми.

Спосіб 1Ab Сполучення другої аміно-кислоти AA² (синтез Fmoc-AA²-AA¹-полімеру)

Попередньо обробляють 1ммоль Fmoc-AA¹-полімеру відповідно до програми, додають 2ммоль Fmoc-аміно-кислоти AA² (Fmoc-Thc-OH), 2ммоль HATU, 2ммоль HOAt (0,5M розчин у DMF) та 5ммоль DIPEA та струшують при RT впродовж 4-6 годин. Протягом реакції перевіряють pH та доводять до pH8-9 шляхом додавання DIPEA. Після того, як сполучення закінчене, проводять стадії промивання відповідно до програми.

Спосіб 1Ac Сполучення третьої аміно-кислоти AA³ (синтез Z-AA³-AA²-AA¹-полімеру)

Попередньо обробляють 1ммоль Fmoc-AA²-AA¹-полімеру відповідно до програми, додають 2ммоль Z-аміно кислоти Z-AA³ (бензил-O-CO-NH-CH(R)⁸-COOH), 2ммоль HATU, 2ммоль HOAt (0,5M розчин у DMF) та 5ммоль DIPEA та струшують при RT впродовж 4-6 годин. Протягом реакції перевіряють pH та доводять до pH8-9 шляхом додавання DIPEA. Після того, як сполучення закінчене, проводять стадії промивання відповідно до програми.

Спосіб 1Ad Сполучення третьої аміно-кислоти AA³ (синтез Fmoc-AA³-AA²-AA¹-полімеру)

Попередньо обробляють 1ммоль Fmoc-AA²-AA¹-полімеру відповідно до програми, додають 2ммоль Fmoc-аміно-кислоту AA³ (Fmoc-NH-CHR⁸-COOH), 2ммоль HATU, 2ммоль HOAt (0,5M розчин у DMF) та 5ммоль DIPEA та струшують при RT впродовж 4-6 годин. Протягом реакції перевіряють pH та доводять до pH8-9 шляхом додавання DIPEA. Після того, як сполучення закінчене, проводять стадії промивання відповідно до програми.

Спосіб 1Ae Модифікація Fmoc-AA³-AA²-AA¹-полімеру: введення кінцевого Z залишку (реакція з Z-Cl)

Попередньо обробляють 1ммоль Fmoc-AA³-AA²-AA¹-полімеру відповідно до програми, струшують 2ммоль Z-хлориду, 4ммоль DIPEA та каталітичні кількості DMAP впродовж 3 годин та потім проводять стадії промивання відповідно до програми.

Спосіб 1Af Введення кінцевого залишку R10, де R10 являє собою -CO-R11, - реакція з R11-COOH

Попередньо обробляють 1ммоль Fmoc-AA³-AA²-AA¹-полімеру відповідно до програми, струшують 3ммоль карбонової кислоти R11-COOH, 3ммоль HOBt та 4ммоль DIC впродовж 3 годин та потім проводять стадії промивання відповідно до програми.

Спосіб 1Ag Введення кінцевого залишку R10, де R10 являє собою -CO-OR11, та, якщо прийнятно, модифікування R8* до R8 - реакція з R-OSu

Попередньо обробляють 1ммоль Fmoc-AA³-AA²-AA¹-полімеру відповідно до програми, струшують 3ммоль R-OSu, 5ммоль DIPEA та каталітичні кількості DMAP впродовж 3 годин та потім промивають відповідно до програми. Якщо R8* має вільну OH групу, то перетворення цієї OH групи до -O-CO-O-R13 можливе, у випадку якого R11 та R13 являють собою однакові радикали.

Спосіб 1Ah Введення кінцевого радикалу R10, де R10 являє собою -R11, - реакція з R10-йодидом (R10-I)

Попередньо обробляють 1ммоль Fmoc-AA³-AA²-AA¹-полімеру відповідно до програми, струшують 1ммоль R10-I, 3ммоль бікарбонату натрію впродовж 3 годин та потім промивають відповідно до програми.

Спосіб 1Ba Введення залишку фосфорної кислоти на OH групу hTyr, наприклад, у боковому ланцюзі R8*

Промивають 1ммоль R10-AA³-AA²-AA¹-полімеру 2х за допомогою DCM, суспендують у DCM, додають 2ммоль фосфорної кислоти біс(диметиламід) хлориду, 2ммоль DMAP та 3ммоль DBU або DIPEA та струшують при RT впродовж 4-6 годин, та потім промивають відповідно до програми.

Спосіб 1Bb Введення Fmoc-Tyr-(PO(OBzl)-OH)-OH

Попередньо обробляють 1ммоль Fmoc-AA²-AA¹-полімеру відповідно до програми, додають 2ммоль Fmoc-Tyr(PO(OBzl)-OH)-OH, 2ммоль HATU, 2ммоль HOAt (0,5M розчин у DMF) та 5ммоль DIPEA та струшують при RT впродовж 3

годин. Протягом реакції перевіряють pH та доводять до pH8-9 шляхом додавання DIPEA. Після того, як сполучення закінчене, проводять стадії промивання відповідно до програми.

Спосіб 2 Твердо-фазний синтез тіоамідів

Синтез оснований на способі, наприклад, H. Takuta та інших J. Org. Chem. 1989, 54, 4812 та Majer та інших Biochem & Biophys Res. Commun. 1988, 150, 1017.

Перше сполучення проводять за способом 1Aa.

Перетворення карбоксаміду до тіоаміду відбувається з реагентом Лоусона (Lawesson's reagent) наступним шляхом: перемішують 1ммоль Fmoc-AA-полімеру та 2-4ммоль реагенту Лоусона у 20мл сухого толуолу при температурі бані 90-100°C впродовж 7 годин, полімер відфільтровують з водяним насосом та промивають на колонці 5х поперемінно за допомогою DCM та гарячого MeOH.

Наступне прикріплення другої та третьої аміно-кислот проводять за способами 1Ab-g та 1B.

Спосіб 3A Вилучення карбоксамідів з полімеру Пептид-полімер сушать у вакуумі при макс. 40°C перед вилученням. Зазвичай, готують 10-15мл розчину для вилучення на грам пептиду.

1ммоль пептид-полімеру для цієї мети перемішують у суміші 0,5мл води та 15мл TFA при температурі бані 40°C впродовж 2 годин. Полімер відфільтровують з водяним насосом та промивають за допомогою невеликої кількості TFA, та отриманий TFA розчин концентрують у вакуумі, що створюється мембранним насосом.

Маслянистий сирий продукт очищують за допомогою препаративної HPLC – дивись спосіб 4.

Спосіб 3B Вилучення тіоамідів з полімеру

Пептид-полімер сушать у вакуумі при макс. 40°C перед вилученням. Зазвичай, готують 10-15мл розчину для розщеплення на грам пептиду.

Додавання EDT як поглиначи необхідне при вилученні тіоамідів.

1ммоль пептид-полімеру перемішують у суміші 0,5мл води/0,5мл EDT/15мл TFA при температурі бані 40-50°C впродовж 2-3 годин. Полімер відфільтровують з водяним насосом та промивають за допомогою невеликої кількості TFA, та отриманий TFA розчин концентрують у вакуумі, що створюється мембранним насосом. Сирий продукт очищують за допомогою препаративної HPLC - дивись спосіб 4.

Спосіб 3C Вилучення карбоксаміду з полімеру та одночасний гідроліз фосфорної кислоти біс(диметиламід) залишку

Аналогічно до способу 3A.

Для повного гідролізу, після часу реакції 2 години додають додатковий 1мл води та перемішування продовжують при 40°C впродовж 60 хвилин. Потім полімер відфільтровують з водяним насосом та промивають за допомогою невеликої кількості TFA, та на кінець TFA розчин концентрують у вакуумі, що створюється мембранним насосом. Сирий продукт очищують за допомогою препаративної HPLC - дивись спосіб 4.

Спосіб 3D Вилучення тіоаміду з полімеру та одночасний гідроліз фосфорної кислоти біс(диметиламід) залишку

Аналогічно до способу 3В.

Для повного гідролізу, після часу реакції 2-3 години додають додатковий 1мл води та перемішування продовжують при 40°C впродовж 60 хвилин. Потім полімер відфільтровують з водяним насосом та промивають за допомогою невеликої кількості TFA, та на кінець TFA розчин концентрують у вакуумі, що створюється мембранним насосом. Сирий продукт очищують за допомогою препаративної HPLC - дивись спосіб 4.

Спосіб 4 Очищення сирих продуктів за допомогою напівпрепаративної HPLC

Аналітична та напівпрепаративна HPLC системи для Shimadzu; колонка 250-50, LiChrospher® 100, RP18 (12мкм) від Merck; швидкість потоку 60мл/хвил.

Елюенти: А=970мл води +30мл ACN+1мл TFA

В=300мл води +700мл ACN+1мл TFA

УФ детектор при 220нм.

Всі продукти виділяють шляхом градієнтного елювання.

Сирі продукти розчиняють у елюенті В (DMF додають для продуктів з низькою розчинністю) та очищують частинами на колонці (наприклад, розчиняють 500мг сирого продукту у 15мл елюенту В та відділяють однією частиною). Умови розділення у цьому випадку залежать від пептидної послідовності та природи та кількості забруднюючих домішок та встановлюють експериментально завчасно на аналітичній колонці. Типовий градієнт являє собою: 60% В - 100% В за 30 хвилин.

Якщо сирі продукти являють собою суміші діастереомерів, їх розділяють за цим способом.

Відділені фракції перевіряють за допомогою аналітичної HPLC. ACM та TFA видаляють на роторному випаровувачі, та водний концентрат, що залишився, ліофілізують.

Спосіб 5 Рідко-фазний синтез бензил {(S)-1-[(R)-6,8-дихлор-3-((S)-2-метил-1-тіокарбамоїлбутилкарбамоїл)-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-карбазол-3-іл-карбамоїл]-2-метилбутил}карбамату (7)

Спосіб 5А Синтез трет-бутил ((S)-1-карбамоїл-2-метилбутил)карбамату (Вос-Ile-NH₂)

10ммоль (S)-H-Ile-NH₂ гідрохлориду перемішують з 20ммоль водного розчину карбонату натрію. Розчин 11ммоль Вос₂O у діоксані повільно додають краплями до водного розчину при RT, та реакційну суміш перемішують при RT протягом ще 60хвил.. Осаджений сирий продукт далі відфільтровують за допомогою водного насоса, суспендують у воді та доводять до кислого рН шляхом додавання краплями 20% сильної соляної кислоти. Сирий продукт знову відфільтровують за допомогою водного насоса, промивають водою та сушать над P₄O₁₀ у вакуумі при 50°C.

Вихід 85%, темп.плавл. 167°C (лит. 166°C)

Спосіб-5В Синтез трет-бутил ((S)-2-метил-1-тіокарбамоїлбутил)-карбамату (Вос-Ile тіоамід)

Синтез оснований на способі, наприклад, Н. Takuta та інших J. Org. Chem, 1989, 54, 4812 та Majer та інших Biochem & Biophys Res Commun 1988,150,1017.

10ммоль (S)-Вос-Ile-NH₂ суспендують у 50мл THF, додають 6ммоль реагенту Лоусона, та суміш

перемішують при RT впродовж 20 годин. Суспензія стає прозорим розчином. На кінець розчин реакційної суміші концентрують у вакуумі, що створюється мембранним насосом.

Сирий продукт очищують за допомогою колонкової хроматографії (DCM+етилацетат=9:1)

Вихід 88,9%, темп.плавл. 131°C (лит. 132°C)

Спосіб 5С Синтез (S)-2-аміно-3-метилпентанаміду (H-Ile тіоамід)

10ммоль (S)-Вос-Ile тіоаміду перемішують у 40мл DCM та 10мл TFA при RT впродовж 4 годин. На кінець, розчин реакційної суміші концентрують у вакуумі, що створюється мембранним насосом, та отриманий залишок змішують з 50мл води, доводять до рН 8 за допомогою конц. розчину амонію та вкінці екстрагують 5х за допомогою етилацетату. Об'єднані органічні екстракти промивають насиченим розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом натрію та фільтрують, та фільтрат концентрують у вакуумі, що створюється мембранним насосом.

Вихід 87,5% (жовта тверда речовина)

Спосіб 5D Синтез (R/S)-3-((S)-2-бензоїлоксикарбоніламіно-3-метилпентаноїламіно)-6,8-дихлор-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-карбазол-3-карбонової кислоти (Z-(S)-Ile-(R/S)-(6,8-Cl)-Thc-OH)

10ммоль (R/S)-H-(6,8-Cl)-Thc, 12ммоль (S)-Z-Ile-OSu, 30ммоль DIPEA та кількість DMAP як на кінці шпателью поміщають у 50мл DMF та перемішують при температурі бані 80°C впродовж 4 годин. Далі реакційну суміш концентрують у вакуумі, що створюється мембранним насосом, та залишок змішують з водою, підкислюють розбавленою соляною кислотою та екстрагують етилацетатом. Далі органічну фазу промивають насиченим розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом натрію та відфільтровують, та фільтрат концентрують у вакуумі, що створюється мембранним насосом. Вихід 11,9г діастеремерної суміші (1:1 суміш).

Спосіб 5Е Синтез бензил {(S)-1-[(R)-6,8-дихлор-3-((S)-2-метил-1-тіокарбамоїл-бутилкарбамоїл)-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-карбазол-3-іл-карбамоїл]-2-метилбутил}карбамату (7) ((S)-Z-Ile-(R)-(6,8-Cl)-Thc-(S)-Ile тіоамід)

3ммоль Z-Ile-(R/S)-(6,8-Cl)-Thc-OH, 3ммоль H-(S)-Ile тіоаміду, 3ммоль HATU та 15ммоль DIPEA нагрівають у 5мл DMF у мікрохвильовій печі при макс. 100°C та макс. 150Вт протягом 3 хвилин. Розчин реакційної суміші розбавляють елюентом В та розділяють на 2 частини на препаративній HPLC колонці (дивись спосіб 4).

Вихід діастереомеру 1=19% HPLC чистоти 98,5% (сполука 7)

Вихід діастереомеру 2=17,7% HPLC чистоти 95%

Спосіб 6 Приклад синтезу С-кінцевих заміщених амідів у розчині (S)-2-[[[(R/S)-3-((S)-2-бензілоксикарбоніламіно-3-метилпентаноїламіно)-6,8-дихлор-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-карбазол-3-карбоніл]аміно]-3-метилпентанової кислоти ((S)-Z-Ile-(R/S)-(6,8-Cl)-Thc-(S)-Ile-OH)+R1-NH-R2

1ммоль (S)-Z-Ile-(R/S)-(6,8-Cl)-Thc-(S)-Ile-OH (*) суспендують у 5мл DMF, та додають 1,1ммоль

R1-NH-R2, 1,2ммоль PyBOP та 3ммоль NMM, та суміш перемішують при R.T впродовж 16 годин. Реакційну суміш концентрують у вакуумі, що створюється мембранним насосом, та очищують препаративною HPLC (дивись спосіб 4). Одержаний при цьому продукт являє собою (S)-Z-Ile-(R/S)-(6,8-C)-Thc-(S)-Ile-NR1R2.

(*) Синтез (S)-Z-Ile-(R/S)-(6,8-Cl)-Thc-(S)-Ile-OH може бути виконаний на твердій фазі за допомогою 2-хлортритил хлорид-полімеру (1,37ммоль/г - Alexis Biochemicals 120-002-0000). Перше приєднання проводять у DCM у присутності DIPEA, та друге та третє приєднання виконують аналогічно до 1Ab+1Ac-1Ag. Вилучення проводять як у способі 3A, та очищення як у способі 4.

Спосіб 7 Реакція реагенту Лоусона з R10-AA³-AA²-AA¹-NH₂ Альтернативний спосіб для тіанування послідовностей за допомогою C-кінцевої амідної функціональної групи, де AA² являє собою Thc-стандартний блок

1ммоль R10-AA³-AA²-AA¹-NH₂ розчиняють у 40мл сухого толуолу, 1ммоль реагенту Лоусона додають при RT, суспензію перемішують при температурі бані 80°C протягом 3-4 годин, та реакційну суміш концентрують у вакуумі, що створюється

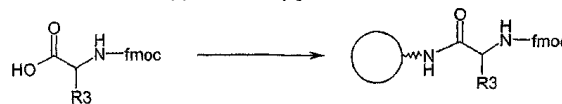
мембранним насосом. Залишок фракціонують препаративною HPLC аналогічно до способу 4.

Спосіб 8 Одержання алкіл-арілових ефірів за допомогою реакції Мітсунобу

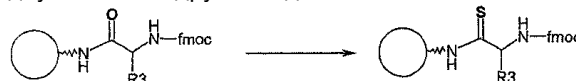
Алкіл-арілові ефіри одержують з відповідних OH сполук з додаванням PPh₃ та DEAD (Mitsunobu та інші, J. Am. Chem. Soc. 1972, 94, 679).

Загальний спосіб одержання сполук винаходу ще раз узагальнений нижче, показуючи відповідні стадії та способи процесу:

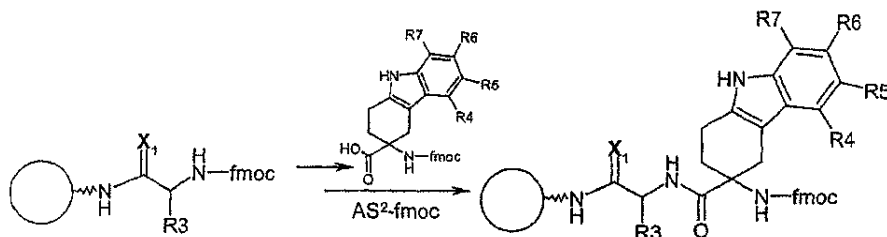
а) спочатку Fmoc-захищену AA¹ приєднують за способом 1Aa до полімеру



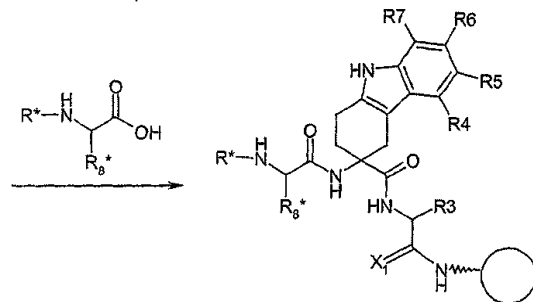
б) якщо прийнятно, перетворення у тіоамід відбувається на другій стадії за способом 2



с) Продукт, одержаний у стадії а або б, після зняття захисної групи, вводять у реакцію із захищеною аміно-кислотою 2, прийнятно заміщеною The похідною, за способом 1Ab:

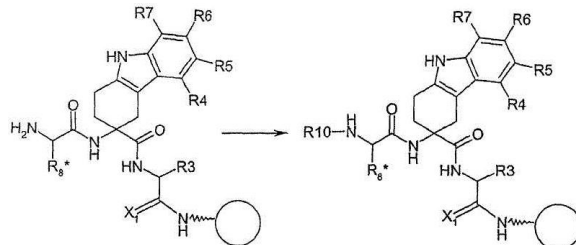


д) Далі продукт, одержаний у стадії с, після зняття захисної групи, вводять у реакцію із третьою захищеною AA:



де R*=Z=-CO-O-бензил (у способі 1Ac) або R*=Fmoc (у способі 1Ad), та R8* являє собою -C₁-C₆-алкіл-арил або -C₁-C₆-алкіл-гетероарил, де арильна або гетероарильна група заміщена за допомогою до трьох, переважно за допомогою однієї OH групи, або R8* може також - у відповідності з визначеннями, даними для R8 - приймати значення R3.

е) Якщо R*=Fmoc, з продукту, одержаного у стадії d, спочатку знімають захист та кінцеву вільну аміно-групу далі вводять у реакцію для того, щоб ввести радикал R10:



В залежності від природи R10, використовують різні способи:

(i) спосіб 1Af для R10=-CO-R11; реакція з R11-COOH

(ii) спосіб 1Ag для R10=-CO-OR11; реакція з R11-OSu; у цьому випадку також можливо, якщо R8* має вільну OH групу, то ця OH група може бути перетворена у -OCO-O-R13, у випадку чого R11 та R13 являють собою однакові радикали

(iii) спосіб 1Ah для R10=-R11; реакція з R10-йодидом (R10-I)

ф) У необов'язковій стадії f, можливо, якщо прийнятно, також перетворити R8* у R8, наприклад, за допомогою:

(i) введення радикалу фосфорної кислоти у R8 шляхом перетворення OH групи як у стадії способу 1Ba; або

(ii) введення -CO-O-бензильного радикалу (Z) у R8 шляхом перетворення OH групи як у стадії способу 1Ae;

г) Цей трипептид далі вилучають з полімеру за допомогою одного зі способів 3А, 3В, 3С або 3D, та очищують за способом 4.

h) Якщо також необхідні і додаткові модифікації R8 або R11, вони можуть відбуватися шляхом, таким як, наприклад, введення алкілових ефірів з відповідних ОН сполук як у стадії способу 8.

Сполуки даного винаходу, зазначені у Прикладах 1-5 та 16-77 одержують як детально показано нижче за способами 1-8, як визначено вище. Аналітичне характеризування сполук даного винаходу проводять за допомогою ¹H-ЯМР спектроскопії та/або мас-спектрометрії.

Використані хімічні реагенти та розчинники одержують комерційно у звичайних постачальників (Acros, Avocado, Aldrich, Bachem, Fluka, Lancaster, Maybridge, Merck, Sigma, TCI тощо) або синтезу-

ють за способами, відомими кваліфікованому спеціалісту. Для прикладів втілень, показаних нижче, хіральні стандартні блоки зазвичай використовують у енантімерно чистій формі. У випадку тетрагідрокарбазольного прекурсор, використовують рацемічні стандартні блоки. Кінцеві продукти очищують за допомогою напівпрепаративної HPLC та характеризують у формі чистих діастереомерів. Сполуки даного винаходу загальних формул (I, Ia та Ib), особливо сполуки 1-77, названі, використовуючи AutoNom 2000 програмне забезпечення (ISIS™/Draw 2,5; MDL).

Винахід може бути пояснений детально за допомогою наступних прикладів, однак, не обмежується цими прикладами.

Перелік використаних аббревіатур:

DBU	1,8-діазабцикло[5,4,0]ундец-7-ен
HOBT	1-гідроксибензотриазол
Fmoc	9-флуоренілметоксикарбоніл
Boe	трет-бутилоксикарбоніл
Z	бензилоксикарбоніл
Z-Cl	бензилоксикарбоніл хлорид
Boc ₂ O	ди-трет-бутил дикарбонат
Bzl	бензил
AA	аміно-кислота
EDT	1,2-етандітіол
DEAD	діетил азодикарбоксилат
DIC	N,N'-діізопропілкарбодіімід
DCC	N,N'-дицикл огексилкарбо діімі д
HATU	N,N,N',N'-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-іл)уроніум гексафторфосфат
HOAt	1-гідрокси-7-азабензотриазол
PyBop	(бензотіазол-1-ілокси)трипіролідинофосфоніум гексафторфосфат
OSu	N-гідроксисукцинімідил
DIPEA	діізопропілетиламін
DMAP	N,N'-диметиламінопіридин
DBU	1,8-діазабцикло[5,4,0]ундец-7-ен
NMM	N-метилморфолін
TFA	трифтороцтова кислота
DCM	дихлорметан
DMF	N,N'-диметилформамід
DMA	N,N'-диметилацетамід
ACN	ацетонітрил
THF	тетрагідрофуран
Me	метил
MeOH	метанол
Реагент Лоусона	2,4-біс(4-метоксифеніл)-1,3-дитіа-2,4-дифосфетан 2,4-дисульфід
The	3-аміно-2,3,4,9-тетрагідро-1-Н-карбазол-3-карбонова кислота
Ala	аланін(іл)
Val	валін(іл)
Ile	ізолейцин(іл)
Leu	лейцин(іл)
Gln	глутамін(іл)
Asn	аспарагін(іл).
Tyr	тирозин(іл)
hTyr	гомо-тирозин(іл)
Arg	аргінін(іл)
Lys	лізин(іл)
RT	кімнатна температура
темп.плавл.	температура плавлення
мл	мілілітр
хвил.	хвилина
год.	година
ELISA	фермент-зв'язаний імуносорбентний аналіз

HEPES	N-(2-гідроксиетил)піперазин-N'-2-етансульфонова кислота
DMEM	середовище Ігла в модифікації Дюльбекко
RIA	радіо-імуно-аналіз
LHRH	вивільнюючий лютеїнізуючий гормон
LH	лютеїнізуючий гормон
NK1	нейрокінін 1
NK2	нейрокінін 2

Приклади

I. Синтез сполук винаходу

Приклад 1:

4-Хлорбензил {(S)-1-[(R)-3-((S)-1-карбамоїл-2-метилпропілкарбамоїл)-6,8-дихлор-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-карбазол-3-ілкарбамоїл]-2-метилпропіл}карбамат (1)

0,275г сполуки 1 одержують, виходячи з 3ммоль полімеру, Fmoc-Val-OH (AA¹ та AA³), Fmoc-(6,8-дихлор)-Thc-OH (AA²) та 4-хлорбензил 2,5-діоксопіролідін-1-іл карбонату, використовуючи загальні способи 1Аа, b, d, g, 3А та 4.

Вихід: 0,275г (14,44% від теоретичного)

¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 300K, 500МГц):

δ=11,33 (s, 1H); 7,40-7,02 (m, 10H); 4,94 (d, 1H); 4,75 (d, 1H); 4,15 (dd, 1H); 3,87 (dd, 1H); 3,02 (d, 1H); 2,87 (d, 1H); 2,82-2,68 (m, 2H); 2,12 (m, 1H); 1,95 (m, 1H); 1,87 (m, 1H); 0,88-0,72 (m, 12H) ppm

ESI-MS: знайдено: 664,1 (M+H⁺)/розраховано: 663г/моль

Приклад 2:

4-Хлорбензил {(S)-1-[(R)-3-((S)-1-карбамоїл-2-метилпропілкарбамоїл)-6,8-дихлор-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-карбазол-3-ілкарбамоїл]-2-метилбутил}карбамат (2)

0,190г сполуки 2 одержують, виходячи з 2,5ммоль полімеру, Fmoc-Val-OH (AA¹), Fmoc-Ile-OH (AA³), Fmoc-(6,8-дихлор)-Thc-OH (AA²) та 4-хлорбензил 2,5-діоксопіролідін-1-іл карбонату, використовуючи загальні способи 1Аа, b, d, g, 3А та 4.

Вихід: 0,190г (10,64% від теоретичного).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 300K, 500МГц):

δ=11,33 (s, 1H); 7,38-7,03 (m, 9H); 4,94 (d, 1H); 4,7 (d, 1H); 4,15 (dd, 1H); 3,87 (dd, 1H); 2,98 (d, 1H); 2,88 (d, 1H); 2,78-2,55 (m, 3H); 2,1 (m, 1H); 1,95 (m, 1H); 1,62 (m, 1H); 1,33 (m, 1H); 1,03 (m, 1H); 0,75 (m, 12H) ppm

ESI-MS: знайдено: 678,2 (M+H⁺)/розраховано: 677г/моль

Приклад 3:

4-Хлорбензил {(S)-1-[(R)-3-((S)-карбамоїл-2-метилбутилкарбамоїл)-6,8-дихлор-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-карбазол-3-ілкарбамоїл]-2-метилбутил}карбамат (3)

0,155г сполуки 3 одержують, виходячи з 2,5ммоль полімеру, Fmoc-Ile-OH (AA¹ та AA³), Fmoc-(6,8-дихлор)-Thc-OH (AA²) та 4-хлорбензил 2,5-діоксопіролідін-1-іл карбонату, використовуючи загальні способи 1Аа, b, d, g, 3А та 4.

Вихід: 0,155г (8,85% від теоретичного)

¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 300K, 500МГц):

δ=11,35 (s, 1H, індольний NH); 7,4-7,03 (3m, 4H, 3H, 3H); 4,96, 4,7 (2d, 2H, C₅H₆-CH₂); 4,18 (dd, 1H); 3,89 (dd, 1H); 2,98, 2,88 (2d, 2H, CH₂); 2,77, 2,71, 2,62, 2,12 (4m, 4H, CH₂-CH₂); 1,82 (m, 1H); 1,64 (m, 1H); 1,45-1,3 (m, 2H); 1,05 (m, 2H); 0,84 (d,

3H, CH₃); 0,82 (d, 3H, CH₃); 0,79 (t, 3H, CH₃); 0,73 (t, 3H, CH₃) ppm

ESI-MS: знайдено: 692,2 (M+H⁺)/розраховано: 691г/моль

Приклад 4:

(R)-6,8-Дихлор-3-((S)-2-[2-(2-фторфеніл)ацетиламіно]-3-метилпентаноїламіно]-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-карбазол-3-карбонової кислоти ((S)-1-карбамоїл-2-метилбутил)-амід (4)

0,995г сполуки 4 одержують, виходячи з 7,0ммоль полімеру, Fmoc-Ile-OH (AA¹ та AA³), Fmoc-(6,8-дихлор)-Thc-OH (AA²) та 2-фторфенілоцтової кислоти, використовуючи загальні способи 1Аа, b, d, f, 3А та 4.

Вихід: 0,995г (19,64% від теоретичного)

¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 300K, 600МГц):

δ=11,35 (s, 1H, індольний NH); 8,12 (s, 1H); 7,82 (d, 1H); 7,40 (s, 1H); 7,29-7,23 (m, 2H); 7,20-7,13 (m, 3H); 7,12-7,06 (m, 3H); 4,12 (m, 2H); 3,47, 3,21 (2d, 2H, CH₂); 2,99, 2,94 (2d, 2H, CH₂); 2,79, 2,68 (2m, 2H, CH₂); 2,59 (m, 1H); 2,12 (m, 1H); 1,62 (m, 2H); 1,33 (m, 2H); 1,01 (m, 2H); 0,80-0,71 (4m, 12H, 4 CH₃) ppm

ESI-MS: знайдено: 660,3 (M+H⁺)/розраховано: 659,251г/моль

Приклад 5:

(R)-6,8-Дихлор-3-((S)-2-[3-(2-фторфеніл)ацетиламіно]-3-метилпентаноїламіно]-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-карбазол-3-карбонової кислоти ((S)-1-карбамоїл-2-метилбутил)-амід (5)

0,185г сполуки 5 одержують, виходячи з 3,0ммоль полімеру, Fmoc-Ile-OH (AA¹ та AA³), Fmoc-(6,8-дихлор)-Thc-OH (AA²) та 3-фторфенілоцтової кислоти, використовуючи загальні способи 1Аа, b, d, f, 3А та 4.

Вихід: 0,185г (11% від теоретичного)

¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 300K, 500МГц):

δ=11,2 (s, 1H, індольний NH); 8,17 (d, 1H, NH); 8,07 (s, 1H, NH); 7,36 (s, 1H); 7,35-7,22 (m, 2H); 7,12-7,0 (m, 6H); 4,12-4,07 (m, 2H); 3,55, 3,45 (2d, 2H, C₆H₅F-CH₂); 3,4, 3,0 (2d, 2H, CH₂, The); 2,85 (m, 1H); 2,75-2,68 (m, 1H); 2,35-2,28 (m, 1H); 2,1-2,0 (m, 1H); 1,65 (m, 1H); 1,45 (m, 1H); 1,32 (m, 1H); 1,15-1,0 (m, 2H); 0,82-0,7 (m, 7H); 0,5-0,4 (d, t, 6H, CH₃) ppm.

ESI-MS: знайдено: 660,3 (M+H⁺)/розраховано: 659г/моль

Приклад 6:

2-Хлорбензил {(S)-1-[(R)-3-((S)-карбамоїл-2-метилбутилкарбамоїл)-6,8-дихлор-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-карбазол-3-ілкарбамоїл]-2-метилбутил}карбамат (6)

0,255г сполуки 6 одержують, виходячи з 3,0ммоль полімеру, Fmoc-Ile-OH (AA¹ та AA³), Fmoc-(6,8-дихлор)-Thc-OH (AA²) та 2-хлорбензил 2,5-діоксопіролідін-1-іл карбонату, використовуючи загальні способи 1Аа, b, d, g, 3А та 4.

Вихід: 0,255г (14,72% від теоретичного)

¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 300K, 500МГц):

δ=11,35 (s, 1H, індольний NH); 7,75 (s, 1H, NH); 7,4 (d, 1H, NH); 7,35-7,2 (m, 6H); 7,1-7,05 (m, 2H); 5,05, 4,82 (2d, 2H, C₅H₆-CH₂); 4,18 (dd, 1H); 3,9 (dd, 1H); 2,98, 2,88 (2d, 2H, CH₂); 2,8, 2,72, 2,62, 2,12 (4m, 4H, CH₂-CH₂); 1,75 (m, 1H); 1,62 (m, 1H); 1,45-1,25 (m, 2H); 1,05 (m, 2H); 0,68 (m, 12H, CH₃) ppm.

ESI-MS: знайдено: 692,2 (M+H⁺)/розраховано: 691г/моль

Приклад 7:

Бензил {(S)-1-[(R)-6,8-дихлор-3-[(S)-2-метил-1-тіокарбамоїлбутилкарбамоїл]-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-3-ілкарбамоїл]-2-метилбутил}карбамат (7)

0,126г сполуки 7 одержують, виходячи з 5,0ммоль полімеру, Fmoc-Ile-OH (AA¹), Z-Ile-OH (AA³) та Fmoc-(6,8-дихлор)-Thc-OH (AA²) та використовуючи загальні способи 1Aa, 2, 1Ab, c, 3B та 4.

Вихід: 0,126г (3,38% від теоретичного)

¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 300K, 600МГц):

δ=11,38 (s, 1H, індольний NH); 9,71, 9,32 (2s, 2H, CS-NH₂); 7,73 (s, 1H); 7,36 (s, 1H); 7,30-7,11 (3m, 8H); 4,96, 4,69 (2d, 2H, C₅H₆-CH₂); 4,46 (dd, 1H); 3,89 (dd, 1H); 2,98, 2,88 (2d, 2H, CH₂); 2,77, 2,71, 2,62, 2,12 (4m, 4H, CH₂-CH₂); 1,77 (m, 1H); 1,64 (m, 1H); 1,50 (m, 1H); 1,34 (m, 1H); 1,04 (m, 2H); 0,84 (d, 3H, CH₃); 0,82 (d, 3H, CH₃); 0,79 (t, 3H, CH₃); 0,73 (t, 3H, CH₃) ppm

ESI-MS: знайдено: 674,2 (M+H⁺)/розраховано: 673г/моль

Як пояснено вище, сполуку 7 також синтезують у рідкій фазі за способом 5 (A-E).

Приклад 8:

Бензил 4-[(S)-3-бензилоксикарбоніламіно-3-[(R)-3-[(S)-1-карбамоїл-2-метилбутил-карбамоїл]-6,8-дихлор-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-3-ілкарбамоїл]пропіл]феніл карбонат (8)

0,125г сполуки 8 одержують, виходячи з 3,5ммоль полімеру, Fmoc-Ile-OH (AA¹), Fmoc-hTyr-OH (AA³), Fmoc-(6,8-дихлор)-Thc-OH (AA²) та бензил хлоркарбонату, використовуючи загальні способи 1Aa, b, d, e, 3A та 4.

Вихід: 0,125г (3,92% від теоретичного)

¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 300K, 600МГц):

δ=11,41 (s, 1H, індольний NH); 7,77 (s, 1H, NH); 7,54 (d, 1H); 7,48-7,29 (m, 10H); 7,22-7,05 (3m, 9H); 5,25 (s, 2H, OSOCH₂-C₆H₅); 4,96, 4,68 (2d, 2H, C₅H₅-CH₂-OCON); 4,18 (dd, 1H); 3,92 (dt, 1H); 3,00, 2,92 (2d, 2H, CH₂); 2,74 (m, 2H); 2,60 (m, 2H); 2,46 (m, 1H); 2,08 (m, 1H); 1,79-1,70 (m, 3H); 1,37 (m, 1H); 1,01 (m, 1H); 0,83 (d, 3H, CH-CH₃); 0,73 (t, 3H, CH₂-CH₃) ppm

ESI-MS: знайдено: 856,1 (M+H⁺)/розраховано: 855г/моль

Приклад 9:

Бензил [(S)-1-[(R)-3-[(S)-1-карбамоїл-2-метилбутилкарбамоїл]-6,8-дихлор-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-3-ілкарбамоїл]-2-(4-фосфонооксифеніл)етил]карбамат (9)

0,112г сполуки 9 одержують, виходячи з 1,3ммоль полімеру, Fmoc-Ile-OH (AA¹), Z-Tyr-OH (AA³) та Fmoc-(6,8-дихлор)-Thc-OH (AA²), використовуючи загальні способи 1Aa, b, c, 1Ba, 3C та 4.

Вихід: 0,112г (9,98% від теоретичного)

¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 300K, 600МГц):

δ=11,39 (s, 1H, індольний NH); 7,98 (s, 1H); 7,45 (d, 1H); 7,42 (s, 1H); 7,37 (s, 1H); 7,32-7,28 (m, 3H); 7,17-7,12 (m, 6H); 7,10 (m, 1H); 7,02 (d, 2H); 4,90, 4,73 (2d, 2H, C₆H₅-CH₂); 4,26 (m, 1H); 4,19 (m, 1H); 2,94 (m, 2H); 2,83 (m, 1H); 2,73 (m, 1H); 2,63 (m, 2H); 2,20 (m, 1H); 2,06 (m, 1H); 1,73 (m, 1H); 1,41 (m, 1H); 1,05 (m, 1H); 0,84 (d, 3H, CH-CH₃); 0,79 (t, 3H, CH₂-CH₃) ppm

ESI-MS: знайдено: 788,2 (M+H⁺)/розраховано: 787г/моль

Приклад 10:

Бензил [(S)-1-[(R)-6,8-дихлор-3-[(S)-2-метил-1-тіокарбамоїлбутилкарбамоїл]-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-3-ілкарбамоїл]-3-(4-гідроксифеніл)пропіл]карбамат (10) 0,45г сполуки 10 одержують, виходячи з 4,4ммоль полімеру, Fmoc-Ile-OH (AA¹), Fmoc-hTyr-OH (AA³), Fmoc-(6,8-дихлор)-Thc-OH (AA²) та бензил хлоркарбонату, використовуючи загальні способи 1Aa, 2, 1Ab, d, e, 3B та 4.

Вихід: 0,45г (19,47% від теоретичного)

¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 300K, 600МГц):

δ=11,41 (s, 1H, індольний NH); 9,71 (s, 1H, CS-NH-CH); 9,28, 9,12 (2s, CS-NH₂); 7,67 (s, 1H); 7,41 (d, 2H); 7,37 (s, 1H); 7,32-7,28 (m, 4H); 7,17-7,15 (m, 3H); 6,83 (d, 2H); 6,61 (d, 2H); 4,96, 4,65 (2d, 2H, C₆H₅-CH₂); 4,44 (dd, 1H); 3,89 (dd, 1H); 3,02, 2,88 (2d, 2H, CH₂); 2,76 (m, 2H); 2,62 (m, 1H); 2,46 (m, 1H); 2,35 (m, 1H); 2,09 (m, 1H); 1,79-1,74 (m, 3H); 1,48 (m, 1H); 1,02 (m, 1H); 0,83 (d, 3H, CH-CH₃); 0,74 (t, 3H, CH₂-CH₃) ppm

ESI-MS: знайдено: 738,1 (M+H⁺)/розраховано: 737г/моль

Приклад 11:

Бензил [(S)-1-[(R)-3-[(S)-карбамоїл-2-метилбутилкарбамоїл]-6,8-дихлор-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-3-ілкарбамоїл]-3-(4-фосфонооксифеніл)пропіл]карбамат (11)

1,511г сполуки 11 одержують, виходячи з 10,0ммоль полімеру, Fmoc-Ile-OH (AA¹), Z-hTyr-OH (AA³) та Fmoc-(6,8-дихлор)-Thc-OH (AA²), використовуючи загальні способи 1Aa, b, c, 1Ba, 3C та 4.

Вихід: 1,511г (18,37% від теоретичного)

¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 300K, 600МГц):

δ=11,39 (s, 1H, індольний NH); 7,75 (s, 1H); 7,49 (d, 1H); 7,42 (s, 1H); 7,35-7,30 (m, 4H); 7,21-7,16 (m, 3H); 7,14 (d, 1H); 7,11 (s, 1H); 7,02 (m, 4H); 4,96, 4,69 (2d, 2H, C₆H₅-CH₂); 4,18 (dd, 1H); 3,92 (dt, 1H); 3,00, 2,94 (2d, 2H, CH₂); 2,75 (m, 2H); 2,56 (m, 1H); 2,43 (m, 2H); 2,09 (m, 1H); 1,75 (m, 3H); 1,38 (m, 1H); 1,05 (m, 1H); 0,83 (d, 3H, CH-CH₃); 0,75 (t, 3H, CH₂-CH₃) ppm

ESI-MS: знайдено: 802,0 (M+H⁺)/розраховано: 801г/моль

Приклад 12:

Бензил [(S)-1-[(R)-6,8-дихлор-3-[(S)-2-метил-1-тіокарбамоїлбутилкарбамоїл]-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-3-ілкарбамоїл]-3-(4-фосфонооксифеніл)пропіл]карбамат (12)

0,079г сполуки 12 одержують, виходячи з 10,0ммоль полімеру, Fmoc-Ile-OH (AA¹), Fmoc-hTyr-OH (AA³), Fmoc-(6,8-дихлор)-Thc-OH (AA²) та

бензил хлоркарбонату, використовуючи загальні способи 1Aa, 2, 1Ab, d, e, 1Ba, 3D та 4.

Вихід: 0,079г (0,96% від теоретичного)

¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 300K, 600МГц):

δ=11,41 (s, 1H, індольний NH); 9,70, 9,29 (2s, 2H, CS-NH₂); 7,73 (s, 1H); 7,44 (d, 1H); 7,37 (s, 1H); 7,33-7,27 (m, 4H); 7,20-7,14 (m, 3H); 7,07-7,03 (m, 4H); 4,96, 4,66 (2d, 2H, C₆H₅-CH₂); 4,44 (dd, 1H); 3,92 (dt, 1H); 3,01, 2,91 (2d, 2H, CH₂); 2,74 (m, 2H); 2,59 (m, 2H); 2,44 (m, 2H); 2,09 (m, 1H); 1,79 (m, 2H); 1,48 (m, 1H); 1,03 (m, 1H); 0,83 (d, 3H, CH-CH₃); 0,75 (t, 3H, CH₂-CH₃) ppm

ESI-MS: знайдено: 818,1 (M+H⁺)/розраховано: 817г/моль

Приклад 13:

(R)-6,8-Дихлор-3-[(S)-2-[2-(2-фторфеніл)ацетиламіно]-3-метилпентаноїламіно]-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-3-карбонової кислоти ((S)-2-метил-1-тіокарбамоїл-бутил)амід (13)

0,437г сполуки 13 одержують, виходячи з 4,00ммоль полімеру, Fmoc-Ile-OH (AA¹ та AA³), Fmoc-(6,8-дихлор)-Thc-OH (AA²) та 2-фторфенілоцтової кислоти, використовуючи загальні способи 1Aa, 2, 1Ab, d, f, 3B та 4.

Вихід: 0,437г (15,61% від теоретичного)

¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 300K, 600МГц):

δ=11,37 (s, 1H, індольний NH); 9,69, 9,21 (2s, 2H, CS-NH₂); 8,06 (d, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,37 (s, 1H); 7,29-7,23 (m, 2H); 7,17 (m, 2H); 7,09 (m, 2H); 4,46 (dd, 1H); 4,15 (dt, 1H); 3,45, 3,18 (2d, 2H, CH₂); 2,97, 2,89 (2d, 2H, CH₂); 2,77 (m, 1H); 2,68 (m, 1H); 2,56 (m, 1H); 2,12 (m, 1H); 1,71-1,59 (m, 2H); 1,44 (m, 1H); 1,35 (m, 1H); 1,02 (m, 2H); 0,81 (d, 3H, CH-CH₃); 0,78-0,75 (m, 6H, 2CH₃); 0,73 (t, 3H, CH₂-CH₃) ppm

ESI-MS: знайдено: 676,2 (M+H⁺)/розраховано: 675г/моль

Приклад 14:

(R)-6,8-Дихлор-3-[(S)-2-[2-(2-фторфеніл)ацетиламіно]-4-(4-гідроксифеніл)бутирил-аміно]-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-3-карбонової кислоти ((S)-2-метил-1-тіокарбамоїлбутил)амід (14)

0,632г сполуки 14 одержують, виходячи з 4,5ммоль полімеру, Fmoc-Ile-OH (AA¹), Fmoc-hTyr-OH (AA³), Fmoc-(6,8-дихлор)-Thc-OH (AA²) та 2-фторфенілоцтової кислоти, використовуючи загальні способи 1Aa, 2, 1Ab, d, f, 3B та 4.

Вихід: 0,632г (17,61% від теоретичного)

¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 300K, 600МГц):

δ=11,37 (s, 1H, індольний NH); 9,67, 9,14 (2s, 2H, CS-NH₂); 9,13 (br.s, 1H, OH); 8,29 (d, 1H); 7,84 (s, 1H); 7,38 (s, 1H); 7,31 (d, 1H); 7,26 (m, 1H); 7,21-7,08 (2m, 4H); 6,79 (d, 2H); 6,60 (d, 2H); 4,43 (dd, 1H); 4,13 (d, 1H); 3,45, 3,22 (2d, 2H, CH₂); 2,99, 2,96 (2d, 2H, CH₂); 2,76-2,72 (m, 2H); 2,58 (m, 1H); 2,42 (m, 1H); 2,33 (m, 1H); 2,09 (m, 1H); 1,75 (m, 2H); 1,65 (m, 1H); 1,42 (m, 1H); 0,99 (m, 1H); 0,79 (d, 3H, CH₂-CH₃); 0,73 (t, 3H, CH₂-CH₃) ppm

ESI-MS: знайдено: 740,2 (M+H⁺)/розраховано: 739г/моль.

Приклад 15:

Моно-(4-[(S)-3-[(R)-6,8-дихлор-3-[(S)-2-метил-1-тіокарбамоїлбутилкарбамоїл]-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-3-ілкарбамоїл]-3-[2-(2-фторфеніл)ацетиламіно]-пропіл]феніл фосфат (15)

0,129г сполуки 15 одержують, виходячи з 3,3ммоль полімеру, Fmoc-Ile-OH (AA¹), Fmoc-hTyr-OH (AA³), Fmoc-(6,8-дихлор)-Thc-OH (AA²) та 2-фторфенілоцтової кислоти, використовуючи загальні способи 1Aa, 2, 1Ab, d, f, 1Ba, 3D та 4.

Вихід: 0,129г (4,6% від теоретичного)

¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 300K, 600МГц):

δ=11,38 (s, 1H, індольний NH); 9,7, 9,15 (2s, 2H, CS-NH₂); 8,32 (d, 1H); 7,9 (s, 1H); 7,38 (s, 1H); 7,33-7,0 (m, 11H); 4,42 (dd, 1H); 4,17 (d, 1H); 3,47, 3,22 (2d, 2H, CH₂); 2,99, 2,96 (2d, 2H, CH₂); 2,77-2,67 (m, 2H); 2,6-2,35 (m, 2H); 2,1 (m, 1H); 1,8 (m, 2H); 1,65 (m, 1H); 1,43 (m, 1H); 0,99 (m, 1H); 0,79 (d, 3H, CH₂-CH₃); 0,73 (t, 3H, CH₂-CH₃) ppm.

ESI-MS: знайдено: 820,0 (M+H⁺)/розраховано: 819г/моль

Дані для додаткових прикладів втілень зібрані у Таблиці 2, представлений нижче:

Таблиця 2: Приклади втілень з послідовністю синтезу та MS дані

№	AUTONOM назва	Спосіб синтезу	ESI-MS розраховано	ESI-MS знайдено (M+H ⁺)
16	(R)-6,8-Дихлор-3-[(S)-2-[3-(4-фторфеніл)пропіонаміно]-3-метилпентаноїламіно]-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-3-карбонової кислоти ((S)-1-карбамоїл-2-метилпропіл)амід	1Aa, b, d, f, 3A, 4	659	660,3
17	(S)-5-[(R)-3-[(S)-1-Карбамоїл-2-метилпропілкарбамоїл]-6,8-дихлор-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-3-ілкарбамоїл]-5-[3-(4-фторфеніл)пропіонаміно]-пентиламоній трифторацетат	1Aa, b, d, f, 3A, 4	674	675,3

18	(S)-6,8-Дихлор-3-[(S)-2-[3-(2-гідрокси-феніл)пропіонаміно]-3-метил-пентаноїламіно]-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-3-карбонової кислоти ((S)-1-карбамоїл-2-метилбутил)амід	1Aa, b, d, f, 3A, 4	671	672,3
19	Бензил {(S)-1-[(R)-3-((S)-1-карбамоїл-2-метилбутилкарбамоїл)-6,8-дихлор-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-3-іл-карбамоїл]-2-[4-(2-{2-[2-(2-метокси-етокси)етокси]-етокси}етокси)феніл]-етил}карбамат	1Aa, b, d, e, 3A, 4, 8, 4	897	898,3
20	(R)-6,8-Дихлор-3-[(S)-2-[3-(2-{2-(2-метоксиетокси)етокси}етокси)-етокси)-феніл]пропіонаміно]-3-метил-пентаноїламіно]-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-3-карбонової кислоти ((S)-1-карбамоїл-2-метилбутил)-амід	1Aa, b, d, f, 3A, 4, 8, 4	861	862,4
21	(R)-6,8-Дихлор-3-[(S)-2-[2-(2-{2-(2-метоксиетокси)етокси}-етокси)етокси)-феніл]ацетиламіно]-3-метилпентаноїл-аміно)-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-3-карбонової кислоти ((S)-1-карбамоїл-2-метил-бутил)амід	1Aa, b, d, f, 3A, 4, 8, 4	847	848,4
22	(R)-6,8-Дихлор-3-[(S)-2-[3-(2-фтор-феніл)пропіонаміно]-4-(4-гідрокси-феніл)бутириламіно]-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-3-карбонової кислоти ((S)-1-карбамоїл-2-метилбутил)амід	1Aa, b, d, f, 3A, 4	737	738,3
23	(R)-6,8-Дихлор-3-[(S)-2-[3-(2-фтор-феніл)пропіонаміно]-3-метил-пентаноїламіно]-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-3-карбонової кислоти ((S)-1-карбамоїл-2-метилбутил)амід	1Aa, b, d, f, 3A, 4	673	674,4
24	Бензил {(S)-1-[(R)-6,8-дихлор-3-((S)-2-метил-1-тіокарбамоїлбутил-карбамоїл)-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-3-іл-карбамоїл]-3-[4-(2-{2-[2-(2-метокси-етокси)етокси]етокси}-етокси)феніл]-пропіл}карбамат	1Aa, 2, 1Ab, d, g, 3B, 4, 8, 4	928	928,2
25	Бензил {(S)-1-[(R)-8-хлор-6-фтор-3-((S)-2-метил-1-тіокарбамоїлбутил-карбамоїл)-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-3-іл-карбамоїл]-2-метилбутил}карбамат	5 (A-E)	657	658,3
26	3-Метилбензил {(S)-1-[(R)-3-((S)-1-карбамоїл-2-метилбутилкарбамоїл)-6,8-дихлор-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-3-ілкарбамоїл]-2-метилбутил}карбамат	1Aa, b, d, g, 3A, 4	671	672,2
27	2,6-Дифторбензил {(S)-1-[(R)-3-((S)-1-карбамоїл-2-метилбутилкарбамоїл)-6,8-дихлор-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-3-ілкарбамоїл]-2-метилбутил}карбамат	1Aa, b, d, g, 3A, 4	693	694,3
28	3,5-Дифторбензил {(S)-1-[(R)-3-((S)-1-карбамоїл-2-метилбутилкарбамоїл)-6,8-дихлор-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-3-ілкарбамоїл]-2-метилбутил}карбамат	1Aa, b, d, g, 3A, 4	693	694,4

29	3,5-Дихлорбензил {(S)-1-[(R)-3-((S)-1-карбамоїл-2-метилбутилкарбамоїл)-6,8-дихлор-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-карбазол-3-ілкарбамоїл]-2-метилбутил} карбамат	1Aa, b, d, g, 3A, 4	725	726,2
30	3-Фторбензил {(S)-1-[(R)-3-((S)-1-карбамоїл-2-метилбутилкарбамоїл)-6,8-дихлор-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-карбазол-3-ілкарбамоїл]-2-метилбутил} карбамат	1Aa, b,d, g, 3A, 4	675	676,4
31	2-Фторбензил {(S)-1-[(R)-3-((S)-1-карбамоїл-2-метилбутилкарбамоїл)-6,8-дихлор-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-карбазол-3-ілкарбамоїл]-2-метилбутил} карбамат	1Aa, b, d, g, 3A, 4	675	676,4
32	3-Хлорбензил {(S)-1-[(R)-3-((S)-1-карбамоїл-2-метилбутилкарбамоїл)-6,8-дихлор-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-карбазол-3-ілкарбамоїл]-2-метилбутил} карбамат	1Aa, b, d, g, 3A, 4	691	694,3
33	3,5-Дифторбензил {(S)-1-[(R)-3-((S)-1-карбамоїл-2-метилбутилкарбамоїл)-8-хлор-6-фтор-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-карбазол-3-ілкарбамоїл]-2-метилбутил} карбамат	1Aa, b,d, g, 3A, 4	677	678,3
34	3-Фторбензил {(S)-1-[(R)-3-((S)-1-карбамоїл-2-метилбутилкарбамоїл)-8-хлор-6-фтор-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-карбазол-3-ілкарбамоїл]-2-метил-бутил} карбамат	1Aa, b, d, g, 3A, 4	659	660,4
35	2-Фторбензил {(S)-1-[(R)-3-((S)-1-карбамоїл-2-метилбутилкарбамоїл)-8-хлор-6-фтор-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-карбазол-3-ілкарбамоїл]-2-метил-бутил} карбамат	1Aa, b, d, g, 3A, 4	659	660,4
36	4-[(S)-3-[(R)-3-((S)-1-Карбамоїл-2-метил-бутилкарбамоїл)-6,8-дихлор-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-карбазол-3-ілкарбамоїл]-3-(2,6-дифтор-бензилоксикарбоніламіно)пропіл]-феніл 2,6-дифторбензил карбонат	1Aa, b, d, g, 3A, 4	927	928,2
37	3-Фторбензил [(S)-1-[(R)-3-((S)-1-карбамоїл-2-метилбутилкарбамоїл)-6,8-дихлор-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-карбазол-3-ілкарбамоїл]-3-(4-гідроксифеніл)пропіл]-карбамат	1Aa, b, d, g, 3A, 4	739	740,4
38	2-Фторбензил [(S)-1-[(R)-3-((S)-1-карбамоїл-2-метилбутилкарбамоїл)-6,8-дихлор-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-карбазол-3-ілкарбамоїл]-3-(4-гідроксифеніл)пропіл]-карбамат	1Aa, b, d, g, 3A, 4	739	740,3
39	4-[(S)-3-[(R)-3-((S)-1-Карбамоїл-2-метил-бутилкарбамоїл)-6,8-дихлор-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-карбазол-3-ілкарбамоїл]-3-(2-фтор-бензилоксикарбоніламіно)пропіл]-феніл 2-фторбензил карбонат	1Aa, b, d, g, 3A, 4	891	892,4
40	2-(2-Фторфеніл)етил {(S)-1-[(R)-3-((S)-1-карбамоїл-2-метилбутилкарбамоїл)-6,8-дихлор-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-карбазол-3-ілкарбамоїл]-2-метилбутил} карбамат	1Aa, b, d, g, 3A, 4	689	690,3
41	2-Фторбензил {(S)-1-[(R)-8-хлор-6-фтор-3-((S)-2-метил-1-тіокарбамоїл-бутилкарбамоїл)-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-карбазол-3-ілкарбамоїл]-2-метилбутил} карбамат	1Aa, 2, 1Ab, d, g, 3A, 4	675	676,4

42	3-Фторбензил {(S)-1-[(R)-8-хлор-6-фтор-3-((S)-2-метил-1-тіокарбамоїл-бутилкарбамоїл)-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-3-ілкарбамоїл]-2-метилбутил}-карбамат	1Aa, 2, 1Ab, d, g, 3A, 4	675	676,4
43	2-Фторбензил [(S)-1-[(R)-6,8-дихлор-3-((S)-2-метил-1-тіокарбамоїлбутил-карбамоїл)-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-3-ілкарбамоїл]-3-(4-гідрокси-феніл)пропіл]карбамат	1Aa, 2, 1Ab, d, g, 3A, 4	755	756,4
44	4-[(S)-3-[(R)-6,8-Дихлор-3-((S)-2-метил-1-тіокарбамоїлбутилкарбамоїл)-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-3-ілкарбамоїл]-3-(2-фторбензил-оксикарбоніламіно)-пропіл]феніл 2-фторбензил карбонат	1Aa, 2, 1Ab, d, g, 3A, 4	907	908,3
45	3-Фторбензил [(S)-1-[(R)-6,8-дихлор-3-((S)-2-метил-1-тіокарбамоїлбутил-карбамоїл)-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-3-ілкарбамоїл]-3-(4-гідрокси-феніл)пропіл]карбамат	1Aa, 2, 1Ab, d, g, 3A, 4	755	756,3
46	4-[(S)-3-[(R)-6,8-Дихлор-3-((S)-2-метил-1-тіокарбамоїлбутил-карбамоїл)-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-3-ілкарбамоїл]-3-{3-фторбензилоксикарбоніламіно)-пропіл]феніл 3-фторбензил карбонат	1Aa, 2, 1Ab, d, g, 3A, 4	907	908,4
47	3-Метоксибензил {(S)-1-[(R)-3-((S)-1-карбамоїл-2-метилбутилкарбамоїл)-6,8-дихлор-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-3-ілкарбамоїл]-2-метилбутил}карбамат	1Aa, b, d, g, 3A, 4	687	688,3
48	4-Фторбензил {(S)-1-[(R)-3-((S)-1-карбамоїл-2-метилбутилкарбамоїл)-6,8-дихлор-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-3-ілкарбамоїл]-2-метилбутил}карбамат	1Aa, b, d, g, 3A, 4	675	676,4
49	2-Метилбензил {(S)-1-[(R)-3-((S)-1-карбамоїл-2-метилбутилкарбамоїл)-6,8-дихлор-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-3-ілкарбамоїл]-2-метилбутил}карбамат	1Aa, b, d, g, 3A, 4	671	672,3
50	2,3-Диметоксибензил {(S)-1-[(R)-3-((S)-1-карбамоїл-2-метилбутилкарбамоїл)-6,8-дихлор-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-3-ілкарбамоїл]-2-метилбутил}карбамат	1Aa, b, d, g, 3A, 4	717	718,3
51	2-Метоксибензил {(S)-1-[(R)-3-((S)-1-карбамоїл-2-метилбутилкарбамоїл)-6,8-дихлор-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-3-ілкарбамоїл]-2-метилбутил}карбамат	1Aa, b, d, g, 3A, 4	687	688,3
52	(R)-6,8-Дихлор-3-{(S)-2-[2-(2-фторфеніл)етиламіно]-3-метилпентаноїламіно}-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-3-карбонової кислоти ((S)-1-карбамоїл-2-метилбутил)амід	1Aa, b, d, h, 3A, 4	645	646,3
53	2-Триформетилбензил {(S)-1-[(R)-3-((S)-1-карбамоїл-2-метилбутилкарбамоїл)-6,8-дихлор-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-3-ілкарбамоїл]-2-метилбутил}карбамат	1Aa, b, d, g, 3A, 4	725	726,4
54	3-Триформетилбензил {(S)-1-[(R)-3-((S)-1-карбамоїл-2-метилбутилкарбамоїл)-6,8-дихлор-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-3-ілкарбамоїл]-2-метилбутил}карбамат	1Aa, b, d, g, 3A, 4	725	726,4

55	3-Трифторметокси-бензил {(S)-1-[(R)-3-((S)-1-карбамоїл-2-метилбутил-карбамоїл)-6,8-дихлор-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-3-ілкарбамоїл]-2-метилбутил}карбамат	1Aa, b, d, g, 3A, 4	741	742,3
56	2-Трифторметокси-бензил {(S)-1-[(R)-3-((S)-1-карбамоїл-2-метилбутил-карбамоїл)-6,8-дихлор-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-3-ілкарбамоїл]-2-метилбутил}карбамат	1Aa, b, d, g, 3A, 4	741	742,3
57	4-Фторбензил {(S)-1-[(R)-6,8-дихлор-3-((S)-2-метил-1-тіокарбамоїлбутил-карбамоїл)-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-3-ілкарбамоїл]-2-метилбутил}карбамат	1Aa, 2, 1Ab, d, g, 3A, 4	691	692,3
58	(R)-6,8-Дихлор-3-[(S)-2-[2-(4-фтор-феніл)етиламіно]-3-метилпентаноїл-аміно]-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-3-карбонової кислоти ((S)-1-карбамоїл-2-метилбутил)амід	1Aa, b, d, h, 3A, 4	645	647,1
59	(R)-6,8-Дихлор-3-[(S)-2-[2-(2,6-дифторфеніл)ацетиламіно]-3-метилпентаноїламіно]-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-3-карбонової кислоти ((S)-1-карбамоїл-2-метилбутил)амід	1Aa, b, d, f, 3A, 4	677	678,5
60	4-Фторбензил {(S)-1-[(R)-8-хлор-6-фтор-3-((S)-2-метил-1-тіокарбамоїл-бутилкарбамоїл)-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-3-ілкарбамоїл]-2-метилбутил}карбамат	1Aa, 2, 1Ab, d, g, 3A, 4	675	676,4
61	(R)-6,8-Дихлор-3-[(S)-2-[2-(3-фторфеніл)етиламіно]-3-метилпентаноїламіно]-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-3-карбонової кислоти ((S)-1-карбамоїл-2-метилбутил)амід	1Aa, b, d, h, 3A, 4	645	646,3
62	(R)-8-Хлор-3-[(S)-2-[2-(2,6-дифтор-феніл)ацетиламіно]-3-метилпентаноїл-аміно]-6-фтор-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-3-карбонової кислоти ((S)-2-метил-1-тіокарбамоїлбутил)амід	1Aa, 2, 1Ab, d, f, 3A, 4	677	678,4
63	(R)-8-Хлор-6-фтор-3-[(S)-2-[2-(4-фторфеніл)етиламіно]-3-метил-пентаноїл-аміно]-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-3-карбонової кислоти ((S)-1-карбамоїл-2-метилбутил)амід	1Aa, b, d, h, 3A, 4	629	630,4
64	4-Фторбензил {(S)-1-[(R)-3-((S)-1-карбамоїл-2-метилбутилкарбамоїл)-8-хлор-6-фтор-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-3-ілкарбамоїл]-2-метилбутил}карбамат	1Aa, b, d, g, 3A, 4	659	660,3
65	(R)-8-Хлор-6-фтор-3-[(S)-2-[2-(4-фторфеніл)ацетиламіно]-3-метилпентаноїламіно]-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-3-карбонової кислоти ((S)-2-метил-1-тіокарбамоїлбутил)амід	1Aa, 2, 1Ab, d, f, 3A, 4	659	660,3
66	(R)-8-Хлор-3-[(S)-2-[2-(2,4-дифтор-феніл)ацетиламіно]-3-метилпентаноїл-аміно]-6-фтор-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-3-карбонової кислоти ((S)-2-метил-1-тіокарбамоїлбутил)амід	1Aa, 2, 1Ab, d, f, 3A, 4	677	678,2

67	(R)-8-Хлор-6-фтор-3-{(S)-2-[2-(4-фторфеніл)етиламіно]-3-метилпентаноїламіно}-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-3-карбонової кислоти ((S)-2-метил-1-тіокарбамоїлбутил)амід	1Aa, b, d, h, 2, 3A, 4	645	646,4
68	(R)-8-Хлор-6-фтор-3-{(S)-2-[2-(2-фторфеніл)ацетиламіно]-3-метилпентаноїламіно}-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-3-карбонової кислоти ((S)-2-метил-1-тіокарбамоїлбутил)амід	1Aa, 2, 1Ab, d, f, 3A, 4	659	660,4
69	(R)-8-Хлор-6-фтор-3-{(S)-2-[2-(2-фторфеніл)ацетиламіно]-3-метилпентаноїл-аміно}-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-3-карбонової кислоти ((S)-1-карбамоїл-2-метил-бутил)амід	1Aa, b, d, f, 3A, 4	643	644,4
70	(R)-3-{(S)-2-[2-(2-Фторфеніл)ацетил-аміно]-3-метилпентаноїламіно}-8-трифторметил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-3-карбонової кислоти ((S)-2-цикло-пропіл-1-тіокарбамоїлетил)амід	1Aa, 2, 1Ab, d, f, 3A, 4	673	674,2
71	(R)-3-{(S)-2-[2-(2,6-Дифторфеніл)ацетил-аміно]-3-метилпентаноїламіно}-8-трифторметил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-3-карбонової кислоти ((S)-2-цикло-пропіл-1-тіокарбамоїл-етил)амід	1Aa, 2, 1Ab, d, f, 3A, 4	691	692,3
72	(R)-8-Хлор-6-фтор-3-{(S)-2-[2-(2-фторфеніл)ацетиламіно]-3-метилпентаноїл-аміно}-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-3-карбонової кислоти ((S)-2-циклопропіл-1-тіокарбамоїл-етил)амід	1Aa, 2, 1Ab, d, f, 3A, 4	657	658,2
73	(R)-3-{(S)-2-[2-(2,6-Дифторфеніл)ацетил-аміно]-3-метилпентаноїламіно}-8-трифторметил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-3-карбонової кислоти ((S)-2-метил-1-тіокарбамоїлбутил)амід	1Aa, 2, 1Ab, d, f, 3A, 4	693	694,3
74	(R)-3-{(S)-2-[2-(2,6-Дифторфеніл)ацетил-аміно]-3-метилпентаноїламіно}-8-трифторметил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-3-карбонової кислоти ((S)-1-карбамоїл-2-метилбутил)амід	1Aa, b, d, f, 3A, 4	677	678,2
75	(R)-3-{(S)-2-[2-(2-Фторфеніл)ацетил-аміно]-3-метилпентаноїламіно}-8-трифторметил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-3-карбонової кислоти ((S)-1-карбамоїл-2-метилбутил)амід	1Aa, b, d, f, 3A, 4	659	660,4
76	(R)-3-{(S)-2-[2-(2-Фторфеніл)ацетил-аміно]-3-метилпентаноїламіно}-8-трифторметил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-3-карбонової кислоти ((S)-2-метил-1-тіокарбамоїлбутил)амід	1Aa, 2, 1Ab, d, f, 3A, 4	675	676,4
77	(R)-8-Хлор-3-{(S)-2-[2-(2,6-дифторфеніл)ацетиламіно]-3-метилпентаноїл-аміно}-6-фтор-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-3-карбонової кислоти ((S)-2-цикло-пропіл-1-тіокарбамоїлетил)амід	1Aa, 2, 1Ab, d, f, 3A, 4	675	676,3

II. Демонстрація LHRH антагоністичного ефекту сполук даного винаходу

II.1A Аналіз LHRH рецептор-ліганд зв'язування (мембранні препарати)

Аналіз

Гетерологічні конкурентні експерименти виконують, використовуючи мембранні препарати з гіпофізних клітин щурів, які природньо сильно експресують LHRH рецептор. Лігандом, що використовують у цьому випадку, є $[^{125}\text{I}][\text{D-Trp}^6]\text{-LHRH}$ з концентрацією 0,05нМ. Немічений $[\text{D-Trp}^6]\text{-LHRH}$ використовують у концентрації 1мкМ, або тестову речовину використовують у бажаній концентрації, для конкуренції. Після часу інкубації у 90 хвилин при 4°C, зв'язаний ліганд вимірюють шляхом сцинтиляції (Halmos та інші, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1996, 93, 2398).

Оцінювання

Отриманий результат являє собою відсоткову частину зв'язаного ліганду у присутності конкуренту, прикріпленого до специфічно зв'язаної частини контролю (дивись результат для вибраних сполук у Таблиці 3). EC_{50} значення розраховують за допомогою аналізу нелінійної прогресії конкурентних графіків.

Таблиця 3

Тестові результати аналізу
LHRH рецептор-ліганд зв'язування,
 EC_{50} та Ki значень для вибраних речовин

Речовина	EC_{50} (M)
7	$6,9 \times 10^{-9}$
48	$8,0 \times 10^{-9}$
66	$7,2 \times 10^{-10}$
67	$6,9 \times 10^{-9}$
68	$1,0 \times 10^{-9}$
75	$5,9 \times 10^{-10}$
76	$2,7 \times 10^{-10}$

На Фіг.1-7 показані виміряні конкурентні графіки аналізу LHRH рецептор-ліганд зв'язування з $[^{125}\text{I}][\text{D-Trp}^6]\text{-LH-RH}$ та вибраними речовинами (7, 48, 66, 67, 68, 75 та 76).

II. 1B Аналіз LHRH рецептор-ліганд зв'язування (трансфектовані LTK клітини)

Матеріали:

^{125}I -Трипторелін $[^{125}\text{I}]\text{-(D)-Trp}^6\text{-GnRH}$ замовили у Biotrend (Cologne, Germany).

Специфічна активність становила у кожному випадку 2,13 Сі/ммоль

Всі інші хімічні реактиви одержали з комерційних джерел з найвищим можливим ступенем чистоти.

Клітинна культура:

Трансфектовані LTK клітини (ATCC №CCL-1,3) культивують у DMEM середовищі (Invitrogen Life Technologies, Germany) з пеніциліном (100 I.U./мл),

стрептомицином (0,1мг/мл) та глутаміном (0,01моль/л) та 10% бичачою плідною сироваткою (FCS; Invitrogen Life Technologies, Germany) на пластичних тканинних культуральних планшетах (Nunc, Germany, 245×245×20мм).

Випробування:

Планшети з 80% безперервної клітинної культури промивають двічі за допомогою 50мл фосфат-забуференого сольового розчину (PBS) та потім відділяють за допомогою 0,01M EDTA розчину. Клітини гранулюють за допомогою центрифугування при 200×г впродовж 5 хвилин у лабораторній центрифугі (Kendro, Germany). Клітинний гранулят знову суспендують у 3мл зв'язуючого середовища (DMEM; 10мМ Hepes; 0,5% BSA; 0,1% NaN_3 ; 1г/л бацитрацин (додають свіжим, 100х - розведення вихідної концентрації); 0,1г/л SBTI (додають свіжим, 1000х - розведення вихідної концентрації) та кількість клітин визначають за забарвленням трипановим синім у лічильній камері Neubauer.

Клітинну суспензію доводять за допомогою зв'язуючого середовища до концентрації 5×10^5 клітин/0,05мл.

Дослідження зв'язування для конкурентних графіків виконують як повторне випробування. Тестові речовини використовують як 10мМ DMSO розчини. Їх розбавляють у 4 рази використовуючи кінцевої концентрації за допомогою зв'язуючого середовища. 25мкл розведеної речовини змішують з 25мкл індикаторного розчину (^{125}I -трипторелін або ^{125}I -цетрорелікс). Концентрацію індикаторного розчину доводять до приблизно 50 000 cpm (вимірюють у Cobra II, γ лічильнику, PE Lief Science, Germany) з кінцевим об'ємом реакційного середовища 100мкл.

200мкл суміші силікон/рідкий парафін (84%:16%) вводять у 650мкл конічні колби (Roth, Germany). У них вводять 50мкл клітинної суспензії за допомогою піпетки, а потім 50мкл суміші тестова речовина/індикаторний розчин. Колбочки закривають кришками та інкубують з вертикальним обертанням у інкубаторі при 37°C впродовж 60 хвилин. Після інкубування, зразки центрифугують у центрифугі (Kendro, Germany) при 900 оборотів/хвилину та далі заморожують з ударною силою у рідкому N_2 . Кінець з клітинним гранулятом зрізують та переносять у приготвлені лічильні пробірки (Roth, Germany). Залишок конічної колбочки із надосадовою рідиною, що залишилась, також переносять у лічильні пробірки. Вимірювання відбувається у лічильнику впродовж 1 хвилини/зразок. Оцінювання зразків проводять після обрахування специфічного зв'язування у порівнянні з необробленими клітинами, після субстракції неспецифічного зв'язування (надлишок неміченого ліганду, 1мкМ) за допомогою GraphPad Prism або альтернативно за допомогою OMMM програмного забезпечення.

Таблиця 4: Тестові результати аналізу LHRH рецептор-ліганд зв'язування, EC₅₀ значення для декількох вибраних прикладів речовин

Приклад №	Прикріплення до r-LHRH EC ₅₀ [мкМ]	Autonom назва
1	0,2609	4-Хлорбензил {1-[3-{карбамоїл-2-метилпропілкарбамоїл}-6,8-дихлор-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-карбазол-3-ілкарбамоїл]-2-метил-пропіл} карбамат
2	0,2051	4-Хлорбензил {1-[3-(карбамоїл-2-метилпропілкарбамоїл)-6,8-дихлор-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-карбазол-3-ілкарбамоїл]-2-метил-бутил} карбамат
3	0,0472	4-Хлорбензил {1-[3-(карбамоїл-2-метилбутилкарбамоїл)-6,8-дихлор-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-карбазол-3-ілкарбамоїл]-2-метил-бутил} карбамат
4	0,0048	6,8-Дихлор-3-{2-[2-(2-фторфеніл)ацетиламіно]-3-метил-пентаноїламіно}-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-карбазол-3-карбонової кислоти (1-карбамоїл-2-метилбутил)амід
5	0,09835	6,8-Дихлор-3-{2-[2-(3-фторфеніл)ацетиламіно]-3-метил-пентаноїламіно}-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-карбазол-3-карбонової кислоти (1-карбамоїл-2-метилбутил)амід
6	0,1037	2-Хлорбензил {1-[3-(1-карбамоїл-2-метилбутилкарбамоїл)-6,8-дихлор-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-карбазол-3-ілкарбамоїл]-2-метил-бутил} карбамат
7	0,0079	Бензил {1-{6,8-дихлор-3-[2-метил-1-тіокарбамоїлбутил-карбамоїл]-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-карбазол-3-ілкарбамоїл]-2-метилбутил} карбамат
8	0,0453	Бензил 4-{3-бензилоксикарбоніламіно-3-[3-(1-карбамоїл-2-метил-бутилкарбамоїл)-6,8-дихлор-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-карбазол-3-ілкарбамоїл]пропіл} феніл карбонат
10	0,0075	Бензил [1-[6,8-дихлор-3-(2-метил-1-тіокарбамоїлбутил-карбамоїл)-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-карбазол-3-ілкарбамоїл]-3-(4-гідроксифеніл)пропіл]карбамат
11	0,01725	Бензил [1-[3-(1-карбамоїл-2-метилбутилкарбамоїл)-6,8-дихлор-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-карбазол-3-ілкарбамоїл]-3-(4-фосфоно-оксифеніл)пропіл]карбамат
12	0,0392	Бензил [1-[6,8-дихлор-3-(2-метил-1-тіокарбамоїл-бутилкарбамоїл)-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-карбазол-3-ілкарбамоїл]-3-(4-фосфонооксифеніл)пропіл]-карбамат
13	0,0024	6,8-Дихлор-3-{2-[2-(2-фторфеніл)ацетиламіно]-3-метил-пентаноїламіно}-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-карбазол-3-карбонової кислоти (2-метил-1-тіокарбамоїлбутил)амід
14	0,00205	6,8-Дихлор-3-[2-[2-(2-фторфеніл)ацетиламіно]-4-(4-гідроксифеніл)бутириламіно]-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-карбазол-3-карбонової кислоти (2-метил-1-тіокарбамоїл-бутил)амід
16	0,62805	6,8-Дихлор-3-{2-[3-(4-фторфеніл)пропіоніламіно]-3-метил-пентаноїламіно}-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-карбазол-3-карбонової кислоти (1-карбамоїл-2-метилпропіл)амід
17	0,5252	5-[3-(1-Карбамоїл-2-метилпропілкарбамоїл)-6,8-дихлор-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-карбазол-3-ілкарбамоїл]-5-[3-(4-фторфеніл)пропіоніламіно]пентиламоній трифторацетат

22	0,02465	6,8-Дихлор-3-[2-[3-(2-фторфеніл)пропіоніламіно]-4-(4-гідроксифеніл)бутириламіно]-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-карбазол-3-карбонової кислоти (1-карбамоїл-2-метилбутил)-амід
23	0,0729	6,8-Дихлор-3-[2-[3-(2-фторфеніл)пропіоніламіно]-3-метилпентаноїламіно]-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-карбазол-3-карбонової кислоти (1-карбамоїл-2-метилбутил)амід
24	0,0135	Бензил {1-[6,8-дихлор-3-(2-метил-1-тіокарбамоїл-бутил-карбамоїл)-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-карбазол-3-ілкарбамоїл]-3-[4-(2-{2-[2-(2-метоксietокси)етокси]етокси}-етокси)феніл]пропіл}карбамат
25	0,0042	Бензил {1-[8-хлор-6-фтор-3-(2-метил-1-тіокарбамоїл-бутил-карбамоїл)-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-карбазол-3-ілкарбамоїл]-2-метилбутил}карбамат

II.2 Інгібування LHRH-викликаної LH секреції з клітин гіпофізу щурів in vitro

Матеріали

LH концентрацію у надосадових рідинах клітинних культур вимірюють, використовуючи систему ELISA (RPN 2562) ферментного імуноаналізу (EIA) лютеїнізуючого гормону щурів (rLH) від Amersham Pharmacia Biotech. Всі інші використані хімічні реактиви одержали з комерційних джерел з найвищим можливим ступенем чистоти.

Клітинна культура

Молодих щурів Уїстара чоловічої статі (Harlan Winkelmann, Germany) умертвляють шляхом декапітації, та гіпофізи видаляють та переносять у буфер Хенкса (HBSS) з 0,3% BSA та 10мМ HEPES (pH7,4). Гіпофізи від 20 щурів необхідні для проведення одного дослідження. Клітини передньої частини гіпофізу відділяють від іншої тканини шляхом інкубації у буфері Хенкса з 10мМ HEPES (pH7,4), 0,3% BSA, 1мг/мл гіалуронідази (тип VIII), 1мг/мл соєвого трипсин інгібітору, 10мкг/мл DNaseI та 1мг/мл папаїну при 37°C впродовж 30 хвилин.

Стерильну піпетку Пастера використовують для диспергування клітин, та далі їх гранулюють шляхом центрифугування. Клітини засівають з щільністю $2,5 \times 10^5$ клітин/лунку колаген-покритого 48-лункового планшету (Becton Dickinson) у DMEM середовищі (Invitrogen Life Technologies, Germany) з 10% бичачою плідною сироваткою (FCS; Invitrogen Life Technologies, Germany), 10мл/л замінних амінокислот та 10мл/л Pen/Strep (пеніцилін/стрептоміцин).

Аналіз

Середовище змінюють після інкубації при 37°C, 5% CO₂ та 95% вологості впродовж 48 годин. Середовище замінюють на LHRH-вмісне (10нМ) середовище або середовище без LHRH та тестової речовини у відповідній концентрації. Після додаткової інкубації впродовж 3 годин, надосадову рідину клітин збирають та заморожують при -20°C. Вміст LH визначають за допомогою ELISA у потрібному визначенні відповідно до рекомендацій виробника (Amersham Pharmacia Biotech).

Таблиця 5

Інгібування LHRH-стимульованої LH секреції з клітин гіпофізу щурів за допомогою вибраних сполук

Речовина	Концентрація	LH (нг/мл) ±SD	% Інгібування
4	$3,3 \times 10^{-8}$ М	79,3±5,7	67%
4	$3,3 \times 10^{-9}$ М	--	--
7	$3,3 \times 10^{-8}$ М	194,0±13,2	83%
7	$3,3 \times 10^{-9}$ М	194,0±13,2	43%
10	$3,3 \times 10^{-8}$ М	118,7±11,6	39%
10	$3,3 \times 10^{-9}$ М	198,8±4,2	0%

II.3 Пригнічення LH концентрації у плазмі кастрованих щурів

Матеріали

LH концентрацію у плазмі кастрованих щурів вимірюють, використовуючи систему ELISA (RPN 2562) ферментного імуноаналізу (EIA) лютеїнізуючого гормону щурів (rLH) від Amersham Pharmacia Biotech або LH RIA - AH R002 щури; від Biocode-Hycl, Liege, Belgium. Всі інші використані хімічні реактиви одержали з комерційних джерел з найвищим можливим ступенем чистоти.

Тварини

За 10 днів до початку дослідження, щурів Спрейга-Долі (Sprague Dawley rats) чоловічої статі (Harlan Winkelmann, Germany), що важать 190-220г, анестезують ефіром та каструють та забезпечують силіконовим катетером для постійного забору крові.

Аналіз

На початку тесту, перед застосуванням речовини, беруть зразки крові та визначають LH рівень. Потім речовину застосовують перорально у бага-

ній концентрації. Кількість тварин, що використували у кожній групі, становила 8. У встановлені моменти часу, беруть додаткові зразки крові. Кров збирають у гепаринізовані пробірки на лід, та плазму одержують шляхом центрифугування при 3000g впродовж 10 хвилин. Зразки плазми зберігають при -20°C до вимірювання LH концентрації за допомогою ELISA або RIA. LH концентрацію визначають за допомогою ELISA або RIA у подвійному визначенні відповідно до рекомендацій виробника (Amersham Pharmacia Biotech; Biocode-Nucel).

Оцінювання та статистика

Так як щури показали відмінності у індивідуальних LH концентраціях, через фізіологічну пульсо-подібну секрецію LH, значення перед лікуванням за допомогою речовини показані як середні значення індивідуальних LH концентрацій та відповідають 100% значенню. Всі інші вимірні точки для кожної окремої тварини розраховують як від-

носну концентрацію у порівнянні з LH концентрацією перед лікуванням.

Таблиця 6

Відносна LH концентрація у плазмі щура після лікування речовиною 7 з дозою 100мг/кг у Solutol H815/1,2-пропандіолі (3:1)

Час (год.)	Відносна LH концентрація (%) (середні $\pm$ SEM у порівнянні з концентрацією до лікування)
-4	97,4 $\pm$ 15,3
-2	110,8 $\pm$ 12,2
0	91,8 $\pm$ 19,1
+4	19,6 $\pm$ 8,9
+6	10,1 $\pm$ 3,2
+24	65,1 $\pm$ 13,9
+48	110,6 $\pm$ 33,0
+72	268,4 $\pm$ 93,0

Таблиця 7

Відносна LH концентрація у плазмі щура після лікування за допомогою речовини 68 з дозою 19мг/кг у Solutol H815/1,2-пропандіолі (3:1)

Час (год.)	Відносна LH концентрація (%) (середні $\pm$ SEM у порівнянні з концентрацією до лікування)
-24	105,4 $\pm$ 12,7
0	95,0 $\pm$ 9,3
+4	17,4 $\pm$ 3,3
+6	16,0 $\pm$ 1,5
+8	12,9 $\pm$ 1,0
+12	16,0 $\pm$ 2,6
+24	65,7 $\pm$ 10,8
+30	78,1 $\pm$ 7,7

III. Демонстрація антагоністичного ефекту сполук винаходу загальних формул (I, Ia та Ib) на рецептори нейрокінінового сімейства (NK₁ та NK₂)

Афінності до рецепторів (IC₅₀ значення) сполук даного винаходу загальних формул (I, Ia та Ib) вимірюють як описано Е. Heuillet та іншими, J. Neurochem., 60: 868-876 (1993) та D. Aharony та іншими, Mol. Pharmacol., 44: 356-363 (1993) комерційно за Cerer (Assay 826-1h на сторінці 67 та Assay 826-2h на сторінці 68 каталогу 2005).

Assay	Речовина	IC ₅₀ (M)	Ki(M)	nH
NK1 (h)	68	1,4E-06	6,4E-07	2,0
NK2 (h)	68	1,6E-06	8,5E-07	3,8
NK1 (h)	76	1,9E-06	8,4E-07	2,3
NK2 (h)	76	1,5E-06	8,1E-07	2,3

На Фіг.8-11 показані конкурентні графіки, виміряні у аналізах NK₁ та NK₂ рецептор-ліганд зв'язування з [Sar⁹, Met(O₂)¹¹]-SP для NK₁ та [Nle¹⁰]-NKA(4-10) для NK₂, та вибраними речовинами (68 та 76).

IV. Демонстрація розчинності насичення у воді для сполук винаходу загальних формул (I, Ia та Ib)

Розчинність насичення у воді визначають у відповідності з наступним описом: для ініціювання розчинення речовин та для покращення змочування зразків додають максимум 1% DMSO. Вміст перевіряють, використовуючи HPLC УФ спосіб. Результати підсумовані у Таблиці 8, представленій нижче.

Таблиця 8: Розчинності у воді вибраних сполук

Назва сполуки	Номер сполуки	Розчинність насичення у воді [мкг/мл]
Бензил [1-[3-(1-карбамоїл-2-метил-бутил-карбамоїл)-6,8-дихлор-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-карбазол-3-ілкарбамоїл]-3-(4-фосфоно-оксибеніл)пропіл]-карбамат	11	39,9
Бензил {1-{6,8-дихлор-3-[2-метил-1-тіокарбамоїлбутилкарбамоїл]-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-карбазол-3-ілкарбамоїл]-2-метил-бутил}карбамат	7	54,6
Бензил [1-[3-(1-карбамоїл-2-метил-бутил-карбамоїл)-6,8-дихлор-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-карбазол-3-ілкарбамоїл]-2-(4-фосфоно-оксибеніл)етил]-карбамат	9	150,6
Бензил [1-[3-(1-карбамоїл-2-метил-бутил-карбамоїл)-6,8-дихлор-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-карбазол-3-ілкарбамоїл]-2-метилбутил]карбамат	Приклад 295 з WO 03/051837 A2	< 0,05
Бензил (1-{3-[карбамоїлциклогексил-метил]-карбамоїл]-6,8-дихлор-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-карбазол-3-ілкарбамоїл}-2-метилбутил)-карбамат	Приклад 300 з WO 03/051837 A2	0,38
Бензил [1-[3-(1-карбамоїл-2-метил-бутил-карбамоїл)-6,8-дихлор-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-карбазол-3-ілкарбамоїл]-3-(4-гидроксибеніл)пропіл]карбамат	Приклад 303 з WO 03/051837 A2	0,35

IV. Демонстрація метаболічної стабільності сполук загальних формул (I, Ia та Ib)

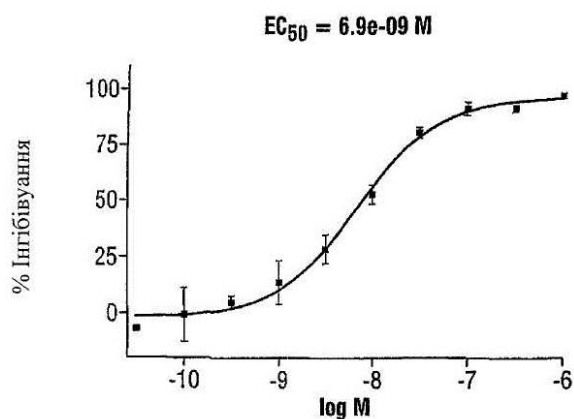
Метаболічну стабільність по відношенню до живих мікросом (види людини, щура) визначають у відповідності з наступним описом: речовини інкубують при тестовій концентрації 1 або 10 мкМ з живими мікросомами щура або живими мікросо-

мами людини при 37°C впродовж 45 хвилин з додаванням NADPH. Потім використовують HPLC MS/MS спосіб для кількісного визначення неметаболізованої кількості вихідної сполуки відносно 100%. Результати підсумовані у Таблиці 9, показані нижче.

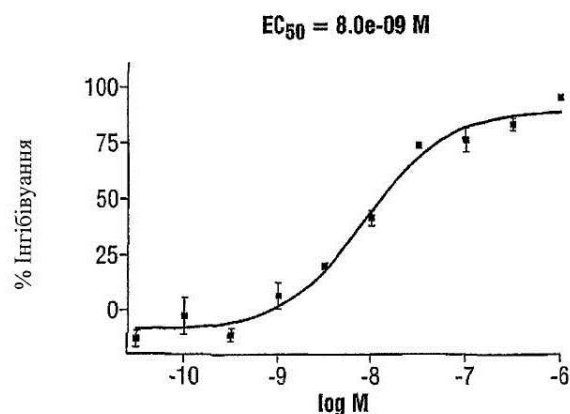
Таблиця 9: Метаболічна стабільність вибраних сполук по відношенню до живих мікроорганізмів різних видів

Назва сполуки	Номер сполуки	Метаболічна стабільність (щур) [1 год., % повернення]	Метаболічну стабільність (людина) [1 год., % повернення]
Бензил {(S)-1-[(R)-6,8-дихлор-3-((S)-2-метил-1-тіокарбамоїлбутил-карбамоїл)-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-карбазол-3-ілкарбамоїл]-2-метил-бутил}карбамат (1 мкМ)	7	78 %	65 %
Бензил [(S)-1-[(R)-3-((S)-карбамоїл-2-метилбутилкарбамоїл)-6,8-дихлор-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-карбазол-3-ілкарбамоїл]-3-(4-фосфонооксибеніл)-пропіл]карбамат (1 мкМ)	11	н.в.	77 %

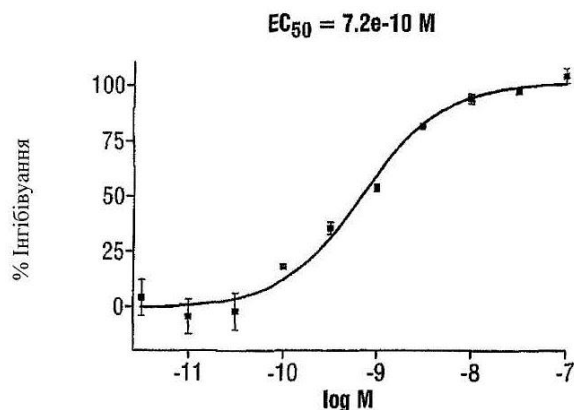
(R)-8-Хлор-6-фтор-3-((S)-2-[2-(2-фторфеніл)ацетиламіно]-3-метилпентаноїламіно]-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-3-карбонової кислоти ((S)-2-метил-1-тіокарбамоїлбутил)амід (10 мкМ)	68	80 %	75 %
(R)-3-((S)-2-[2-(2-Фторфеніл)-ацетиламіно]-3-метилпентаноїл-аміно}-8-трифторметил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-3-карбонової кислоти ((S)-2-метил-1-тіокарбамоїлбутил)амід (10 мкМ)	76	69 %	84 %
Бензил {(S)-1-[(R)-3-((S)-1-карбамоїл-2-метилбутилкарбамоїл)-6,8-дихлор-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-3-ілкарбамоїл]-2-метил-бутил]карбамат (1 мкМ)	Приклад 295 з WO 03/051837 A2	0 %	0 %
Бензил {(S)-1-[(R)-3-((S)-1-карбамоїл-2-метилбутилкарбамоїл)-8-метокси-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-3-ілкарбамоїл]-2-метил-бутил]карбамат (1 мкМ)	Приклад 294 з WO 03/051837 A2	5 %	0 %



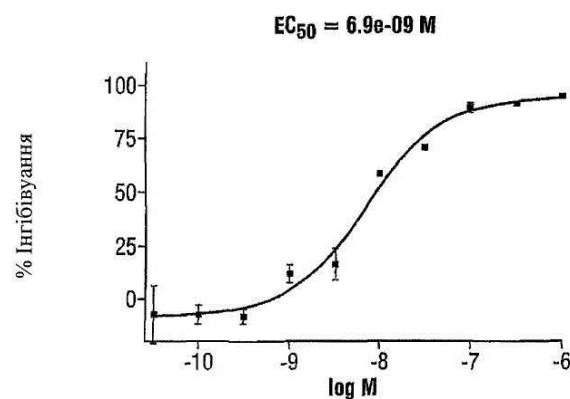
ФІГ. 1
(СПОЛУКА 7)



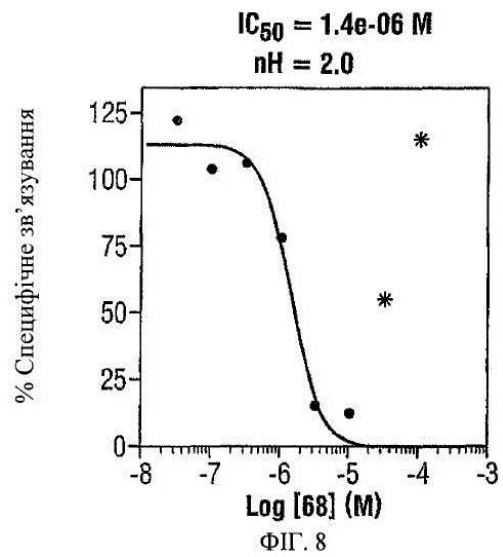
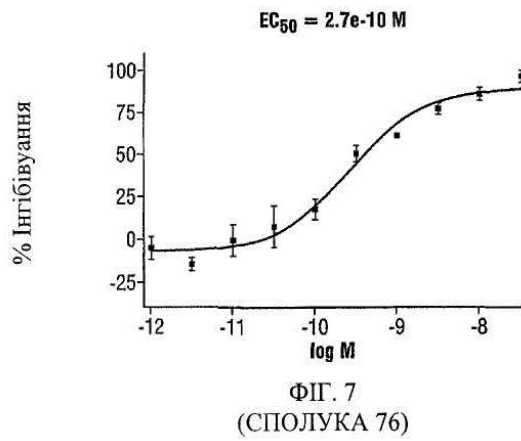
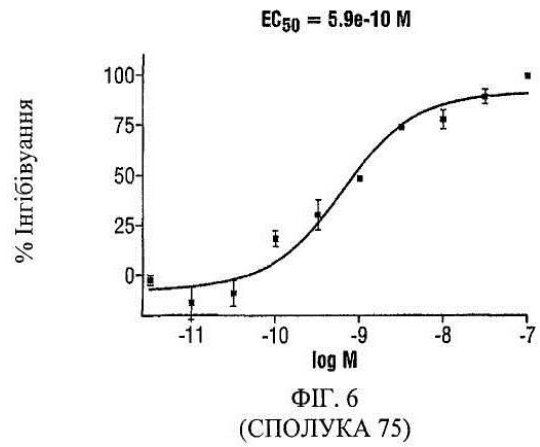
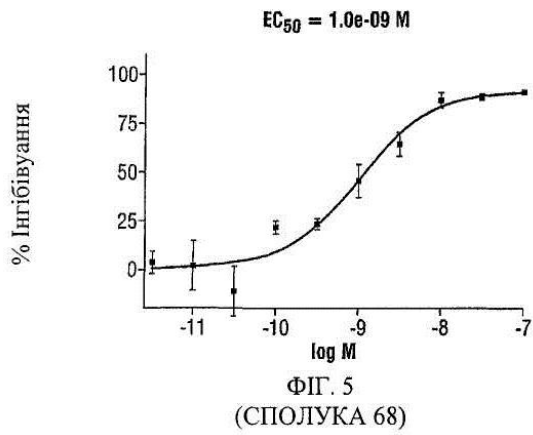
ФІГ. 2
(СПОЛУКА 48)



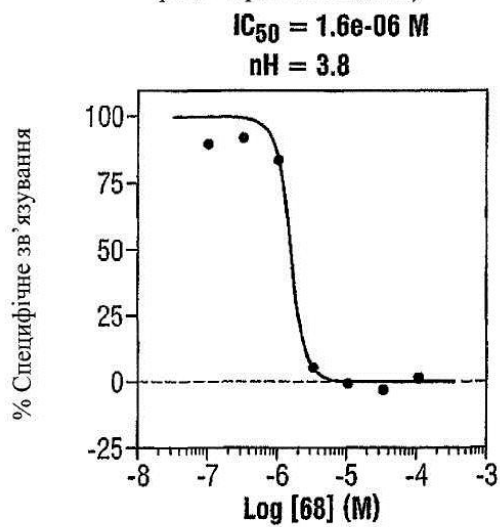
ФІГ. 3
(СПОЛУКА 66)



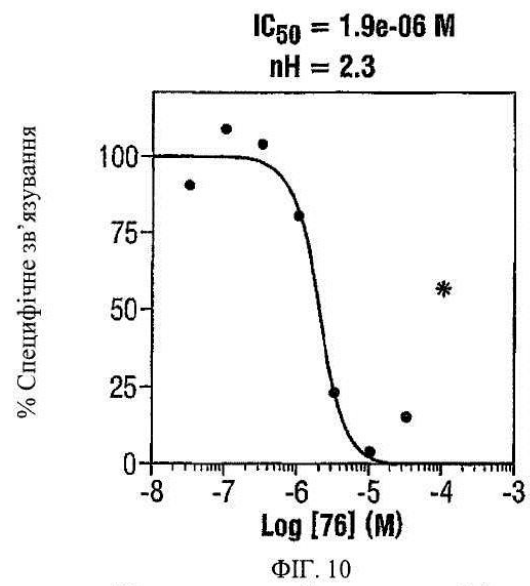
ФІГ. 4
(СПОЛУКА 67)



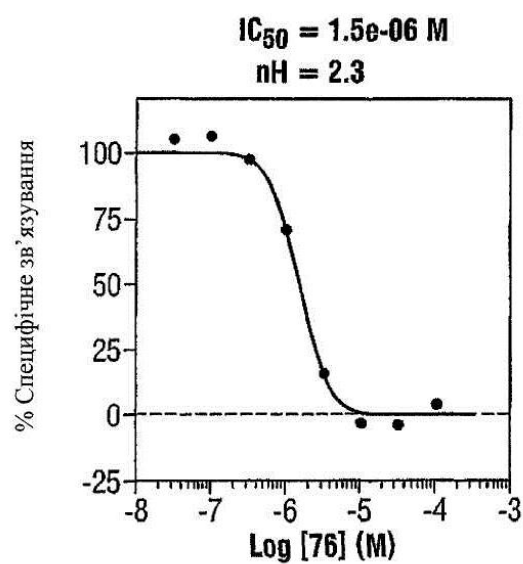
(Крива конкуренції для сполуки 68 на рецепторі NK1 людини)



(Крива конкуренції для сполуки 68 на рецепторі NK2 людини)



(Крива конкуренції для сполуки 76 на рецепторі NK1 людини)



ФІГ. 11
(Крива конкуренції для сполуки 76 на
рецепторі NK2 людини)