



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **110192** (13) **C2**
(51) МПК (2015.01)

C07D 405/12 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

A61P 3/00

A61P 25/00

C07D 209/08 (2006.01)

C07D 209/12 (2006.01)

C07D 209/18 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

<p>(21) Номер заявки: а 2011 06976</p> <p>(22) Дата подання заявки: 06.11.2009</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 10.12.2015</p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 61/112,152</p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 06.11.2008</p> <p>(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US</p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: 12.09.2011, Бюл.№ 17</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.12.2015, Бюл.№ 23</p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/US2009/063475, 06.11.2009</p>	<p>(72) Винахідник(и): Руа Сара С. Хадіда (US), Гротенхейс Петер Д. Й. (US), Міллер Марк Т. (US), Маккартні Джейсон (US), Ван Гур Фредрік (US), Нума Мехді Мішель Джамель (US), Чжоу Цзинлань (US), Беар Брайан (US)</p> <p>(73) Власник(и): ВЕРТЕКС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ ІНКОРПОРЕЙТЕД, 130 Waverly Street, Cambridge, MA 02139, United States of America (US)</p> <p>(74) Представник: Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №1115</p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2007/117715 A (VERTEX PHARMACEUTICALS INC.), 18.10.2007 WO 2004/035571 A1 (RIGEL PHARMACEUTICALS INC [US]; SINGH RAJINDER [US]; DARWISH IHAB S [US]), 29.04.2004</p>
--	--

(54) МОДУЛЯТОРИ АТФ-ЗВ'ЯЗУВАЛЬНИХ КАСЕТНИХ ПЕРЕНОСНИКІВ

(57) Реферат:

Сполуки за даним винаходом й композиції, які їх містять, застосовні як модулятори АТФ-зв'язувальних касетних (ABC) переносників або їх фрагментів, включаючи муковісцидозний регулятор трансмембранної провідності (CFTR).

Даний винахід також стосується способів лікування опосередкованих ABC-переносником захворювань з використанням сполук за даним винаходом.

UA 110192 C2

Перехресні посилання на споріднені заявки

За даним винаходом вимагається пріоритет відповідно до попередньої заявки на видачу патенту США № 61/112152, поданої 6 листопада 2008 року. Повний зміст попередньої заявки на видачу патенту США № 61/112,152 включений в цей документ за допомогою посилання.

5 Галузь техніки, до якої належить винахід

Даний винахід стосується модуляторів АТФ-зв'язувальних касетних (ABC) переносників або їх фрагментів, включаючи муковісцидозний регулятор трансмембранної провідності (CFTR), композицій, що їх містять, і способів їх використання. Даний винахід також стосується способів лікування опосередкованих ABC-переносником захворювань з використанням таких

10 модуляторів.

Передумови створення винаходу

ABC-переносники являють собою сімейство мембранних транспортних білків, які регулюють транспорт широкого ряду фармакологічних засобів, потенційно токсичних ліків і ксенобіотиків, а також аніонів. ABC-переносники являють собою гомологічні мембранні білки, які зв'язують і використовують клітинний аденозинтрифосфат (АТФ) для своїх специфічних видів активності. Деякі з цих переносників були відкриті як білки мультилікарської резистентності (як глікопротеїн MDR1-P або білок мультилікарської резистентності MRP1), які захищають зл�якісні ракові клітини від хіміотерапевтичних препаратів. До даного часу 48 ABC-переносників було ідентифіковано і розбито 7 сімейств на основі тотожності їх послідовностей і функцій.

20 ABC-переносники регулюють цілий ряд важливих фізіологічних функцій в організмі і забезпечують захист від шкідливих зовнішніх сполук. Внаслідок цього вони являють собою важливі потенційні мішені для ліків для лікування захворювань, асоційованих з дефектами переносників, запобігання транспорту ліків із клітини-мішені і впливу на інші захворювання, при яких може бути корисна модуляція активності ABC-переносників.

25 Одним представником сімейства ABC-переносників, звичайно асоційованим із захворюванням, є цАМФ/АТФ-опосередкований аніонний канал, CFTR. CFTR експресується в цілому ряді типів клітин, включаючи всмоктувальні і секреторні епітеліальні клітини, де він регулює потік аніонів через мембрану, також як і активність інших іонних каналів і білків. В епітеліальних клітинах нормальне функціонування CFTR є критичним для підтримання транспорту електролітів по всьому організму, включаючи легеневу тканину і тканину травної системи. CFTR складається з приблизно 1480 амінокислот, що кодують білок, який складається з тандемної реплікації трансмембранних доменів, кожний з яких містить шість трансмембранних спіралей і нуклеотидзв'язувальний домен. Два трансмембранні домени зв'язані великим полярним регуляторним (R)-доменом із множинними місцями фосфорилування, які регулюють активність каналу і клітинну міграцію.

30 CFTR-кодуючий ген був ідентифікований і секвенований (див. Gregory R. J. et al. (1990) Nature 347:382-386; Rich D. P. et al. (1990) Nature 347:358-362), (Riordan J. R. et al. (1989) Science 245:1066-1073). Дефект цього гена викликає мутації CFTR, які приводять до муковісцидозу (CF), найбільш поширеного летального генетичного захворювання у людей. Муковісцидоз уражає приблизно одну дитину з 2500 дітей у Сполучених Штатах Америки. У межах загальної чисельності населення Сполучених Штатів Америки до 10 мільйонів чоловік є носіями унікальної копії дефектного гена без видимих проявів хвороби. На відміну від них, особи з двома копіями асоційованого з CF гена страждають від виснажливої і згубної дії CF, включаючи хронічне захворювання легень.

45 У пацієнтів з муковісцидозом мутації CFTR, ендегенно експресованого в дихальному епітелії, приводять до зниженої апікальної секреції аніонів, що викликає дисбаланс транспорту іонів і рідин. Виникає в результаті зниження аніонного транспорту сприяє посиленому накопиченню слизу в легені і супутнім мікробним інфекціям, які, у кінцевому рахунку, приводять до смерті пацієнтів з CF. На доповнення до респіраторного захворювання, пацієнти з CF типово страждають від шлунково-кишкових проблем і недостатності підшлункової залози, яка за відсутності лікування приводить до смерті. На доповнення, більшість чоловіків з муковісцидозом безплідні, а серед жінок з муковісцидозом знижена фертильність. На відміну від важких наслідків двох копій асоційованого з CF гена, особи з унікальною копією асоційованого з CF гена виявляють збільшену стійкість до холери і зневоднювання, яке виникає внаслідок діареї, що, імовірно, пояснює відносно високу частоту гена CF у населення.

50 Аналіз послідовності гена CFTR CF хромосом виявив цілий ряд мутацій, що викликають захворювання (Cutting G. R. et al. (1990) Nature 346:366-369; Dean M. et al. (1990) Cell 61:863:870; і Kerem B-S. et al. (1989) Science 245:1073-1080; Kerem B-S. et al. (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:8447-8451). До даного часу було ідентифіковано більше 1000 мутацій, що викликають захворювання, у гені CF (<http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/>). Найбільш поширеною

60

мутацією є делеція фенілаланіну в положенні 508 амінокислотної послідовності CFTR, яка звичайно називається $\Delta F508$ -CFTR. Ця мутація відбувається приблизно в 70 % випадків муковісцидозу й асоційована з важкою формою захворювання.

Делеція залишку 508 у $\Delta F508$ -CFTR перешкоджає правильному укладанню білка, що утворюється. Це приводить до нездатності мутантного білка до виходу з ER і переміщення в плазматичну мембрану. У результаті число каналів, представлених у мембрані, значно менше спостережуваного в клітинах, експресуючих CFTR дикого типу. На доповнення до погіршеного транспорту мутації викликають дефекти у ворітному механізмі іонних каналів. Знижене число каналів у мембрані і дефектний ворітний механізм спільно ведуть до зниженого аніонного транспорту через епітелій, що приводить до дефектного транспорту іонів і рідин (Quinton P. M. (1990), FASEB J. 4:2709-2727). Проте, дослідження показали, що знижене число $\Delta F508$ -CFTR є функціональними, хоча й у меншій мірі в порівнянні з CFTR дикого типу (Dalemans et al. (1991), Nature Lond. 354: 526-528; Denning et al., supra; Pasyk і Foscett (1995), J. Cell. Biochem. 270: 12347-50). На доповнення до $\Delta F508$ -CFTR, інші мутації CFTR, що викликають захворювання, які приводять до дефектного транспорту, синтезу і/або ворітного механізму, можуть бути активовані або пригнічені зі зміною секреції аніонів і зі зміною розвитку хвороби і/або її тяжкості.

Хоча CFTR переносить цілий ряд молекул на доповнення до аніонів, ясно, що ця роль (транспорт аніонів) являє собою одиничний елемент у важливому механізмі транспорту іонів і води через епітелій. Інші елементи включають епітеліальний Na^+ -канал, ENaC, співпереносник $\text{Na}^+/2\text{Cl}^-/\text{K}^+$, Na^+ - K^+ -АТФазу помпу і базолатеральні мембранні K^+ -канали, відповідальні за поглинання хлоридів клітиною.

Ці елементи функціонують спільно для досягнення спрямованого транспорту через епітелій за допомогою їх селективної експресії і локалізації всередині клітини. Поглинання хлориду відбувається при узгодженій активності ENaC і CFTR, які знаходяться на апікальній мембрані, і Na^+ - K^+ -АТФазної помпи і Cl^- -каналів, експресованих на базолатеральні поверхні клітини. Вторинний активний транспорт хлоридів з люмінальної сторони приводить до накопичення внутрішньоклітинного хлориду, який потім може пасивно виходити з клітини за допомогою Cl^- -каналів, що приводить до спрямованого транспорту. Розташування співпереносника $\text{Na}^+/2\text{Cl}^-/\text{K}^+$, Na^+ - K^+ -АТФазної помпи і базолатеральних мембранних K^+ -каналів на базолатеральній поверхні і CFTR на люмінальній стороні координують секрецію хлориду через CFTR на люмінальній стороні. Оскільки вода, очевидно, ніколи сама активно не переноситься, її потік через епітелій залежить від незначних трансепітеліальних осмотичних градієнтів, утворюваних об'ємним потоком натрію і хлору.

На доповнення до муковісцидозу, модуляція активності CFTR може бути сприятлива для інших захворювань, які не викликаються безпосередньо мутаціями в CFTR, таких як секреторні захворювання й інші опосередковані CFTR захворювання, пов'язані з укладанням білка. Вони включають без обмеження хронічну обструктивну хворобу легень (ХОХЛ), синдром "сухого ока" і хворобу Шегрена.

ХОХЛ характеризується зниженням надходження повітря, яке є прогресуючим і не оборотним повною мірою. Зниження надходження повітря викликане гіперсекрецією слизу, емфіземою і бронхіолітом. Активатори CFTR мутантного або дикого типу надають потенційне лікування гіперсекреції слизу і порушеного мукоциліарного очищення, які є звичайними явищами при ХОХЛ. Конкретно, збільшення секреції аніонів через CFTR може полегшити транспорт рідин у поверхневу рідину дихальних шляхів для гідратації слизу і досягнення оптимальної в'язкості перичиліарної рідини. Це могло б приводити до посиленого мукоциліарного очищення й ослаблення асоційованих з ХОХЛ симптомів. Синдром "сухого ока" характеризується зниженням утворення слізної рідини й аномальним ліпідним, білковим і муциновим профілями слізної плівки. Існує багато причин "сухого ока", деякі з яких включають вік, LASIK-операцію по зору, артрит, медикаментозне лікування, хімічні/термічні опіки, алергії і захворювання, такі як муковісцидоз і хвороба Шегрена. Збільшення секреції аніонів через CFTR могло б поліпшити транспорт рідин з ендотеліальних клітин рогівки і оточуючих очей секреторних залоз зі збільшенням рогівкової гідратації. Це могло б допомогти пом'якшити симптоми, асоційовані із синдромом "сухого ока". Хвороба Шегрена являє собою аутоімунне захворювання, при якому імунна система атакує вологовидільні залози по всьому тілу, включаючи око, рот, шкіру, дихальну тканину, печінку, піхву і кишечник. Симптоми включають сухість очей, рота і піхви, а також захворювання легень. Хвороба також асоційована з ревматоїдним артритом, системним червоним вовчаком, системним склерозом і поліміозитом/дерматоміозитом. Вважається, що цю хворобу, варіанти лікування якої обмежені, викликає дефектний транспорт білків. Модулятори активності CFTR можуть гідратувати різні уражені захворюваннями органи і допомагати поліпшувати асоційовані з ним симптоми.

Як обговорювалося вище, вважається, що видалення залишку 508 у $\Delta F508$ -CFTR перешкоджає правильному укладанню білка, що утворюється, що приводить до нездатності цього мутантного білка вийти з ER і переміститися в плазматичну мембрану. У результаті, у плазматичній мембрані представлені недостатні кількості зрілого білка, і транспорт хлориду в епітеліальних тканинах значно знижений. Фактично, було показано, що цей клітинний феномен дефектного процесингу в ER ABC-переносників апаратом ER лежить в основі не тільки CF, але і широкого ряду інших відокремлених і спадкових захворювань. Два шляхи, по яких може відбуватися порушення функціонування апарату ER, полягають або у втраті спряження з експортом білків ER, що приводить до їх руйнування, або у накопиченні ER зазначених дефектних/неправильно згорнутих білків [Aridor M. et al., *Nature Med.*, 5(7), pp. 745-751 (1999); Shastri B.S. et al., *Neurochem. International*, 43, pp. 1-7 (2003); Rutishauser J. et al., *Swiss Med Wkly*, 132, pp. 211-222 (2002); Morello J.P. et al., *TIPS*, 21, pp. 466-469 (2000); Brass P. et al., *Human Mut.*, 14, pp. 186-198 (1999)]. Захворюваннями, асоційованими з першим класом порушень ER, є муковісцидоз (обумовлений неправильно згорнутим $\Delta F508$ -CFTR, описаний вище), первинна емфізема (обумовлена альфа-1-антитрипсином; не-Piz-варіанти), спадковий гемохроматоз, дефекти системи коагуляції/фібринолізу, такі як дефіцит протеїну C, спадковий ангіоневротичний набряк типу I, дефекти процесингу ліпідів, такі як сімейна гіперхолестеринемія, хіломікронемія типу I, абеталіпопротеїнемія, лізосомальні хвороби накопичення, такі як хвороба І-клітин/псевдо-Гурлер, мукополісахаридози (обумовлені лізосомальними ферментами процесингу), хвороба Сандхоффа/Тей-Сакса (обумовлена β -гексозамінідазою), синдром Криглера-Найяра тип II (обумовлений UDP-глюкуроніл-сіалілтрансферазою), поліендокринопатія/гіперінсулінемія, цукровий діабет (обумовлений інсуліновим рецептором), карликовість Ларона (обумовлена рецептором гормону росту), недостатність мієлопероксидази, вроджений гіпопаратиреоз (обумовлений препаратиреоїдним гормоном), меланома (обумовлена тирозиназою). Захворюваннями, асоційованими з останнім класом порушень ER, є гліканоз CDG типу 1, первинна емфізема (обумовлена альфа-1-антитрипсином (Piz-варіант), вроджений гіпертиреоз, недосконалий остеогенез (обумовлений проколагеном типів I, II, IV), вроджена гіпофібриногенемія (обумовлена фібриногеном), дефіцит АСТ (обумовлений альфа-1-антихімотрипсином), нецукровий діабет (DI), нейрогенний DI (обумовлений гормоном вазопресину/V2-рецептором), нирковий DI (обумовлений аквапорином II), синдром Шарко-Марі-Тута (обумовлений периферичним мієліновим білком 22), хвороба Пеліцеуса-Мерцбахера, нейродегенеративне захворювання, таке як хвороба Альцгеймера (обумовлена β APP і пресенілінами), хвороба Паркінсона, аміотрофічний бічний склероз, прогресуючий над'ядерний параліч, хвороба Піка, деякі поліглутамінові неврологічні порушення, такі як хвороба Гентінгтона, спіноцеребелярна атаксія типу I, спінально-бульбарна м'язова атрофія, дентаторубро-палідолярна атрофія і міотонічна дистрофія, а також губчаті енцефалопатії, такі як спадкова хвороба Крейтцфельда-Якоба (обумовлена дефектом процесингу пріонного білка), хвороба Фабрі (обумовлена лізосомальним ферментом альфа-галактозидазою A) і синдром Штреусслера-Шейнкера (обумовлений дефектом процесингу Prp).

На доповнення до активації активності CFTR, зниження секреції CFTR аніонів може бути сприятливим для лікування секреторних діарей, при яких епітеліальний транспорт води різко збільшений в результаті активованого посилення секреції транспорту хлору. Механізм включає підвищення вмісту цамф і стимуляцію CFTR.

Хоча існує множина причин діареї, основні наслідки захворювань діареєю, що виникають унаслідок надлишкового транспорту хлориду, є звичайним явищем для усіх них і включають зневоднювання, ацидоз, уповільнений ріст і смерть.

Гострі і хронічні діареї представляють серйозну медичну проблему в багатьох частинах світу. Діарея є як значним фактором при виснаженні, так і головною причиною смерті (5000000 смертей на рік) дітей у віці до п'яти років.

Секреторні діареї також є небезпечним станом для пацієнтів із синдромом набутого імунodefіциту (СНІД) і хронічним запальним захворюванням кишечника (IBD). У 16 мільйонів подорожуючих із промислово розвинутих країн у країни, що розвиваються, щорічно розвивається діарея, причому тяжкість і число випадків діареї залежать від країни і району подорожі.

Діарея у худоби і домашніх тварин, таких як корови, свині і коні, вівці, кози, кішки і собаки, також відома як пронос, є головною причиною смерті цих тварин. Діарея може бути результатом будь-якої важливої зміни, такої як відлучення від матері або фізичне переміщення, а також відповіддю на цілий ряд бактеріальних або вірусних інфекцій, і, як правило, відбувається протягом перших декількох годин життя тварини.

Найбільш розповсюдженою бактерією, що викликає діарею, є ентеротоксигенна *E. coli* (ETEC), що містить пілусний антиген K99. Звичайні вірусні причини діареї включають ротавірус і коронавірус. Інші інфекційні агенти включають, серед інших, криптоспорицію, кишкову лямблію і сальмонелу.

Симптоми ротавірусної інфекції включають виділення водянистого калу, дегідратацію і слабкість. Коронавірус викликає більш важке захворювання в новонароджених тварин і має більш високий рівень смертності в порівнянні з ротавірусною інфекцією. Проте, молода тварина часто може бути заражена одночасно більше ніж одним вірусом або сполученням вірусних і бактеріальних мікроорганізмів. Це значно збільшує тяжкість захворювання.

Отже, існує потреба в модуляторах активності ABC-переносників і в композиціях, що їх містять, які можуть бути використані для модуляції активності ABC-переносників у клітинній мембрані ссавця.

Існує потреба в способах лікування захворювань, опосередкованих ABC-переносниками, з використанням модуляторів активності ABC-переносників.

Існує потреба в способах модуляції активності ABC-переносників у клітинній мембрані ссавця *ex vivo*.

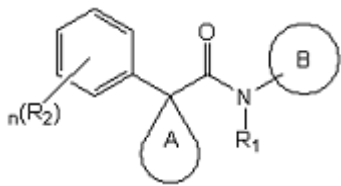
Існує потреба в модуляторах активності CFTR, які можуть бути використані для модуляції активності CFTR у клітинній мембрані ссавця.

Існує потреба в способах лікування CFTR-опосередкованих захворювань з використанням таких модуляторів активності CFTR.

Існує потреба в способах модуляції активності CFTR у клітинній мембрані ссавця *ex vivo*.

Короткий опис винаходу

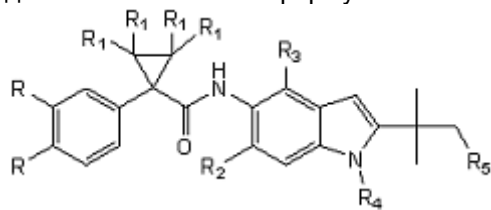
До даного моменту виявлено, що сполуки за даним винаходом і їх фармацевтично прийнятні композиції застосовні як модулятори активності ABC-переносників, зокрема активності CFTR. Зазначені сполуки представлені загальною формулою I:



I

або їх фармацевтично прийнятними солями, де значення R_1 , R_2 , кільця A, кільця B і n описані нижче.

Також до даного моменту виявлено, що сполуки за даним винаходом і їх фармацевтично прийнятні композиції застосовні як модулятори активності ABC-переносників. Ці сполуки представлені загальною формулою II:



II

або їх фармацевтично прийнятними солями, де значення R, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 і R_5 описані нижче.

Зазначені сполуки і фармацевтично прийнятні композиції застосовні для лікування або зменшення тяжкості цілого ряду захворювань, розладів або станів, включаючи без обмеження муковісцидоз, первинну емфізему, спадковий гемохроматоз, дефекти системи коагуляції/фібринолізу, такі як дефіцит протеїну C, спадковий ангіоневротичний набряк типу 1, дефекти процесингу ліпідів, такі як сімейна гіперхолестеринемія, хіломікронемія типу I, абеталіпопротеїнемія, лізосомальні хвороби накопичення, такі як хвороба I-клітин/псевдо-Гурлер, мукополісахаридози, хвороба Сандхоффа/Тея-Сакса, синдром Криглера-Найяра типу II, поліендокринопатія/гіперінсулінемія, цукровий діабет, карликовість Ларона, недостатність мієлопероксидази, первинний гіпопаратиреоз, меланома, гліканоз CDG типу 1, первинна емфізема, вроджений гіпертиреоз, недосконалий остеогенез, вроджена гіпофібриногенемія, дефіцит АСТ, нейрогенний і нирковий нецукровий діабет, синдром Шарко-Марі-Тута, хвороба Пеліцеуса-Мерцбахера, нейродегенеративні захворювання, такі як хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, аміотрофічний бічний склероз, прогресуючий над'ядерний параліч, хвороба Піка, деякі поліглутамінові неврологічні порушення, такі як хвороба Гентінгтона, спіноцеребелярна атаксія типу I, спінально-бульбарна м'язова атрофія, дентаторубро-палідолярна атрофія і міотонічна дистрофія, а також губчаті енцефалопатії, такі як спадкова

хвороба Крейтцфельда-Якоба, хвороба Фабрі і синдром Штреусслера-Шейнкера, ХОХЛ, синдром "сухого ока" і хвороба Шегрена.

Докладний опис винаходу

I. Визначення

5 Використовувані в цьому документі наступні визначення застосовуються, якщо інше не зазначено особливо.

Використовуваний у цьому документі термін "ABC-переносник" означає білок ABC-переносника або його фрагмент, що містить принаймні один зв'язувальний домен, де згаданий білок або його фрагмент знаходиться *in vivo* або *in vitro*. Використовуваний у цьому документі

10 термін "зв'язувальний домен" означає домен на ABC-переноснику, що може зв'язуватися з модулятором (дивіться, наприклад, Hwang T. C. et al., J. Gen. Physiol. (1998): 111(3), 477-90).

Використовуваний у цьому документі термін "CFTR" означає муковісцидозний регулятор трансмембранної провідності або його мутацію, здатний до регулюючого активності, включаючи без обмеження $\Delta F508$ CFTR і G551D CFTR (дивіться, наприклад,

15 <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/>, для CFTR мутацій).

Використовуваний у цьому документі термін "модуляція" означає збільшення або зменшення, наприклад, активності, у кількості, що піддається вимірюванню. Сполуки, які модулюють активність ABC-переносника, таку як активність CFTR, шляхом збільшення активності ABC-переносника, наприклад аніонного каналу CFTR, називають агоністами.

20 Сполуки, які модулюють активність ABC-переносника, таку як активність CFTR, шляхом зменшення активності ABC-переносника, наприклад аніонного каналу CFTR, називають антагоністами. Агоніст взаємодіє з ABC-переносником, таким як аніонний канал CFTR, зі збільшенням здатності рецептора перетворювати внутрішньоклітинний сигнал у відповідь на зв'язування ендogenousного ліганду. Антагоніст взаємодіє з ABC-переносником, таким як CFTR, і

25 конкурує з ендogenousним(и) лігандом(ами) або субстратом(ами) за зв'язування із сайтом(ами) на рецепторі зі зменшенням здатності рецептора перетворювати внутрішньоклітинний сигнал у відповідь на зв'язування ендogenousного ліганду.

Вираз "лікування або зниження тяжкості захворювання, опосередкованого ABC-переносником", стосується як методів лікування захворювань, які безпосередньо викликані активністю ABC-переносників і/або CFTR, так і пом'якшення симптомів захворювань, опосередковано викликаних активністю ABC-переносників і/або аніонних каналів CFTR. Приклади захворювань, симптоми яких можуть знаходитися під впливом активності ABC-переносника і/або активності CFTR, включають муковісцидоз, первинну емфізему, спадковий гемохроматоз, дефекти системи коагуляції/фібринолізу, такі як дефіцит протеїну C, спадковий

35 ангіоневротичний набряк типу 1, дефекти процесингу ліпідів, такі як сімейна гіперхолестеринемія, хіломікронемія типу I, абеталіпопротеїнемія, лізосомальні хвороби накопичення, такі як хвороба І-клітин/псевдо-Гурлер, мукополісахаридози, хвороба Сандхоффа/Тей-Сакса, синдром Криглера-Найяра типу II, поліендокринопатія/гіперінсулінемія, цукровий діабет, карликовість Ларона, недостатність мієлопероксидази, первинний гіпопаратиреоз, меланома, гліканоз CDG типу 1, первинна емфізема, вроджений гіпертиреоз, недосконалий остеогенез, вроджена гіпофібриногенемія, дефіцит АСТ, нецукровий діабет (DI), нейрогенний DI, нефрогенний DI, синдром Шарко-Марі-Тута, хвороба Перліцеуса-Мерцбахера, нейродегенеративні захворювання, такі як хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, аміотрофічний бічний склероз, прогресуючий над'ядерний параліч, хвороба Піка, деякі

45 поліглутамінові неврологічні порушення, такі як хвороба Гентінгтона, спіноцеребелярна атаксія типу I, спінально-бульбарна м'язова атрофія, дентаторубро-палідолярна атрофія і міотонічна дистрофія, а також губчаті енцефалопатії, такі як спадкова хвороба Крейтцфельда-Якоба, хвороба Фабрі і синдром Штреусслера-Шейнкера, ХОХЛ, синдром "сухого ока" і хвороба Шегрена.

Для цілей даного винаходу, хімічні елементи визначені відповідно до Періодичної таблиці елементів, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. Крім того, основні принципи органічної хімії описані в "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, і "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.: Smith M.B. and March J., John Wiley & Sons, New York: 2001, повний зміст яких включено в цей документ за допомогою посилання.

55 Як описано в цьому документі, сполуки за даним винаходом можуть бути необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, такими як загалом представлені вище, або розбиті на конкретні класи, підкласи і види за даним винаходом.

Використовуваний у цьому документі термін "аліфатична група" охоплює терміни алкіл, алкеніл, алкініл, причому кожний з яких необов'язково заміщений, як представлено нижче.

Використовуваний у цьому документі термін "алкільна група" стосується насиченої аліфатичної вуглеводневої групи, яка містить 1-12 (наприклад, 1-8, 1-6 або 1-4) атомів вуглецю. Алкільна група може бути нерозгалуженою або розгалуженою. Приклади алкільних груп включають без обмеження метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, н-гептил або 2-етилгексил. Алкільна група може бути заміщена (тобто необов'язково заміщена) одним або декількома замісниками, такими як галоген, фосфо, циклоаліфатична група [наприклад, циклоалкіл або циклоалкеніл], гетероциклоаліфатична група [наприклад, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл], арил, гетероарил, алкокси, ароїл, гетероароїл, ацил [наприклад, (аліфатична група)карбоніл, (циклоаліфатична група)карбоніл або (гетероциклоаліфатична група)карбоніл], нітро, ціано, амід [наприклад, (циклоалкілалкіл)карбоніламіно, арилкарбоніламіно, аралкілкарбоніламіно, (гетероциклоалкіл)карбоніламіно, (гетероциклоалкілалкіл)-карбоніламіно, гетероарилкарбоніламіно, гетероаралкілкарбоніламіно, алкіламінокарбоніл, циклоалкіламінокарбоніл, гетероциклоалкіламінокарбоніл, ариламінокарбоніл або гетероариламінокарбоніл], аміно [наприклад, (аліфатична група)аміно, (циклоаліфатична група)аміно або (гетероциклоаліфатична група)аміно], сульфоніл [наприклад, (аліфатична група)-SO₂-], сульфініл, сульфаніл, сульфокси, сечовина, тіосечовина, сульфамойл, сульфамід, оксо, карбокси, карбамоїл, (циклоаліфатична група)окси, (гетероциклоаліфатична група)окси, арилокси, гетероарилокси, аралкілокси, гетероарилалкокси, алкоксикарбоніл, алкілкарбонілокси або гідрокси. Без обмеження деякі приклади заміщених алкілів включають карбоксіалкіл (такий як HOOC-алкіл, алкоксикарбоніалкіл і алкілкарбонілоксіалкіл), ціаноалкіл, гідроксіалкіл, алкоксіалкіл, ацилалкіл, аралкіл, (алкоксіарил)алкіл, (сульфоніламіно)алкіл (такий як (алкіл-SO₂-аміно)алкіл), аміноалкіл, амідолалкіл, (циклоаліфатична група)алкіл або галогеналкіл.

Використовуваний у цьому документі термін "алкенільна група" стосується аліфатичної вуглеводневої групи, яка містить 2-8 (наприклад, 2-12, 2-6 або 2-4) атомів вуглецю і принаймні один подвійний зв'язок. За аналогією з алкільною групою, алкенільна група може бути нерозгалуженою або розгалуженою. Приклади алкенільної групи включають без обмеження аліл, ізопреніл, 2-бутеніл і 2-гексеніл. Алкенільна група може бути необов'язково заміщена одним або декількома замісниками, такими як галоген, фосфо, циклоаліфатична група [наприклад, циклоалкіл або циклоалкеніл], гетероциклоаліфатична група [наприклад, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл], арил, гетероарил, алкокси, ароїл, гетероароїл, ацил [наприклад, (аліфатична група)карбоніл, (циклоаліфатична група)карбоніл або (гетероциклоаліфатична група)карбоніл], нітро, ціано, амід [наприклад, (циклоалкілалкіл)карбоніламіно, арилкарбоніламіно, аралкілкарбоніламіно, (гетероциклоалкіл)карбоніламіно, (гетероциклоалкілалкіл)-карбоніламіно, гетероарилкарбоніламіно, гетероаралкілкарбоніламіно, алкіламінокарбоніл, циклоалкіламінокарбоніл, гетероциклоалкіламінокарбоніл, ариламінокарбоніл або гетероариламінокарбоніл], аміно [наприклад, (аліфатична група)аміно, (циклоаліфатична група)аміно, (гетероциклоаліфатична група)аміно або (аліфатична група)сульфоніламіно], сульфоніл [наприклад, алкіл-SO₂-, (циклоаліфатична група)-SO₂- або арил-SO₂-], сульфініл, сульфаніл, сульфокси, сечовина, тіосечовина, сульфамойл, сульфамід, оксо, карбокси, карбамоїл, (циклоаліфатична група)окси, (гетероциклоаліфатична група)окси, арилокси, гетероарилокси, аралкілокси, гетероарилалкокси, алкоксикарбоніл, алкілкарбонілокси або гідрокси. Без обмеження деякі приклади заміщених алкенілів включають ціаноалкеніл, алкоксіалкеніл, ацилалкеніл, гідроксіалкеніл, аралкеніл, (алкоксіарил)алкеніл, (сульфоніламіно)алкеніл (такий як (алкіл-SO₂-аміно)алкеніл), аміноалкеніл, амідолалкеніл, (циклоаліфатична група)алкеніл або галогеналкеніл.

Використовуваний у цьому документі термін "алкінільна група" стосується аліфатичної вуглеводневої групи, яка містить 2-8 (наприклад, 2-12, 2-6 або 2-4) атомів вуглецю і принаймні один потрійний зв'язок. Алкінільна група може бути нерозгалуженою або розгалуженою. Приклади алкінільної групи включають без обмеження пропаргіл і бутиніл. Алкінільна група може бути необов'язково заміщена одним або декількома замісниками, такими як ароїл, гетероароїл, алкокси, циклоалкілокси, гетероциклоалкілокси, арилокси, гетероарилокси, аралкілокси, нітро, карбокси, ціано, галоген, гідрокси, сульфо, меркапто, сульфаніл [наприклад, (аліфатична група)сульфаніл або (циклоаліфатична група)сульфаніл], сульфініл [наприклад, (аліфатична група)сульфініл або (циклоаліфатична група)сульфініл], сульфоніл [наприклад, (аліфатична група)-SO₂-, (аліфатична група)аміно-SO₂- або (циклоаліфатична група)-SO₂-], амід [наприклад, амінокарбоніл, алкіламінокарбоніл, алкілкарбоніламіно, циклоалкіламінокарбоніл, гетероциклоалкіламінокарбоніл, циклоалкілкарбоніламіно, ариламінокарбоніл, арилкарбоніламіно, аралкілкарбоніламіно, (гетероциклоалкіл)карбоніламіно,

(циклоалкілалкіл)карбоніламіно, гетероаралкілкарбоніламіно, гетероарилкарбоніламіно або гетероариламінокарбоніл], сечовина, тіосечовина, сульфаміол, сульфамід, алкоксикарбоніл, алкілкарбонілокси, циклоаліфатична група, гетероциклоаліфатична група, арил, гетероарил, ацил [наприклад, (циклоаліфатична група)карбоніл або (гетероциклоаліфатична

група)карбоніл], аміно [наприклад, (аліфатична група)аміно], сульфокси, оксо, карбокси, карбамоїл, (циклоаліфатична група)окси, (гетероциклоаліфатична група)окси або (гетероарил)алкокси.

Використовуваний у цьому документі термін "амідо" охоплює як "амінокарбоніл", так і "карбоніламіно". Зазначені терміни, використовувані окремо або в сполученні з іншою групою, стосуються амідогрупи, такої як $-N(R^X)-C(O)-R^Y$ або $-C(O)-N(R^X)_2$ при використанні на кінцях групи, і $-C(O)-N(R^X)-$ або $-N(R^X)-C(O)-$ при використанні усередині групи, де R^X і R^Y визначені нижче. Приклади амідогруп включають алкіламідо (таку як алкілкарбоніламіно або алкіламінокарбоніл), (гетероциклоаліфатична група)амідо, (гетероаралкіл)амідо, (гетероарил)амідо, (гетероциклоалкіл)алкіламідо, ариламідо, аралкіламідо, (циклоалкіл)алкіламідо або циклоалкіламідо.

Використовуваний у цьому документі термін "аміногрупа" стосується $-NR^X R^Y$, де кожний з R^X і R^Y незалежно являє собою водень, аліфатичну групу, циклоаліфатичну групу, (циклоаліфатична група)аліфатичну групу, арил, араліфатичну групу, гетероциклоаліфатичну групу, (гетероциклоаліфатична група)аліфатичну групу, гетероарил, карбокси, сульфаніл, сульфініл, сульфоніл, (аліфатична група)карбоніл, (циклоаліфатична група)карбоніл, ((циклоаліфатична група)аліфатична група)карбоніл, арилкарбоніл, (араліфатична група)карбоніл, (гетероциклоаліфатична група)карбоніл, ((гетероциклоаліфатична група)аліфатична група)карбоніл, (гетероарил)карбоніл або (гетероараліфатична група)карбоніл, кожна з яких визначена в цьому документі і необов'язково заміщена. Приклади аміногруп включають алкіламіно, діалкіламіно або ариламіно. Якщо термін "аміно" не є кінцевою групою (наприклад, алкілкарбоніламіно), то він представлений у вигляді $-NR^X-$. R^X має те ж значення, що і визначене вище.

Використовуваний у цьому документі термін "арильна група", використовуваний окремо або як частина більшого фрагмента, як у термінах "аралкіл", "аралкокси" або "арилоксиалкіл", стосується моноциклічних (наприклад, феніл), біциклічних (наприклад, інденіл, нафталеніл, тетрагідронафтил, тетрагідроінденіл) і трициклічних (наприклад, флуореніл, тетрагідрофлуореніл або тетрагідроантраценіл, антраценіл) кільцевих систем, у яких моноциклічна кільцева система є ароматичною або принаймні одне з кілець у біциклічній або трициклічній кільцевій системі є ароматичним. Біциклічні і трициклічні групи включають бензоконденсовані 2-3-членні карбоциклічні кільця. Наприклад, бензоконденсована група включає феніл, з'єднаний із двома або більше C_{4-8} карбоциклічними фрагментами. Арил необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, включаючи аліфатичну групу [наприклад, алкіл, алкеніл або алкініл], циклоаліфатичну групу, (циклоаліфатична група)аліфатичну групу, гетероциклоаліфатичну групу, (гетероциклоаліфатична група)аліфатичну групу, арил, гетероарил, алкокси, (циклоаліфатична група)окси, (гетероциклоаліфатична група)окси, ароїл, гетероароїл, аміно, оксо (на неароматичному карбоциклічному кільці бензоконденсованого біциклічного або трициклічного арилу), нітро, карбокси, амідо, ацил [наприклад, (аліфатична група)карбоніл, (циклоаліфатична група)карбоніл, ((циклоаліфатична група)аліфатична група)карбоніл, (араліфатична група)карбоніл, (гетероциклоаліфатична група)карбоніл, ((гетероциклоаліфатична група)аліфатична група)карбоніл або (гетероараліфатична група)карбоніл], сульфоніл [наприклад, (аліфатична група)- SO_2- або аміно- SO_2-], сульфініл [наприклад, (аліфатична група)- $S(O)-$ або (циклоаліфатична група)- $S(O)-$], сульфаніл [наприклад, (аліфатична група)- $S-$], ціано, галоген, гідрокси, меркапто, сульфокси, сечовину, тіосечовину, сульфаміол, сульфамід або карбамоїл. Як альтернатива, арил може бути незаміщеним.

Необмежені приклади заміщених арилів включають галогенарил [наприклад, моно-, ди- (такі як пара, мета-дигалогенарил) і (тригалоген)арил], (карбокси)арил [наприклад, (алкоксикарбоніл)арил, ((аралкіл)карбонілокси)арил і (алкоксикарбоніл)арил], (амідо)арил [наприклад, (амінокарбоніл)арил, (((алкіламіно)алкіл)амінокарбоніл)арил, (алкілкарбоніл)аміноарил, (ариламінокарбоніл)арил і (((гетероарил)аміно)карбоніл)арил], аміноарил [наприклад, ((алкілсульфоніл)аміно)арил або ((діалкіл)аміно)арил], (ціаноалкіл)арил, (алкокси)арил, (сульфаміол)арил [наприклад, (аміносульфоніл)арил], (алкілсульфоніл)арил, (ціано)арил, (гідроксіалкіл)арил, ((алкокси)алкіл)арил, (гідрокси)арил, ((карбокси)алкіл)арил, (((діалкіл)аміно)алкіл)арил, (нітроалкіл)арил, (((алкілсульфоніл)аміно)алкіл)арил, ((гетероциклоаліфатична група)карбоніл)арил, ((алкілсульфоніл)алкіл)арил, (ціаноалкіл)арил,

(гідроксіалкіл)арил, (алкілкарбоніл)арил, алкіларил, (тригалогеналкіл)арил, пара-аміно-мета-алкоксикарбоніларил, пара-аміно-мета-ціаноарил, пара-галоген-мета-аміноарил або (мета-(гетероциклоаліфатична група)-о-(алкіл))арил.

Використовуваний у цьому документі термін "араліфатична група", така як "аралкільна група", стосується аліфатичної групи (наприклад, C₁₋₄алкільна група), яка заміщена арильною групою. "Аліфатична група", "алкіл" і "арил" визначені в цьому документі. Прикладом араліфатичної групи, такої як аралкільна група, є бензил.

Використовуваний у цьому документі термін "аралкільна група" стосується алкільної групи (наприклад, C₁₋₄алкільна група), яка заміщена арильною групою. Як термін "алкіл", так і термін "арил" були визначені вище. Прикладом аралкільної групи є бензил. Аралкіл необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, такими як аліфатична група [наприклад, алкіл, алкеніл або алкініл, включаючи карбоксіалкіл, гідроксіалкіл або галогеналкіл, такий як трифторметил], циклоаліфатична група [наприклад, циклоалкіл або циклоалкеніл], (циклоалкіл)алкіл, гетероциклоалкіл, (гетероциклоалкіл)алкіл, арил, гетероарил, алкокси, циклоалкілокси, гетероциклоалкілокси, арилокси, гетероарилокси, аралкілокси, гетероаралкілокси, ароїл, гетероароїл, нітро, карбокси, алкоксикарбоніл, алкілкарбонілокси, амідо [наприклад, амінокарбоніл, алкілкарбоніламіно, циклоалкілкарбоніламіно, (циклоалкілалкіл)карбоніламіно, арилкарбоніламіно, аралкілкарбоніламіно, (гетероциклоалкіл)карбоніламіно, (гетероциклоалкілалкіл)карбоніламіно, гетероарилкарбоніламіно або гетероаралкілкарбоніламіно], ціано, галоген, гідрокси, ацил, меркапто, алкілсульфаніл, сульфокси, сечовина, тіосечовина, сульфамойл, сульфамід, оксо або карбамоїл.

Використовуваний у цьому документі термін "біциклічна кільцева система" включає 8-12- (наприклад, 9-, 10- або 11-)членні структури, які утворюють два кільця, причому зазначені два кільця містять принаймні один загальний атом (наприклад, 2 загальні атоми). Біциклічні кільцеві системи включають біциклоаліфатичні групи (наприклад, біциклоалкіл або біциклоалкеніл), біциклогетероаліфатичні групи, біциклічні арили і біциклічні гетероарили.

Використовувані в цьому документі терміни "карбоцикл" або "циклоаліфатична група" включають "циклоалкільну групу" і "циклоалкенільну групу", причому кожна з них необов'язково заміщена, як представлено нижче.

Використовуваний у цьому документі термін "циклоалкільна група" стосується насиченого карбоциклічного моно- або біциклічного (конденсованого або зв'язаного місточковим зв'язком) кільця з 3-10 (наприклад, 5-10) атомів вуглецю. Приклади циклоалкільних груп включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, адамантил, норборніл, кубіл, октагідроінденіл, декагідронафтил, біцикло[3.2.1]октил, біцикло[2.2.2]октил, біцикло[3.3.1]ноніл, біцикло[3.3.2]децил, біцикло[2.2.2]октил, адамантил або ((амінокарбоніл)циклоалкіл)циклоалкіл.

Використовуваний у цьому документі термін "циклоалкенільна група" стосується неароматичного карбоциклічного кільця з 3-10 (наприклад, 4-8) атомів вуглецю, яке містить один або декілька подвійних зв'язків. Приклади циклоалкенільних груп включають циклопентил, 1,4-циклогексидієніл, циклогептеніл, циклооктеніл, гексагідроінденіл, октагідронафтил, циклогексеніл, циклопентеніл, біцикло[2.2.2]октеніл або біцикло[3.3.1]ноненіл.

Циклоалкільна або циклоалкенільна група може бути необов'язково заміщена одним або декількома замісниками, такими як фосфор, аліфатична група [наприклад, алкіл, алкеніл або алкініл], циклоаліфатична група, (циклоаліфатична група)аліфатична група, гетероциклоаліфатична група, (гетероциклоаліфатична група)аліфатична група, арил, гетероарил, алкокси, (циклоаліфатична група)окси, (гетероциклоаліфатична група)окси, арилокси, гетероарилокси, (араліфатична група)окси, (гетероараліфатична група)окси, ароїл, гетероароїл, аміно, амідо [наприклад, (аліфатична група)карбоніламіно, (циклоаліфатична група)карбоніламіно, ((циклоаліфатична група)аліфатична група)карбоніламіно, (арил)карбоніламіно, (араліфатична група)карбоніламіно, (гетероциклоаліфатична група)карбоніламіно, ((гетероциклоаліфатична група)аліфатична група)карбоніламіно, (гетероарил)карбоніламіно або (гетероараліфатична група)карбоніламіно], нітро, карбокси [наприклад, НООС-, алкоксикарбоніл або алкілкарбонілокси], ацил [наприклад, (циклоаліфатична група)карбоніл, ((циклоаліфатична група)аліфатична група)карбоніл, (араліфатична група)карбоніл, (гетероциклоаліфатична група)карбоніл, ((гетероциклоаліфатична група)аліфатична група)карбоніл або (гетероараліфатична група)карбоніл], ціано, галоген, гідрокси, меркапто, сульфоніл [наприклад, алкіл-SO₂- і арил-SO₂-], сульфініл [наприклад, алкіл-S(O)-], сульфаніл [наприклад, алкіл-S-], сульфокси, сечовина, тіосечовина, сульфамойл, сульфамід, оксо або карбамоїл.

Використовувані в цьому документі терміни "гетероцикл" або "гетероциклоаліфатична група" включають гетероциклоалکیلну групу і гетероциклоалкенільну групу, причому кожна з них необов'язково заміщена, як представлено нижче.

Використовуваний у цьому документі термін "гетероциклоалکیلна група" стосується 3-10-членної моно- або біциклічної (конденсована або зв'язана місточковим зв'язком) (наприклад, від 5-10-членної моно- або біциклічної) насиченої кільцевої структури, у якій один або декілька кільцевих атомів являють собою гетероатом (наприклад, N, O, S або їх сполучення). Приклади гетероциклоалکیلної групи включають піперидил, піперазил, тетрагідропіраніл, тетрагідрофурил, 1,4-діоксоланіл, 1,4-дитіаніл, 1,3-діоксоланіл, оксазолідил, ізоксазолідил, морфолініл, тіоморфоліл, октагідробензофурил, октагідрохроменіл, октагідратіохроменіл, октагідроіндоліл, октагідропіриндиніл, декагідрохінолініл, октагідробензо[b]тіофеніл, 2-оксабіцикло[2.2.2]октил, 1-азабіцикло[2.2.2]октил, 3-азабіцикло[3.2.1]октил і 2,6-діоксатрицикло[3.3.1.0^{3,7}]ноніл. Моноциклічна гетероциклоалکیلна група може бути з'єднана з фенільним фрагментом з утворенням структур, таких як тетрагідроізохінолін, який буде визначений як гетероарил.

Використовуваний у цьому документі термін "гетероциклоалкенільна група" стосується моно- або біциклічної (наприклад, від 5-10-членної моно- або біциклічної) неароматичної кільцевої структури, що містить один або декілька подвійних зв'язків, у якій один або декілька кільцевих атомів являють собою гетероатом (наприклад, N, O або S). Моноциклічні і біциклічні гетероциклоаліфатичні групи нумеруються згідно зі стандартною хімічною номенклатурою.

Гетероциклоалکیلна або гетероциклоалкенільна група може бути необов'язково заміщена одним або декількома замісниками, такими як фосфор, аліфатична група [наприклад, алкіл, алкеніл або алкініл], циклоаліфатична група, (циклоаліфатична група)аліфатична група, гетероциклоаліфатична група, (гетероциклоаліфатична група)аліфатична група, арил, гетероарил, алкокси, (циклоаліфатична група)окси, (гетероциклоаліфатична група)окси, арилокси, гетероарилокси, (араліфатична група)окси, (гетероараліфатична група)окси, ароїл, гетероароїл, аміно, амідо [наприклад, (аліфатична група)карбоніламіно, (циклоаліфатична група)карбоніламіно, ((циклоаліфатична група)аліфатична група)карбоніламіно, (арил)карбоніламіно, (араліфатична група)карбоніламіно, (гетероциклоаліфатична група)карбоніламіно, ((гетероциклоаліфатична група)аліфатична група)карбоніламіно, (гетероарил)карбоніламіно або (гетероараліфатична група)карбоніламіно], нітро, карбокси [наприклад, НООС-, алкоксикарбоніл або алкілкарбонілокси], ацил [наприклад, (циклоаліфатична група)карбоніл, ((циклоаліфатична група)аліфатична група)карбоніл, (араліфатична група)карбоніл, (гетероциклоаліфатична група)карбоніл, ((гетероциклоаліфатична група)аліфатична група)карбоніл або (гетероараліфатична група)карбоніл], нітро, ціано, галоген, гідрокси, меркапто, сульфоніл [наприклад, алкілсульфоніл і арилсульфоніл], сульфініл [наприклад, алкілсульфініл], сульфаніл [наприклад, алкілсульфаніл], сульфокси, сечовина, тіосечовина, сульфамойл, сульфамід, оксо або карбамоїл.

Використовуваний у цьому документі термін "гетероарильна група" стосується моноциклічної, біциклічної або трициклічної кільцевої системи, яка містить від 4 до 15 кільцевих атомів, де один або декілька кільцевих атомів являють собою гетероатом (наприклад, N, O, S або їх сполучення), і в якій моноциклічна кільцева система є ароматичною або принаймні одне з кілець у біциклічній або трициклічній системах є ароматичним. Гетероарильна група включає бензоконденсовану кільцеву систему, яка містить від 2 до 3 кілець. Наприклад, бензоконденсована група включає бензо, з'єднану з одним або двома 4-8-членними гетероциклоаліфатичними фрагментами (наприклад, індолізил, індоліл, ізоіндоліл, 3Н-індоліл, індолініл, бензо[b]фурил, бензо[b]тіофеніл, хінолініл або ізохінолініл). Декількома прикладами гетероарилів є азетидиніл, піридил, 1Н-індазоліл, фурил, піроліл, тієніл, тіазоліл, оксазоліл, імідазоліл, тетразоліл, бензофурил, ізохінолініл, бензтіазоліл, ксантен, тіоксантен, фенотіазін, дигідроіндол, бензо[1,3]діоксол, бензо[b]фурил, бензо[b]тіофеніл, індазоліл, бензімідазоліл, бензтіазоліл, пурил, циноліл, хіноліл, хіназоліл, циноліл, фталазил, хіназоліл, хіноксаліл, ізохіноліл, 4Н-хінолізил, бензо-1,2,5-тіадіазоліл або 1,8-нафтиридил.

Без обмеження моноциклічні гетероарили включають фурил, тіофеніл, 2Н-піроліл, піроліл, оксазоліл, тіазоліл, імідазоліл, піразоліл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, 1,3,4-тіадіазоліл, 2Н-піраніл, 4Н-піраніл, піридил, піридазил, піримідил, піразоліл, піразил або 1,3,5-тріазил. Моноциклічні гетероарили нумеруються згідно зі стандартною хімічною номенклатурою.

Без обмеження біциклічні гетероарили включають індолізил, індоліл, ізоіндоліл, 3Н-індоліл, індолініл, бензо[b]фурил, бензо[b]тіофеніл, хінолініл, ізохінолініл, індолізініл, ізоіндоліл, індоліл, бензо[b]фурил, бензо[b]тіофеніл, індазоліл, бензімідазил, бензтіазоліл, пуриніл, 4Н-хінолізил,

хіноліл, ізохіноліл, циноліл, фталазил, хіназоліл, хіноксаліл, 1,8-нафтиридил або птеридил. Біциклічні гетероарили нумеруються згідно зі стандартною хімічною номенклатурою.

Гетероарил необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, такими як аліфатична група [наприклад, алкіл, алкеніл або алкініл], циклоаліфатична група, (циклоаліфатична група)аліфатична група, гетероциклоаліфатична група, (гетероциклоаліфатична група)аліфатична група, арил, гетероарил, алкокси, (циклоаліфатична група)окси, (гетероциклоаліфатична група)окси, арилокси, гетероарилокси, (араліфатична група)окси, (гетероараліфатична група)окси, ароїл, гетероароїл, аміно, оксо (на неароматичному карбоциклічному або гетероциклічному кільці біциклічного або трициклічного гетероарилу), карбокси, амід, ацил [наприклад, (аліфатична група)карбоніл, (циклоаліфатична група)карбоніл, ((циклоаліфатична група)аліфатична група)карбоніл, (араліфатична група)карбоніл, (гетероциклоаліфатична група)карбоніл, ((гетероциклоаліфатична група)аліфатична група)карбоніл або (гетероараліфатична група)карбоніл], сульфоніл [наприклад, (аліфатична група)сульфоніл або аміносульфоніл], сульфініл [наприклад, (аліфатична група)сульфініл], сульфаніл [наприклад, (аліфатична група)сульфаніл], нітро, ціано, галоген, гідрокси, меркапто, сульфокси, сечовина, тіосечовина, сульфоамід, сульфамід або карбамоїл. Як альтернатива, гетероарил може бути незаміщеним.

Без обмеження приклади заміщених гетероарилів включають (галоген)гетероарил [наприклад, моно- і ди(галоген)гетероарил], (карбокси)гетероарил [наприклад, (алкоксикарбоніл)гетероарил], ціаногетероарил, аміногетероарил [наприклад, ((алкілсульфоніл)аміно)гетероарил і ((діалкіл)аміно)гетероарил], (амід)гетероарил [наприклад, амінокарбонілгетероарил, ((алкілкарбоніл)аміно)гетероарил, (((алкіл)аміно)алкіл)-амінокарбонілгетероарил, (((гетероарил)аміно)карбоніл)гетероарил, ((гетероциклоаліфатична група)карбоніл)гетероарил і ((алкілкарбоніл)аміно)-гетероарил], (ціаноалкіл)гетероарил, (алкокси)гетероарил, (сульфоамід)гетероарил [наприклад, (аміносульфоніл)гетероарил], (сульфоніл)гетероарил [наприклад, (алкілсульфоніл)гетероарил], (гідроксіалкіл)гетероарил, (алкоксіалкіл)гетероарил, (гідрокси)гетероарил, ((карбоксі)алкіл)гетероарил, (((діалкіл)аміно)алкіл)-гетероарил, (гетероциклоаліфатична група)гетероарил, (циклоаліфатична група)гетероарил, (нітроалкіл)гетероарил, (((алкілсульфоніл)аміно)алкіл)-гетероарил, ((алкілсульфоніл)алкіл)гетероарил, (ціаноалкіл)гетероарил, (ацил)гетероарил [наприклад, (алкілкарбоніл)гетероарил], (алкіл)гетероарил і (галогеналкіл)гетероарил [наприклад, тригалогеналкілгетероарил].

Використовуваний у цьому документі термін "гетероаліфатична група" (така як гетероаралкільна група) стосується аліфатичної групи (наприклад, C₁₋₄алкільна група), яка заміщена гетероарильною групою. Терміни "аліфатична група", "алкіл" і "гетероарил" визначені вище.

Використовуваний у цьому документі термін "гетероаралкільна група" стосується алкільної групи (наприклад, C₁₋₄алкільна група), яка заміщена гетероарильною групою. Як термін "алкіл", так і термін "гетероарил" визначені вище. Гетероаралкіл необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, такими як алкіл (включаючи карбоксіалкіл, гідроксіалкіл і галогеналкіл, такий як трифторметил), алкеніл, алкініл, циклоалкіл, (циклоалкіл)алкіл, гетероциклоалкіл, (гетероциклоалкіл)алкіл, арил, гетероарил, алкокси, циклоалкілокси, гетероциклоалкілокси, арилокси, гетероарилокси, аралкілокси, гетероаралкілокси, ароїл, гетероароїл, нітро, карбокси, алкоксикарбоніл, алкілкарбонілокси, амінокарбоніл, алкілкарбоніламіно, циклоалкілкарбоніламіно, (циклоалкілалкіл)-карбоніламіно, арилкарбоніламіно, аралкілкарбоніламіно, (гетероциклоалкіл)-карбоніламіно, (гетероциклоалкілалкіл)карбоніламіно, гетероарилкарбоніламіно, гетероаралкілкарбоніламіно, ціано, галоген, гідрокси, ацил, меркапто, алкілсульфаніл, сульфокси, сечовина, тіосечовина, сульфоамід, сульфамід, оксо або карбамоїл.

Використовуваний у цьому документі термін "циклічний фрагмент" або "циклічна група" стосується моно-, бі- і трициклічних кільцевих систем, включаючи циклоаліфатичну групу, гетероциклоаліфатичну групу, арилу або гетероарилу, причому кожний з них був визначений раніше.

Використовуваний у цьому документі термін "з'єднана містчковим зв'язком біциклічна кільцева система" стосується біциклічної гетероциклоаліфатичної кільцевої системи або біциклічної циклоаліфатичної кільцевої системи, у якій кільця з'єднані містчковим зв'язком. Приклади з'єднаних містчковим зв'язком біциклічних кільцевих систем включають без обмеження адамантаніл, норборнаніл, біцикло[3.2.1]октил, біцикло[2.2.2]октил, біцикло[3.3.1]ноніл, біцикло[3.2.3]ноніл, 2-оксабіцикло[2.2.2]октил, 1-азабіцикло[2.2.2]октил, 3-азабіцикло[3.2.1]октил і 2,6-діоксатрицикло[3.3.1.0^{3,7}]ноніл. З'єднана містчковим зв'язком

біциклічна кільцева система може бути необов'язково заміщена одним або декількома замісниками, такими як алкіл (включаючи карбоксіалкіл, гідроксіалкіл і галогеналкіл, такий як трифторметил), алкеніл, алкініл, циклоалкіл, (циклоалкіл)алкіл, гетероциклоалкіл, (гетероциклоалкіл)алкіл, арил, гетероарил, алкокси, циклоалкілокси, гетероциклоалкілокси, арилокси, гетероарилокси, аралкілокси, гетероаралкілокси, ароїл, гетероароїл, нітро, карбокси, алкоксикарбоніл, алкілкарбонілокси, амінокарбоніл, алкілкарбоніламіно, циклоалкілкарбоніламіно, (циклоалкілалкіл)карбоніламіно, арилкарбоніламіно, аралкілкарбоніламіно, (гетероциклоалкіл)карбоніламіно, (гетероциклоалкілалкіл)карбоніламіно, гетероарилкарбоніламіно, гетероаралкілкарбоніламіно, ціано, галоген, гідрокси, ацил, меркапто, алкілсульфаніл, сульфокси, сечовина, тіосечовина, сульфамойл, сульфамід, оксо або карбамоїл.

Використовуваний у цьому документі термін "ацильна група" стосується формільної групи або $R^X-C(O)-$ (така як алкіл- $C(O)-$), що також називається "алкілкарбоніл", де R^X і "алкіл" були визначені раніше. Приклади ацильних груп являють собою ацетил і півалоїл.

Використовуваний у цьому документі термін "ароїл" або "гетероароїл" стосується арил- $C(O)-$ або гетероарил- $C(O)-$. Арильна і гетероарильна частини ароїлу або гетероароїлу необов'язково заміщені, як визначено вище.

Використовуваний у цьому документі термін "алкоксильна група" стосується алкіл- O -групи, де "алкіл" визначений вище.

Використовуваний у цьому документі термін "карбамоїльна група" стосується групи, яка містить структуру $-O-CO-NR^X R^Y$ або $-NR^X-CO-O-R^Z$, де R^X і R^Y визначені вище, і R^Z може бути аліфатичною групою, арилом, араліфатичною групою, гетероциклоаліфатичною групою, гетероарилом або гетероараліфатичною групою.

Використовуваний у цьому документі термін "карбоксильна група" стосується $-COOH$, $-COOR^X$, $-OC(O)H$, $-OC(O)R^X$ при використанні на кінцях групи, або $-OC(O)-$ або $-C(O)O-$ при використанні усередині групи.

Використовуваний у цьому документі термін "галогеналіфатична група" стосується аліфатичної групи, заміщеної 1-3 атомами галогену. Наприклад, термін галогеналкіл включає групу $-CF_3$.

Використовуваний у цьому документі термін "меркаптогрупа" стосується $-SH$.

Використовуваний у цьому документі термін "сульфогрупа" стосується $-SO_3H$ або $-SO_3R^X$ при використанні на кінцях групи, або $-S(O)_3-$ при використанні усередині групи.

Використовуваний у цьому документі термін "сульфамідна група" стосується структури $-NR^X-S(O)_2-NR^Y R^Z$ при використанні на кінцях групи, і $-NR^X-S(O)_2-NR^Y-$ при використанні усередині групи, де R^X , R^Y і R^Z визначені вище.

Використовуваний у цьому документі термін "сульфонамідна група" стосується структури $-S(O)_2-NR^X R^Y$ або $-NR^X-S(O)_2-R^Z$ при використанні на кінцях групи, або $-S(O)_2-NR^X-$ або $-NR^X-S(O)_2-$ при використанні усередині групи, де R^X , R^Y і R^Z визначені вище.

Використовуваний у цьому документі термін "сульфанільна група" стосується $-S-R^X$ при використанні на кінцях групи, і $-S-$ при використанні усередині групи, де R^X визначена вище. Приклади сульфанилів включають (аліфатична група)- $S-$, (циклоаліфатична група)- $S-$, арил- $S-$ тощо.

Використовуваний у цьому документі термін "сульфінільна група" стосується $-S(O)-R^X$ при використанні на кінцях групи, і $-S(O)-$ при використанні усередині групи, де R^X визначена вище. Типові сульфінільні групи включають (аліфатична група)- $S(O)-$, арил- $S(O)-$, (циклоаліфатична група(аліфатична група))- $S(O)-$, циклоалкіл- $S(O)-$, (гетероциклоаліфатична група)- $S(O)-$, гетероарил- $S(O)-$ тощо.

Використовуваний у цьому документі термін "сульфонільна група" стосується $-S(O)_2-R^X$ при використанні на кінцях групи, і $-S(O)_2-$ при використанні усередині групи, де R^X визначена вище. Типові сульфонільні групи включають (аліфатична група)- $S(O)_2-$, арил- $S(O)_2-$, (циклоаліфатична група(аліфатична група))- $S(O)_2-$, (циклоаліфатична група)- $S(O)_2-$, (гетероциклоаліфатична група)- $S(O)_2-$, гетероарил- $S(O)_2-$, (циклоаліфатична група(амідо(аліфатична група)))- $S(O)_2-$ тощо.

Використовуваний у цьому документі термін "сульфоксильна група" стосується $-O-SO-R^X$ або $-SO-O-R^X$ при використанні на кінцях групи, і $-O-S(O)-$ або $-S(O)-O-$ при використанні усередині групи, де R^X визначена вище.

Використовувані в цьому документі терміни "галоген" або "гало" стосуються атомів фтору, хлору, бромов або йоду.

Використовуваний у цьому документі термін "алкоксикарбоніл", який охоплюється терміном карбокси, використовуваний окремо або в сполученні з іншою групою, стосується групи, такої як алкіл-О-С(О)-.

Використовуваний у цьому документі термін "алкоксіалкіл" стосується алкільної групи, такої як алкіл-О-алкіл-, де алкіл визначений вище.

Використовуваний у цьому документі термін "карбоніл" стосується-С(О)-.

Використовуваний у цьому документі термін "оксо" стосується =О.

Використовуваний у цьому документі термін "фосфо" стосується фосфінатів і фосфонатів. Приклади фосфінатів і фосфонатів включають $-P(O)(R^P)_2$, де R^P являє собою аліфатичну групу, алкокси, арилокси, гетероарилокси, (циклоаліфатична група)окси, (гетероциклоаліфатична група)окси, арил, гетероарил, циклоаліфатичну групу або аміно.

Використовуваний у цьому документі термін "аміноалкіл" стосується структури $(R^X)_2N$ -алкіл-.

Використовуваний у цьому документі термін "ціаноалкіл" стосується структури (NC)-алкіл-.

Використовуваний у цьому документі термін "сечовина" стосується структури $-NR^X-CO-NR^YR^Z$, і термін "тіосечовина" стосується структури $-NR^X-CS-NR^YR^Z$ при використанні на кінцях групи, і $-NR^X-CO-NR^Y$ - або $-NR^X-CS-NR^Y$ - при використанні усередині групи, де R^X , R^Y і R^Z визначені вище.

Використовуваний у цьому документі термін "гуанідинова група" стосується структури $-N=C(N(R^XR^Y))N(R^XR^Y)$ або $-NR^X-C(=NR^X)NR^XR^Y$, де R^X і R^Y визначені вище.

Використовуваний у цьому документі термін "амідинова група" стосується структури $-C(=NR^X)N(R^XR^Y)$, де R^X і R^Y визначені вище.

У цілому, термін "віцинальний" стосується розташування замісників на групі, яка включає два або декілька атомів вуглецю, де замісники приєднані до суміжних атомів вуглецю.

У цілому, термін "гемінальний" стосується розташування замісників на групі, яка включає два або декілька атомів вуглецю, де замісники приєднані до одного й того ж атома вуглецю.

Терміни "на кінцях групи" або "усередині групи" стосуються розташування групи в межах замісника. Група є кінцевою, якщо група присутня на кінці замісника, не будучи додатково зв'язаною з іншою хімічною структурою. Карбоксіалкіл, тобто $R^XO(O)C$ -алкіл, являє собою приклад карбоксильної групи, використаної на кінцях групи. Група є внутрішньою, якщо група присутня в середині замісника хімічної структури. Алкілкарбокси (наприклад, алкіл-С(О)О- або алкіл-ОС(О)-) і алкілкарбоксіарил (наприклад, алкіл-С(О)О-арил- або алкіл-О(СО)-арил-) являють собою приклади карбоксигруп, використаних усередині групи.

Використовуваний у цьому документі термін "аліфатичний ланцюг" стосується розгалуженої або нерозгалуженої аліфатичної групи (наприклад, алкільні групи, алкенільні групи або алкінільні групи). Нерозгалужений аліфатичний ланцюг має структуру $-[CH_2]_v-$, де v дорівнює 1-12. Розгалужений аліфатичний ланцюг являє собою нерозгалужений аліфатичний ланцюг, який заміщений однією або декількома аліфатичними групами. Розгалужений аліфатичний ланцюг має структуру $-[CQQ]_v-$, де кожна Q незалежно являє собою атом водню або аліфатичну групу, однак Q повинна бути аліфатичною групою принаймні в одному випадку. Термін аліфатичний ланцюг включає алкільні ланцюги, алкенільні ланцюги й алкінільні ланцюги, де алкіл, алкеніл і алкініл визначені вище.

Фраза "необов'язково заміщений" застосовується взаємозамінно з фразою "заміщений або незаміщений". Як описано в цьому документі, сполуки за даним винаходом можуть бути необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, як у цілому проілюстровано вище або представлено конкретними класами, підкласами і видами винаходу. Як описано в цьому документі, змінні R_1 , R_2 і R_3 і інші змінні, що містяться у формулі, описаній в цьому документі, охоплюють конкретні групи, такі як алкіл і арил. Якщо інше не зазначено особливо, то кожна з конкретних груп для змінних R_1 , R_2 і R_3 і інших змінних, що містяться в цьому документі, може бути необов'язково заміщена одним або декількома замісниками, описаними в цьому документі. Кожен замісник конкретної групи додатково необов'язково заміщений 1-3 з галогену, ціано, оксо, алкокси, гідрокси, аміно, нітро, арилу, циклоаліфатичної групи, гетероциклоаліфатичної групи, гетероарилу, галогеналкілу й алкілу. Наприклад, алкільна група може бути заміщена алкілсульфанілом, і алкілсульфаніл може бути необов'язково заміщений 1-3 з галогену, ціано, оксо, алкокси, гідрокси, аміно, нітро, арилу, галогеналкілу й алкілу. Як додатковий приклад, циклоалкільна частина (циклоалкіл)карбоніламіно може бути необов'язково заміщена 1-3 з галогену, ціано, алкокси, гідрокси, нітро, галогеналкілу й алкілу. Якщо дві алкоксильні групи зв'язані з одним і тим же атомом або із суміжними атомами, то дві алкоксильні групи можуть утворювати кільце разом з атомом(ами), до якого(их) вони приєднані.

У цілому, термін "заміщений", якому передують або не передують термін "необов'язково", стосується заміни водневих радикалів у даній структурі радикалами конкретних замісників.

Конкретні замісники описані вище у визначеннях і нижче в описі сполук і їх прикладів. Якщо інше не зазначено особливо, то необов'язково заміщена група може містити замісник у кожному придатному для заміщення положенні групи, і, якщо більше ніж одне положення в будь-якій даній структурі може бути заміщене більше ніж одним замісником, вибраним з конкретної групи, то замісник може бути тим же самим або іншим у кожному положенні. Кільцевий замісник, такий як гетероциклоалкіл, може бути зв'язаний з іншим кільцем, таким як циклоалкіл, з утворенням спіробициклічної кільцевої системи, наприклад обидва кільця мають один загальний атом. Середньому фахівцю в даній галузі техніки варто враховувати, що сполучення замісників, передбачувані даним винаходом, являють собою ті сполучення, які приводять до утворення стабільних або хімічно здійснених сполук.

Використовуваний в цьому документі вираз "стабільні або хімічно здійсненні" стосується сполук, які по суті не змінюються під дією умов, передбачених для їх одержання, виявлення і переважно їх відновлення, очищення і застосування для однієї або декількох цілей, розкритих у цьому документі. У деяких варіантах здійснення, стабільна сполука або хімічно здійсненна сполука являє собою таку сполуку, яка по суті не змінюється при зберіганні при температурі 40 °C або нижче, за відсутності вологості або інших хімічно реакційноздатних умов, принаймні протягом тижня.

Використовуваний у цьому документі термін "ефективна кількість" визначається як кількість, необхідна для одержання терапевтичного ефекту у пацієнта, що підлягає лікуванню, і звичайно визначається, ґрунтуючись на віці, площі поверхні тіла, вазі і стані пацієнта. Взаємозалежність дозувань для тварин і людей (основана на міліграмах на квадратний метр поверхні тіла) описана в Freireich et al., Cancer Chemother. Rep., 50: 219 (1966). Площа поверхні тіла може бути приблизно визначена, виходячи з росту і ваги пацієнта (дивіться, наприклад, Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, New York, 537 (1970)). Використовуваний у цьому документі термін "пацієнт" стосується ссавця, включаючи людину.

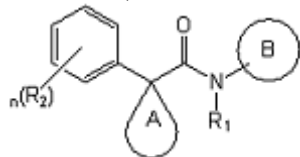
Якщо інше не зазначене особливо, то також мається на увазі, що представлені в цьому документі структури включають всі ізомерні (наприклад, енантіомерні, діастереомерні і геометричні (або конформаційні)) форми структури, наприклад R- і S-конфігурації для кожного асиметричного центра, (Z)- і (E)-ізомери з подвійним зв'язком і (Z)- і (E)-конформаційні ізомери. У зв'язку з цим, окремі стереохімічні ізомери, а також енантіомерні, діастереомерні і геометричні (або конформаційні) суміші за даним винаходом входять в обсяг даного винаходу. Крім того, якщо інше не зазначене особливо, то також мається на увазі, що представлені в цьому документі структури включають сполуки, які відрізняються тільки наявністю одного або декількох ізотопно збагачених атомів. Наприклад, сполуки, що мають структури за даним винаходом, за винятком заміщення атома водню дейтерієм або тритієм, або заміщення атома вуглецю ^{13}C - або ^{14}C -збагаченим атомом вуглецю, входять в обсяг даного винаходу. Такі сполуки застосовні, наприклад, як аналітичний засіб або зонд у біологічних методах аналізу або як терапевтичні засоби.

Сполуки за даним винаходом являють собою ефективні модулятори ABC-переносників і застосовні в лікуванні захворювань, опосередкованих ABC-переносниками.

II. Сполуки

A. Генеричні сполуки

Даний винахід стосується сполук формули I, застосовних як модулятори активності ABC-переносників,



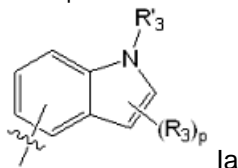
або їх фармацевтично прийнятних солей.

R_1 являє собою $-\text{Z}^A\text{R}_4$, де кожна Z^A незалежно являє собою зв'язок або необов'язково заміщений розгалужений або нерозгалужений C_{1-6} аліфатичний ланцюг, де до двох вуглецевих ланок у Z^A необов'язково і незалежно замінені $-\text{CO}-$, $-\text{CS}-$, $-\text{CONR}^A-$, $-\text{CONR}^A\text{NR}^A-$, $-\text{CO}_2-$, $-\text{OCO}-$, $-\text{NR}^A\text{CO}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{NR}^A\text{CONR}^A-$, $-\text{OCONR}^A-$, $-\text{NR}^A\text{NR}^A-$, $-\text{NR}^A\text{CO}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{NR}^A-$, $-\text{SO}_2\text{NR}^A-$, $-\text{NR}^A\text{SO}_2-$ або $-\text{NR}^A\text{SO}_2\text{NR}^A-$. Кожна R_4 незалежно являє собою R^A , галоген, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$ або $-\text{OCF}_3$. Кожна R^A незалежно являє собою атом водню, необов'язково заміщену аліфатичну групу, необов'язково заміщену циклоаліфатичну групу, необов'язково заміщену гетероциклоаліфатичну групу, необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений гетероарил.

R_2 являє собою $-Z^B R_5$, де кожна Z^B незалежно являє собою зв'язок або необов'язково заміщений розгалужений або нерозгалужений C_{1-6} аліфатичний ланцюг, де до двох вуглецевих ланок у Z^B необов'язково і незалежно замінені $-CO-$, $-CS-$, $-CONR^B-$, $-CONR^B NR^B-$, $-CO_2-$, $-OCO-$, $-NR^B CO_2-$, $-O-$, $-NR^B CONR^B-$, $-OCONR^B-$, $-NR^B NR^B-$, $-NR^B CO-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^B-$, $-SO_2 NR^B-$, $-NR^B SO_2-$ або $-NR^B SO_2 NR^B-$. Кожна R_5 незалежно являє собою R^B , галоген, $-OH$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CN$, $-CF_3$ або $-OCF_3$. Кожна R^B незалежно являє собою атом водню, необов'язково заміщену аліфатичну групу, необов'язково заміщену циклоаліфатичну групу, необов'язково заміщену гетероциклоаліфатичну групу, необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений гетероарил. Як альтернатива, будь-які дві суміжні групи R_2 утворюють разом з атомами, до яких вони приєднані, необов'язково заміщений карбоцикл або необов'язково заміщений гетероцикл.

Кільце А являє собою необов'язково заміщене 3-7-членне моноциклічне кільце, яке містить 0-3 гетероатоми, вибрані з N, O і S.

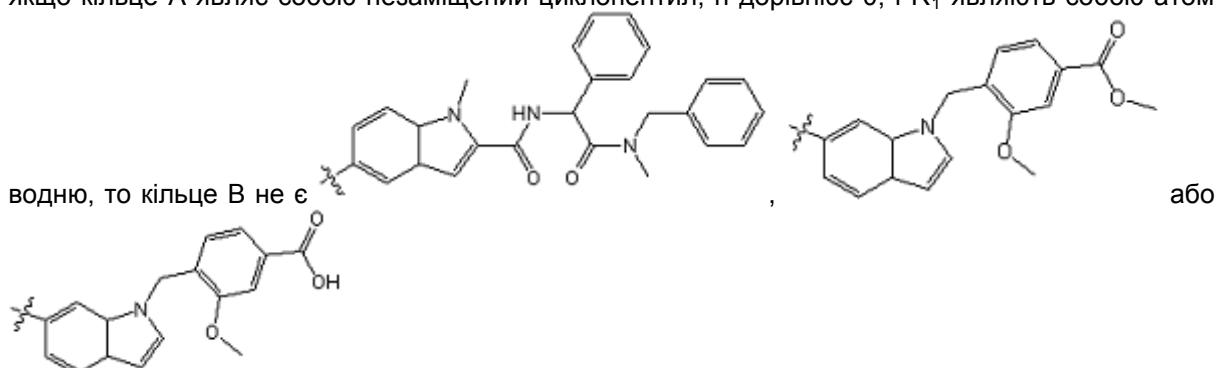
Кільце В являє собою групу формули Ia:



або її фармацевтично прийнятну сіль, де p дорівнює 0-3, і кожна R_3 і R'_3 незалежно являє собою $-Z^C R_6$, де кожна Z^C незалежно являє собою зв'язок або необов'язково заміщений розгалужений або нерозгалужений C_{1-6} аліфатичний ланцюг, де до двох вуглецевих ланок у Z^C необов'язково і незалежно замінені $-CO-$, $-CS-$, $-CONR^C-$, $-CONR^C NR^C-$, $-CO_2-$, $-OCO-$, $-NR^C CO_2-$, $-O-$, $-NR^C CONR^C-$, $-OCONR^C-$, $-NR^C NR^C-$, $-NR^C CO-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^C-$, $-SO_2 NR^C-$, $-NR^C SO_2-$ або $-NR^C SO_2 NR^C-$. Кожна R_6 незалежно являє собою R^C , галоген, $-OH$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CN$ або $-OCF_3$. Кожна R^C незалежно являє собою атом водню, необов'язково заміщену аліфатичну групу, необов'язково заміщену циклоаліфатичну групу, необов'язково заміщену гетероциклоаліфатичну групу, необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений гетероарил. Як альтернатива, будь-які дві суміжні групи R_3 утворюють разом з атомами, до яких вони приєднані, необов'язково заміщений карбоцикл або необов'язково заміщений гетероцикл. Крім того, R'_3 і суміжна група R_3 утворюють разом з атомами, до яких вони приєднані, необов'язково заміщений гетероцикл.

p дорівнює 1-3.

Однак у декількох варіантах здійснення, якщо кільце А являє собою незаміщений циклопентил, p дорівнює 1, R_2 являє собою 4-хлор, і R_1 являють собою атом водню, то кільце В не є 2-(трет-бутил)індол-5-ілом або (2,6-дихлорфеніл(карбоніл))-3-метил-1Н-індолом-5-мулом; і, якщо кільце А являє собою незаміщений циклопентил, p дорівнює 0, і R_1 являють собою атом



В. Конкретні сполуки

1. Група R_1

R_1 являє собою $-Z^A R_4$, де кожна Z^A незалежно являє собою зв'язок або необов'язково заміщений розгалужений або нерозгалужений C_{1-6} аліфатичний ланцюг, де до двох вуглецевих ланок у Z^A необов'язково і незалежно замінені $-CO-$, $-CS-$, $-CONR^A-$, $-CONR^A NR^A-$, $-CO_2-$, $-OCO-$, $-NR^A CO_2-$, $-O-$, $-NR^A CONR^A-$, $-OCONR^A-$, $-NR^A NR^A-$, $-NR^A CO-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^A-$, $-SO_2 NR^A-$, $-NR^A SO_2-$ або $-NR^A SO_2 NR^A-$. Кожна R_4 незалежно являє собою R^A , галоген, $-OH$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CN$ або $-OCF_3$. Кожна R^A незалежно являє собою атом водню, необов'язково заміщену аліфатичну групу, необов'язково заміщену циклоаліфатичну групу, необов'язково заміщену гетероциклоаліфатичну групу, необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений гетероарил.

У декількох варіантах здійснення, R_1 являє собою $-Z^A R_4$, де кожна Z^A незалежно являє собою зв'язок або необов'язково заміщений розгалужений або нерозгалужений C_{1-6} аліфатичний ланцюг, і кожна R_4 являють собою атом водню.

В інших варіантах здійснення, R_1 являє собою $-Z^A R_4$, де кожна Z^A являє собою зв'язок, і кожна R_4 являють собою атом водню.

2. Група R_2

Кожна R_2 незалежно являє собою $-Z^B R_5$, де кожна Z^B незалежно являє собою зв'язок або необов'язково заміщений розгалужений або нерозгалужений C_{1-6} аліфатичний ланцюг, де до двох вуглецевих ланок у Z^B необов'язково і незалежно замінені $-CO-$, $-CS-$, $-CONR^B-$, $-CONR^B NR^B-$, $-CO_2-$, $-OCO-$, $-NR^B CO_2-$, $-O-$, $-NR^B CONR^B-$, $-OCONR^B-$, $-NR^B NR^B-$, $-NR^B CO-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^B-$, $-SO_2 NR^B-$, $-NR^B SO_2-$ або $-NR^B SO_2 NR^B-$. Кожна R_5 незалежно являє собою R^B , галоген, $-OH$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CN$, $-CF_3$ або $-OCF_3$. Кожна R^B незалежно являє собою атом водню, необов'язково заміщену аліфатичну групу, необов'язково заміщену циклоаліфатичну групу, необов'язково заміщену гетероциклоаліфатичну групу, необов'язково заміщений арил або

необов'язково заміщений гетероарил. Як альтернатива, будь-які дві суміжні групи R_2 утворюють разом з атомами, до яких вони приєднані, необов'язково заміщений карбоцикл або необов'язково заміщений гетероцикл.

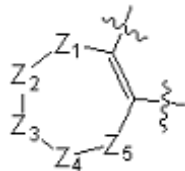
У декількох варіантах здійснення, R_2 являє собою необов'язково заміщену аліфатичну групу. Наприклад, R_2 являє собою необов'язково заміщений розгалужений або нерозгалужений C_{1-6} аліфатичний ланцюг. В інших прикладах, R_2 являє собою необов'язково заміщений розгалужений або нерозгалужений C_{1-6} алкільний ланцюг, необов'язково заміщений розгалужений або нерозгалужений C_{2-6} алкенільний ланцюг або необов'язково заміщений розгалужений або нерозгалужений C_{2-6} алкінільний ланцюг. В альтернативних варіантах здійснення, R_2 являє собою розгалужений або нерозгалужений C_{1-6} аліфатичний ланцюг, який необов'язково заміщений 1-3 з галогену, гідрокси, ціано, циклоаліфатичної групи, гетероциклоаліфатичної групи, арилу, гетероарилу або їх сполучень. Наприклад, R_2 являє собою розгалужений або нерозгалужений C_{1-6} алкіл, який необов'язково заміщений 1-3 з галогену, гідрокси, ціано, циклоаліфатичної групи, гетероциклоаліфатичної групи, арилу, гетероарилу або їх сполучень. В інших прикладах, R_2 являє собою метил, етил, пропіл, бутіл, ізопропіл або трет-бутил, кожний з яких необов'язково заміщений 1-3 з галогену, гідрокси, ціано, арилу, гетероарилу, циклоаліфатичної групи або гетероциклоаліфатичної групи. В інших прикладах, R_2 являє собою метил, етил, пропіл, бутіл, ізопропіл або трет-бутил, кожний з яких є незаміщеним.

У декількох інших варіантах здійснення, R_2 являє собою необов'язково заміщену розгалужену або нерозгалужену C_{1-5} алкокси. Наприклад, R_2 являє собою C_{1-5} алкокси, яка необов'язково заміщена 1-3 з гідрокси, арилу, гетероарилу, циклоаліфатичної групи, гетероциклоаліфатичної групи або їх сполучень. В інших прикладах, R_2 являє собою метокси, етокс, пропокс, бутокс або пентокс, кожна з яких необов'язково заміщена 1-3 з гідрокси, арилу, гетероарилу, циклоаліфатичної групи, гетероциклоаліфатичної групи або їх сполучень.

В інших варіантах здійснення, R_2 являє собою гідрокси, галоген або ціано.

У декількох варіантах здійснення, R_2 являє собою $-Z^B R_5$, і Z^B незалежно являє собою зв'язок або необов'язково заміщений розгалужений або нерозгалужений C_{1-4} аліфатичний ланцюг, де до двох вуглецевих ланок у Z^B необов'язково і незалежно замінені $-C(O)-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_2-$ або $-NH-$, і R_5 являє собою R^B , галоген, $-OH$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CN$, $-CF_3$ або $-OCF_3$, і R^B являють собою атом водню або арил.

У декількох варіантах здійснення, дві суміжні групи R_2 утворюють необов'язково заміщений карбоцикл або необов'язково заміщений гетероцикл. Наприклад, дві суміжні групи R_2 утворюють необов'язково заміщений карбоцикл або необов'язково заміщений гетероцикл, будь-який з яких конденсований з фенілом формули I, де карбоцикл або гетероцикл мають формулу Ib:



Ib.

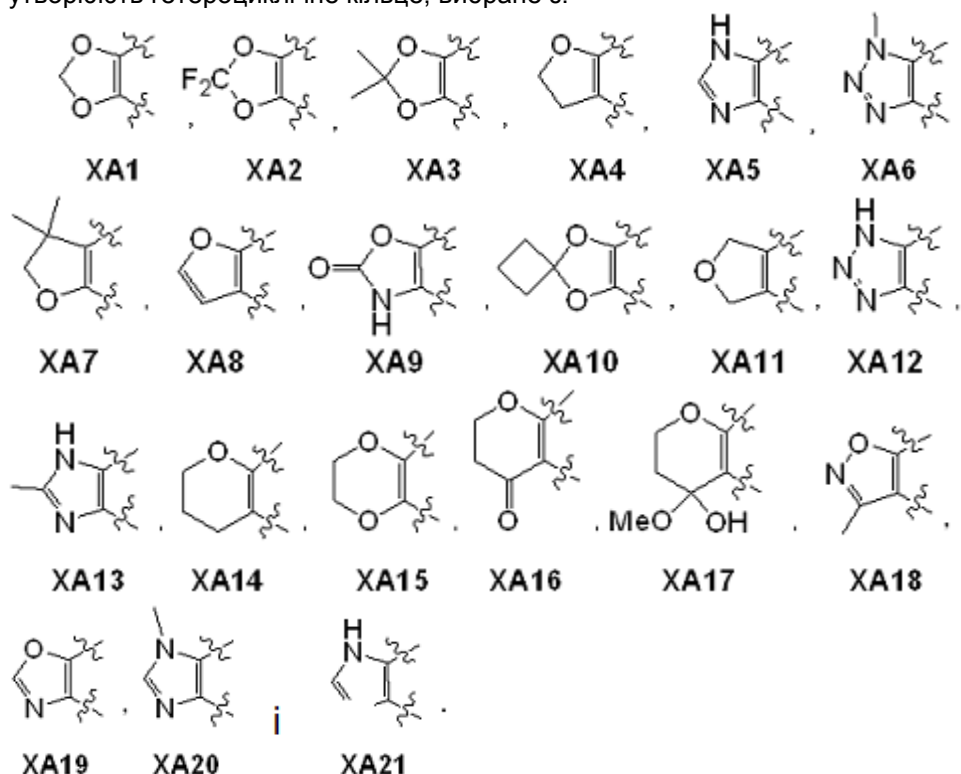
Кожна з Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 і Z_5 незалежно являє собою зв'язок, $-CR_7 R_7'$, $-NR_7-$ або $-O-$; кожна R_7 незалежно являє собою $-Z^D R_8$, де кожна Z^D незалежно являє собою необов'язково заміщений розгалужений або нерозгалужений C_{1-6} аліфатичний ланцюг, де до двох вуглецевих ланок у Z^D необов'язково і незалежно замінені $-CO-$, $-CS-$, $-CONR^D-$, $-CO_2-$, $-OCO-$, $-NR^D CO_2-$, $-O-$, $-NR^D CONR^D-$, $-OCONR^D-$, $-NR^D NR^D-$, $-NR^D CO-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^D-$, $-SO_2 NR^D-$, $-NR^D SO_2-$ або $-NR^D SO_2 NR^D-$. Кожна R_8 незалежно являє собою R^D , галоген, $-OH$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CN$, $-CF_3$ або -

OCF₃. Кожна R^D незалежно являє собою атом водню, необов'язково заміщену циклоаліфатичну групу, необов'язково заміщену гетероциклоаліфатичну групу, необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений гетероарил. Кожна R'₇ незалежно являє собою атом водню, необов'язково заміщену C₁₋₆аліфатичну групу, гідрокси, галоген, ціано, нітро або їх сполучення.

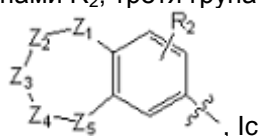
5 Як альтернатива, будь-які дві суміжні групи R₇ утворюють разом з атомами, до яких вони приєднані, необов'язково заміщене 3-7-членне карбоциклічне кільце, таке як необов'язково заміщене циклобутильне кільце, або будь-які дві групи R₇ і R'₇ утворюють разом з атомом або атомами, до яких вони приєднані, необов'язково заміщене 3-7-членне карбоциклічне кільце або гетерокарбоциклічне кільце.

10 У декількох інших прикладах, дві суміжні групи R₂ утворюють необов'язково заміщений карбоцикл. Наприклад, дві суміжні групи R₂ утворюють необов'язково заміщений 5-7-членний карбоцикл, який необов'язково заміщений 1-3 з галогену, гідрокси, ціано, оксо, ціано, алкокси, алкілу або їх сполучення. В іншому прикладі, дві суміжні групи R₂ утворюють 5-6-членний карбоцикл, який необов'язково заміщений 1-3 з галогену, гідрокси, ціано, оксо, ціано, алкокси, алкілу або їх сполучення. В іншому прикладі, дві суміжні групи R₂ утворюють незаміщений 5-7-членний карбоцикл.

В альтернативних прикладах, дві суміжні групи R₂ утворюють необов'язково заміщений гетероцикл. Наприклад, дві суміжні групи R₂ утворюють необов'язково заміщений 5-7-членний гетероцикл, що містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з N, O і S. У декількох прикладах, дві суміжні групи R₂ утворюють необов'язково заміщений 5-6-членний гетероцикл, що містить 1-2 атоми кисню. В інших прикладах, дві суміжні R₂ утворюють незаміщений 5-7-членний гетероцикл, що містить 1-2 атоми кисню. В інших варіантах здійснення, дві суміжні групи R₂ утворюють гетероциклічне кільце, вибране з:

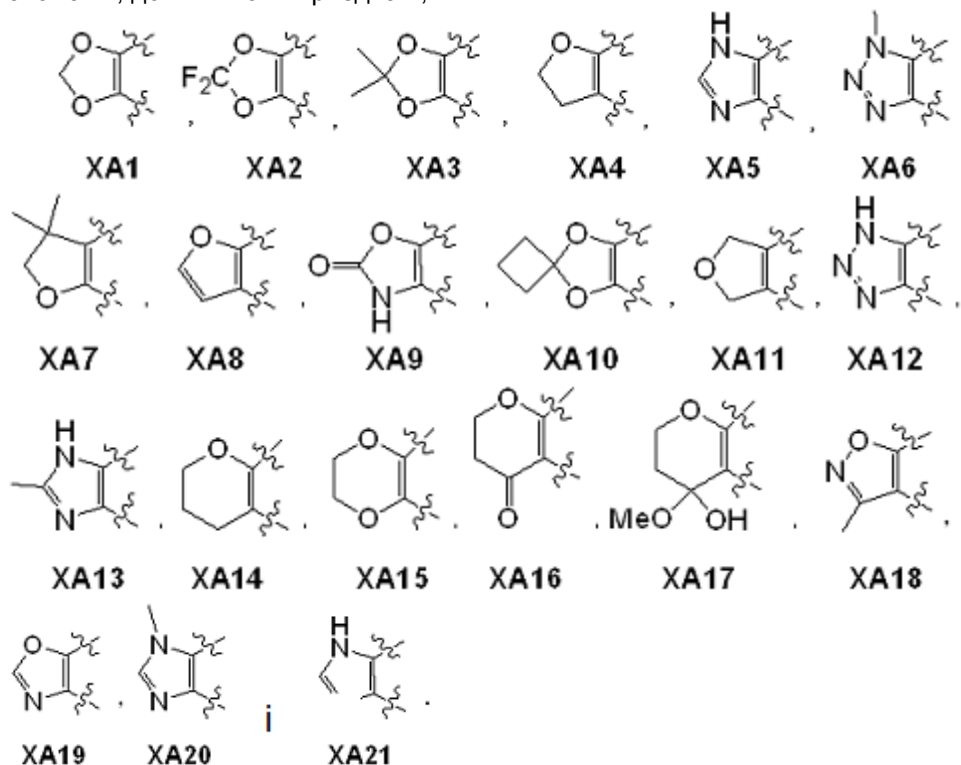


В альтернативних прикладах, дві суміжні групи R₂ утворюють необов'язково заміщений карбоцикл або необов'язково заміщений гетероцикл, а третя група R₂ приєднана до будь-якого хімічно дозволеного положення на фенілі формули I. Наприклад, необов'язково заміщений карбоцикл або необов'язково заміщений гетероцикл, що обидва утворені двома суміжними групами R₂, третя група R₂ і феніл формули I утворюють групу формули Ic:



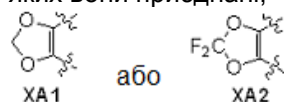
де значення Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ і Z₅ були визначені вище для формули Ib, і значення R₂ було визначене вище для формули I.

У декількох варіантах здійснення, кожену групу R_2 незалежно вибирають з атома водню, галогену, $-OCH_3$, $-OH$, $-CH_2OH$, $-CH_3$ і $-OCF_3$, і/або дві суміжні групи R_2 утворюють разом з атомами, до яких вони приєднані,



В інших варіантах здійснення, R_2 являє собою щонайменше одну групу, вибрану з атома водню, галогену, метокси, фенілметокси, гідрокси, гідроксиметилу, трифторметокси і метилу.

У деяких інших варіантах здійснення, дві суміжні групи R_2 утворюють разом з атомами, до яких вони приєднані,



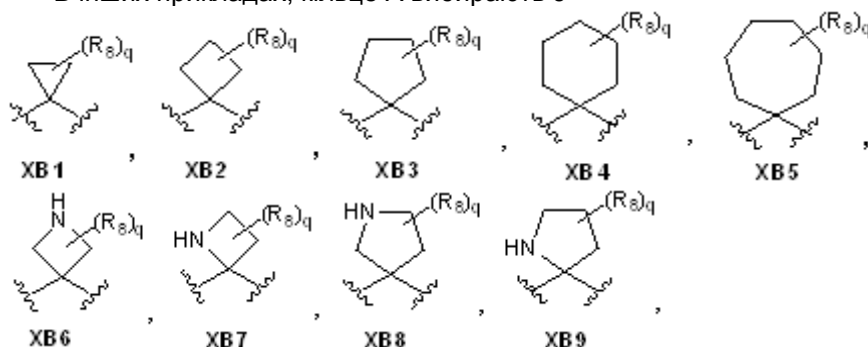
3. Кільце A

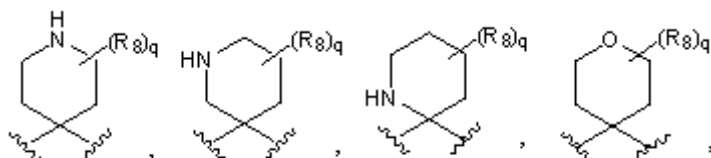
Кільце A являє собою необов'язково заміщене 3-7-членне моноциклічне кільце, яке містить 0-3 гетероатоми, вибрані з N, O і S.

У декількох варіантах здійснення, кільце A являє собою необов'язково заміщену 3-7-членну моноциклічну циклоаліфатичну групу. Наприклад, кільце A являє собою циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил або циклогептил, кожний з яких необов'язково заміщений 1-3 з галогену, гідрокси, C_{1-5} аліфатичної групи або їх сполучення.

В інших варіантах здійснення, кільце A являє собою необов'язково заміщену 3-7-членну моноциклічну гетероциклоаліфатичну групу. Наприклад, кільце A являє собою необов'язково заміщену 3-7-членну моноциклічну гетероциклоаліфатичну групу, яка містить 1-2 гетероатоми, незалежно вибрані з N, O і S. В інших прикладах, кільце A являє собою тетрагідрофураніл, тетрагідро-2H-піраніл, піролідиніл або піперидиніл, кожний з яких є необов'язково заміщеним.

В інших прикладах, кільце A вибирають з



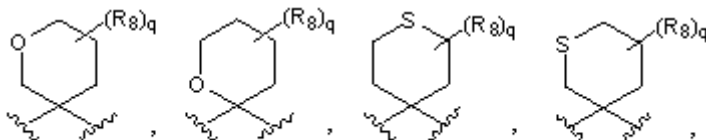


XB 10

XB 11

XB 12

XB 13

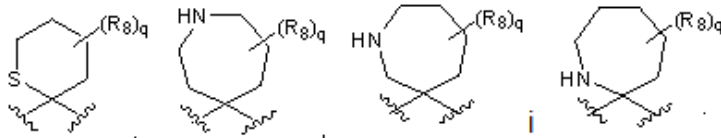


XB 14

XB 15

XB 16

XB 17



XB 18

XB 19

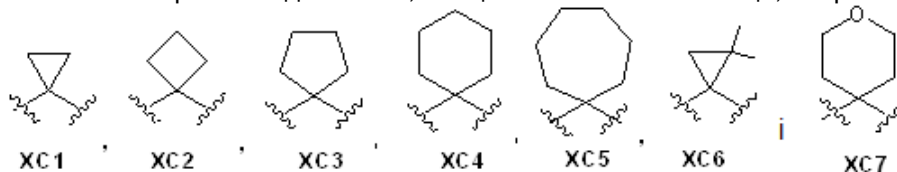
XB 20

XB 21

- 5 Кожна R_8 незалежно являє собою $-Z^E R_9$, де кожна Z^E незалежно являє собою зв'язок або необов'язково заміщений розгалужений або нерозгалужений C_{1-5} аліфатичний ланцюг, де до двох вуглецевих ланок у Z^E необов'язково і незалежно замінені $-\text{CO}-$, $-\text{CS}-$, $-\text{CONR}^E$, $-\text{CO}_2-$, $-\text{OCO}-$, $-\text{NR}^E\text{CO}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{NR}^E\text{CONR}^E$, $-\text{OCONR}^E$, $-\text{NR}^E\text{NR}^E$, $-\text{NR}^E\text{CO}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{NR}^E$, $-\text{SO}_2\text{NR}^E$, $-\text{NR}^E\text{SO}_2-$ або $-\text{NR}^E\text{SO}_2\text{NR}^E$, кожна R_9 незалежно являє собою R^E , $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, оксо або $-\text{OCF}_3$. Кожна R^E незалежно являє собою атом водню, необов'язково заміщену циклоаліфатичну групу, необов'язково заміщену гетероциклоаліфатичну групу, необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений гетероарил.

q дорівнює 0-5.

В інших варіантах здійснення, кільце A являє собою кільце, вибране з



XC 1

XC 2

XC 3

XC 4

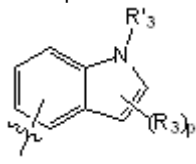
XC 5

XC 6

XC 7

- 15 У декількох варіантах здійснення, кільце A являє собою 4. Кільце B

Кільце B являє собою групу формули Ia:



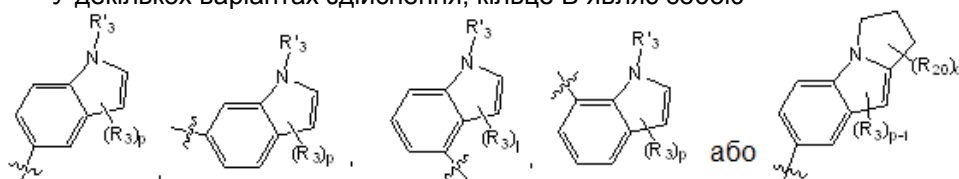
Ia

або її фармацевтично прийнятну сіль, де p дорівнює 0-3.

- 20 Кожна R_3 і R'_3 незалежно являє собою $-Z^C R_6$, де кожна Z^C незалежно являє собою зв'язок або необов'язково заміщений розгалужений або нерозгалужений C_{1-6} аліфатичний ланцюг, де до двох вуглецевих ланок у Z^C необов'язково і незалежно замінені $-\text{CO}-$, $-\text{CS}-$, $-\text{CONR}^C$, $-\text{CONR}^C\text{NR}^C$, $-\text{CO}_2-$, $-\text{OCO}-$, $-\text{NR}^C\text{CO}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{NR}^C\text{CONR}^C$, $-\text{OCONR}^C$, $-\text{NR}^C\text{NR}^C$, $-\text{NR}^C\text{CO}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{NR}^C$, $-\text{SO}_2\text{NR}^C$, $-\text{NR}^C\text{SO}_2-$ або $-\text{NR}^C\text{SO}_2\text{NR}^C$. Кожна R_6 незалежно являє собою R^C , галоген, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$ або $-\text{OCF}_3$. Кожна R^C незалежно являє собою атом водню, необов'язково заміщену аліфатичну групу, необов'язково заміщену циклоаліфатичну групу, необов'язково заміщену гетероциклоаліфатичну групу, необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений гетероарил. Як альтернатива, будь-які дві суміжні групи R_3 утворюють разом з атомами, до яких вони приєднані, необов'язково заміщений карбоцикл або
- 30 необов'язково заміщений гетероцикл, або R'_3 і суміжна R_3 , тобто приєднана в 2-положенні

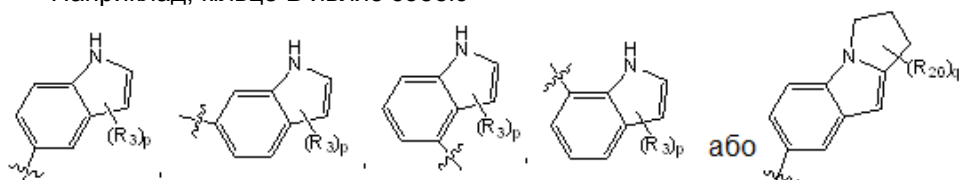
індолу формули Ia, утворюють разом з атомами, до яких вони приєднані, необов'язково заміщений гетероцикл.

У декількох варіантах здійснення, кільце В являє собою



- де q дорівнює 0-3, кожна R_{20} являє собою $-Z^G R_{21}$, де кожна Z^G незалежно являє собою зв'язок або необов'язково заміщений розгалужений або нерозгалужений C_{1-5} аліфатичний ланцюг, де до двох вуглецевих ланок у Z^G необов'язково і незалежно замінені $-CO-$, $-CS-$, $-CONR^G-$, $-CO_2-$, $-OCO-$, $-NR^G CO_2-$, $-O-$, $-OCONR^G-$, $-NR^G NR^G-$, $-NR^G CO-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^G-$, $-SO_2 NR^G-$, $-NR^G SO_2-$ або $-NR^G SO_2 NR^G-$. Кожна R_{21} незалежно являє собою R^G , галоген, $-OH$, NH_2 , $-NO_2$, $-CN$ або $-OCF_3$. Кожна R^G незалежно являє собою атом водню, необов'язково заміщену аліфатичну групу, необов'язково заміщену циклоаліфатичну групу, необов'язково заміщену гетероциклоаліфатичну групу, необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений гетероарил.

Наприклад, кільце В являє собою



- У декількох варіантах здійснення, R'_3 являють собою атом водню, і R_3 приєднана в 2-, 3-, 4-, 6- або 7-положенні індолу формули Ia. У декількох інших прикладах, R_3 приєднана в 2- або 3-положенні індолу формули Ia, і R_3 незалежно являє собою необов'язково заміщену аліфатичну групу. Наприклад, R_3 являє собою необов'язково заміщену ацильну групу. У деяких окремих випадках, R_3 являє собою необов'язково заміщений (алкокси)карбоніл. В інших окремих випадках, R_3 являє собою (метокси)карбоніл, (етокси)карбоніл, (пропокси)карбоніл або (бутокси)карбоніл, кожний з яких необов'язково заміщений 1-3 з галогену, гідрокси або їх сполучення. В інших окремих випадках, R_3 являє собою необов'язково заміщений (аліфатична група)карбоніл. Наприклад, R_3 являє собою необов'язково заміщений (алкіл)карбоніл, який необов'язково заміщений 1-3 з галогену, гідрокси або їх сполучення. В інших прикладах, R_3 являє собою (метил)карбоніл, (етил)карбоніл, (пропіл)карбоніл або (бутил)карбоніл, кожний з яких необов'язково заміщений 1-3 з галогену, гідрокси або їх сполучення.

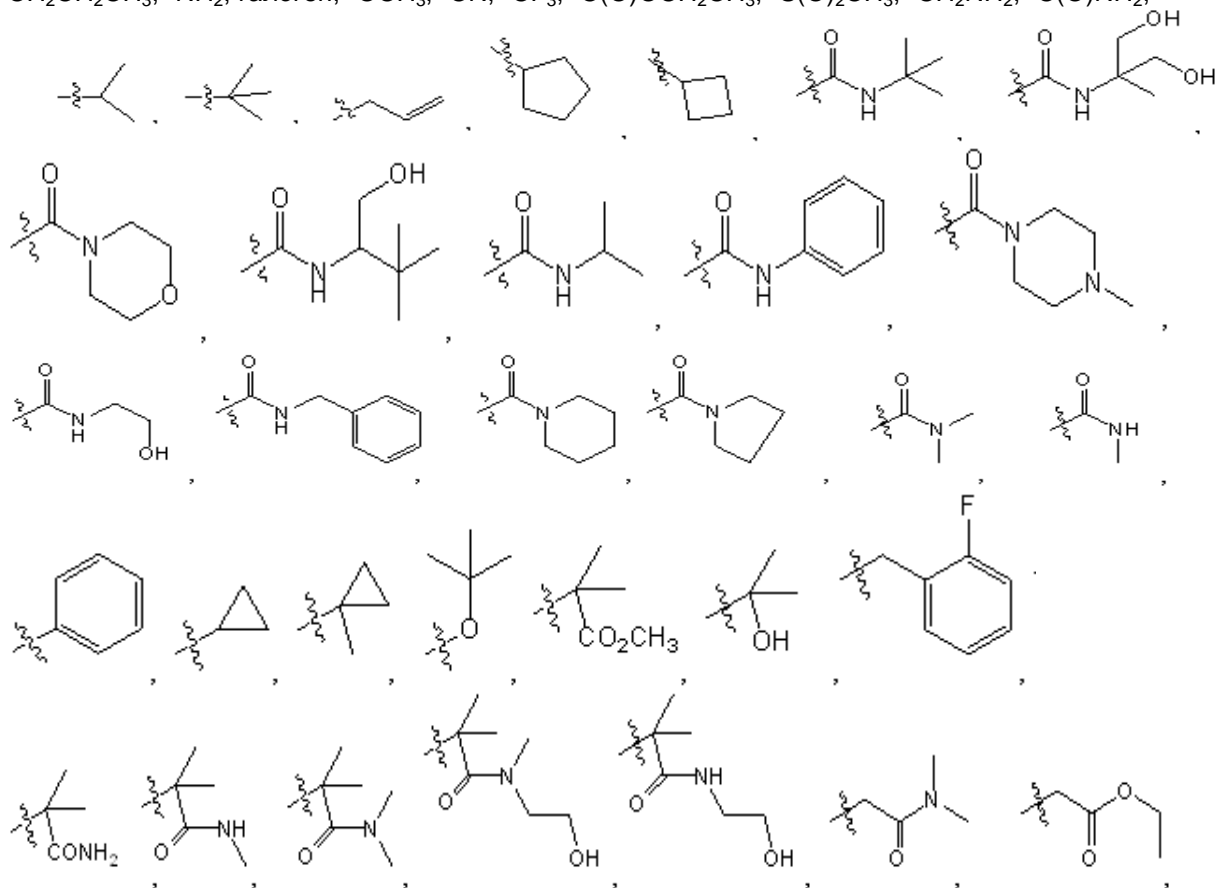
У декількох варіантах здійснення, R_3 являє собою необов'язково заміщений (циклоаліфатична група)карбоніл або необов'язково заміщений (гетероциклоаліфатична група)карбоніл. У декількох прикладах, R_3 являє собою необов'язково заміщений (C_3 - γ циклоаліфатична група)карбоніл. Наприклад, R_3 являє собою (циклопропіл)карбоніл, (циклобутил)карбоніл, (циклопентил)карбоніл, (циклогексил)карбоніл або (циклогептил)карбоніл, кожний з яких необов'язково заміщений аліфатичною групою, галогеном, гідрокси, нітро, ціано або їх сполученням. У декількох альтернативних прикладах, R_3 являє собою необов'язково заміщений (гетероциклоаліфатична група)карбоніл. Наприклад, R_3 являє собою необов'язково заміщений (гетероциклоаліфатична група)карбоніл, який містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з N, O і S. В інших прикладах, R_3 являє собою необов'язково заміщений (гетероциклоаліфатична група)карбоніл, який містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з N і O. В інших прикладах, R_3 являє собою необов'язково заміщений 4-7-членний моноциклічний (гетероциклоаліфатична група)карбоніл, який містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з N і O. Як альтернатива, R_3 являє собою (піперидин-1-іл)карбоніл, (піролідин-1-іл)карбоніл або (морфолін-4-іл)карбоніл, кожний з яких необов'язково заміщений 1-3 з галогену, гідрокси, ціано, нітро або аліфатичної групи.

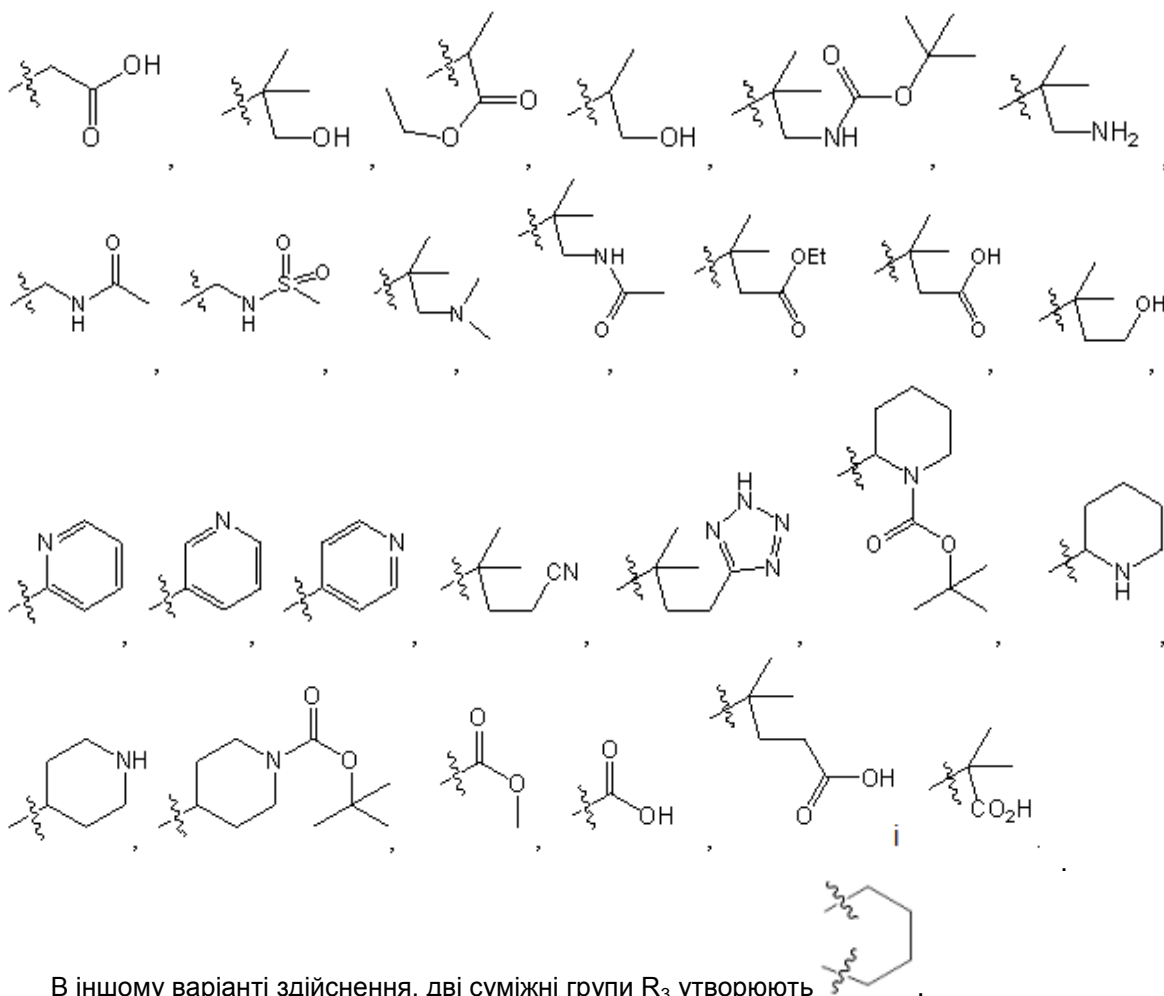
У інших окремих випадках, R_3 являє собою необов'язково заміщену (аліфатична група)амідо, таку як (аліфатична група(аміно))карбоніл, яка приєднана у 2- або 3-положенні індольного кільця формули Ia. У деяких інших варіантах здійснення, R_3 являє собою необов'язково заміщений (алкіл(аміно))карбоніл, що приєднаний у 2- або 3-положенні індольного кільця формули Ia. В інших варіантах здійснення, R_3 являє собою необов'язково заміщений нерозгалужений або розгалужений (аліфатична група(аміно))карбоніл, що

приєднаний у 2- або 3-положенні індольного кільця формули Ia. У декількох прикладах, R₃ являє собою (N, N-диметил(аміно))карбоніл, (метил(аміно))карбоніл, (етил(аміно))карбоніл, (пропіл(аміно))карбоніл, (проп-2-іл(аміно))карбоніл, (диметил(бут-2-ил(аміно)))карбоніл, (трет-бутил(аміно))карбоніл, (бутил(аміно))карбоніл, кожний з яких необов'язково заміщений 1-3 з галогену, гідрокси, циклоаліфатичної групи, гетероциклоаліфатичної групи, арилу, гетероарилу або їх сполучень.

В інших варіантах здійснення, R_3 являє собою необов'язково заміщений (алкокси)карбоніл. Наприклад, R_3 являє собою (метокси)карбоніл, (етокси)карбоніл, (пропокси)карбоніл або (бутокси)карбоніл, кожний з яких необов'язково заміщений 1-3 з галогену, гідрокси або їх сполучення. У декількох окремих випадках, R_3 являє собою необов'язково заміщену нерозгалужену або розгалужену C_{1-6} аліфатичну групу. Наприклад, R_3 являє собою необов'язково заміщений нерозгалужений або розгалужений C_{1-6} алкіл. В інших прикладах, R_3 незалежно являє собою необов'язково заміщений метил, етил, пропіл, бутил, ізопропіл або трет-бутил, кожний з яких необов'язково заміщений 1-3 з галогену, гідрокси, ціано, нітро або їх сполучення. В інших варіантах здійснення, R_3 являє собою необов'язково заміщену C_{3-6} циклоаліфатичну групу. Типові варіанти здійснення включають циклопропіл, 1-метилциклопроп-1-іл і т. д. В інших прикладах, r дорівнює 2, і два замісники R_3 приєднані до індолу формули Ia у 2,4-, 2,6- або 2,7-положеннях. Типові варіанти здійснення включають 6-F-3- (необов'язково заміщена C_{1-6} аліфатична група або C_{3-6} циклоаліфатична група), 7-F-2- (необов'язково заміщена C_{1-6} аліфатична група або C_{3-6} циклоаліфатична група), 4-F-2- (необов'язково заміщена C_{1-6} аліфатична група або C_{3-6} циклоаліфатична група), 7-CN-2- (необов'язково заміщена C_{1-6} аліфатична група або C_{3-6} циклоаліфатична група), 7-Me-2- (необов'язково заміщена C_{1-6} аліфатична група або C_{3-6} циклоаліфатична група) і 7-OMe-2- (необов'язково заміщена C_{1-6} аліфатична група або C_{3-6} циклоаліфатична група).

У декількох варіантах здійснення, R₃ вибирають з -H, -CH₃, -CH₂OH, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₃, -NH₂, галоген, -OCH₃, -CN, -CF₃, -C(O)OCH₂CH₃, -S(O)₂CH₃, -CH₂NH₂, -C(O)NH₂,

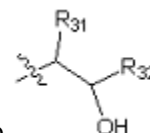




5 В іншому варіанті здійснення, дві суміжні групи R_3 утворюють

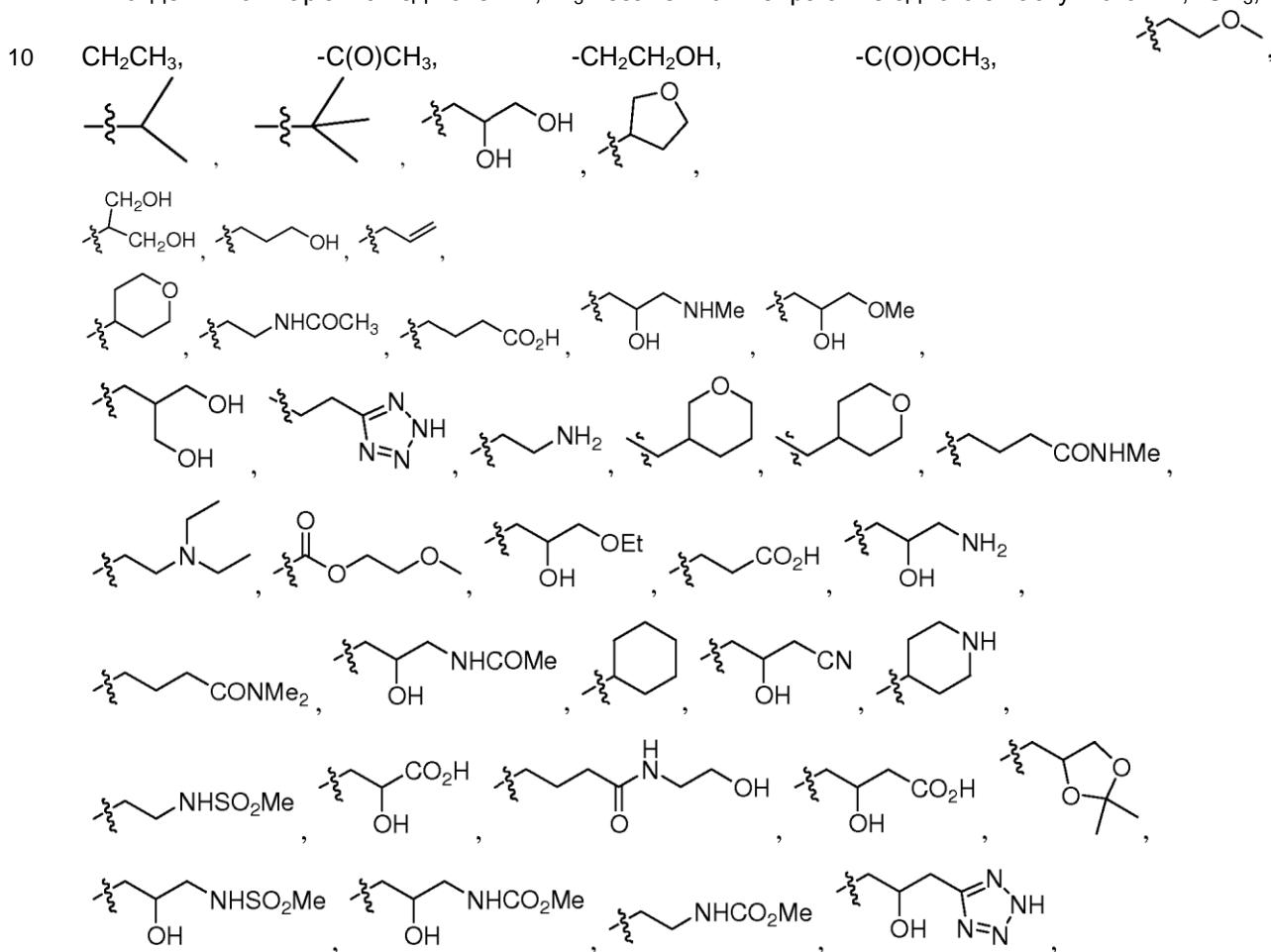
У декількох варіантах здійснення, R'_3 незалежно являє собою $-Z^C R_6$, де кожна Z^C незалежно являє собою зв'язок або необов'язково заміщений розгалужений або нерозгалужений C_{1-6} аліфатичний ланцюг, де до двох вуглецевих ланок у Z^C необов'язково і незалежно замінені $-CO-$, $-CS-$, $-CONR^C-$, $-CONR^C NR^C-$, $-CO_2-$, $-OCO-$, $-NR^C CO_2-$, $-O-$, $-NR^C CONR^C-$, $-OCONR^C-$, $-NR^C NR^C-$, $NR^C CO-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^C-$, $-SO_2 NR^C-$, $-NR^C SO_2-$ або $-NR^C SO_2 NR^C-$. Кожна R_6 незалежно являє собою R^C , галоген, $-OH$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CN$ або $-OCF_3$. Кожна R^C незалежно являє собою атом водню, необов'язково заміщену аліфатичну групу, необов'язково заміщену циклоаліфатичну групу, необов'язково заміщену гетероциклоаліфатичну групу або необов'язково заміщений гетероарил. В одному варіанті здійснення, кожна R^C являють собою атом водню, C_{1-6} аліфатичну групу або C_{3-6} циклоаліфатичну групу, де кожна з аліфатичної групи або циклоаліфатичної групи необов'язково заміщена до 4 замісниками $-OH$. В іншому варіанті здійснення, R^C являють собою атом водню або C_{1-6} алкіл, необов'язково заміщений до 4 замісниками $-OH$.

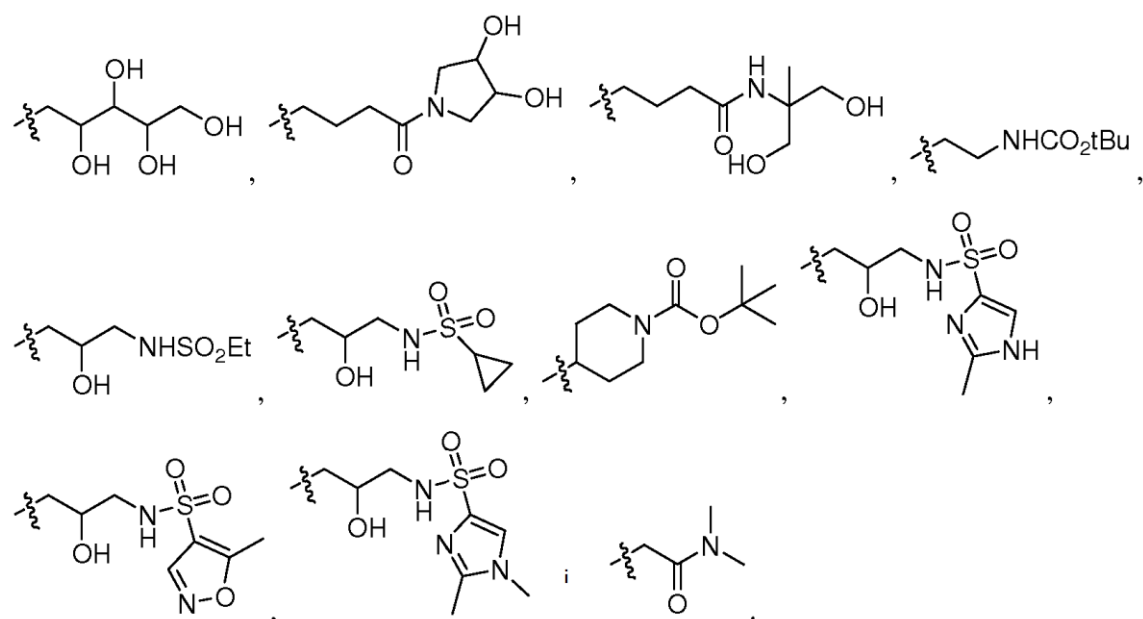
Наприклад, у багатьох варіантах здійснення, R'_3 незалежно являє собою $-Z^C R_6$, де кожна Z^C незалежно являє собою зв'язок або необов'язково заміщений розгалужений або нерозгалужений C_{1-6} аліфатичний ланцюг, де до двох вуглецевих ланок у Z^C необов'язково і незалежно замінені $-C(O)-$, $-C(O)NR^C-$, $-C(O)O-$, $-NR^C C(O)O-$, $-O-$, $-NR^C S(O)_2-$ або $-NR^C-$. Кожна R_6 незалежно являє собою R^C , $-OH$ або $-NH_2$. Кожна R^C незалежно являє собою атом водню, необов'язково заміщену циклоаліфатичну групу, необов'язково заміщену гетероциклоаліфатичну групу або необов'язково заміщений гетероарил. В одному варіанті здійснення, кожна R^C являють собою атом водню, C_{1-6} аліфатичну групу або C_{3-6} циклоаліфатичну групу, де кожна з аліфатичної групи або циклоаліфатичної групи необов'язково заміщена до 4 замісниками $-OH$. В іншому варіанті здійснення, R^C являють собою атом водню або C_{1-6} алкіл, необов'язково заміщений до 4 замісниками $-OH$.



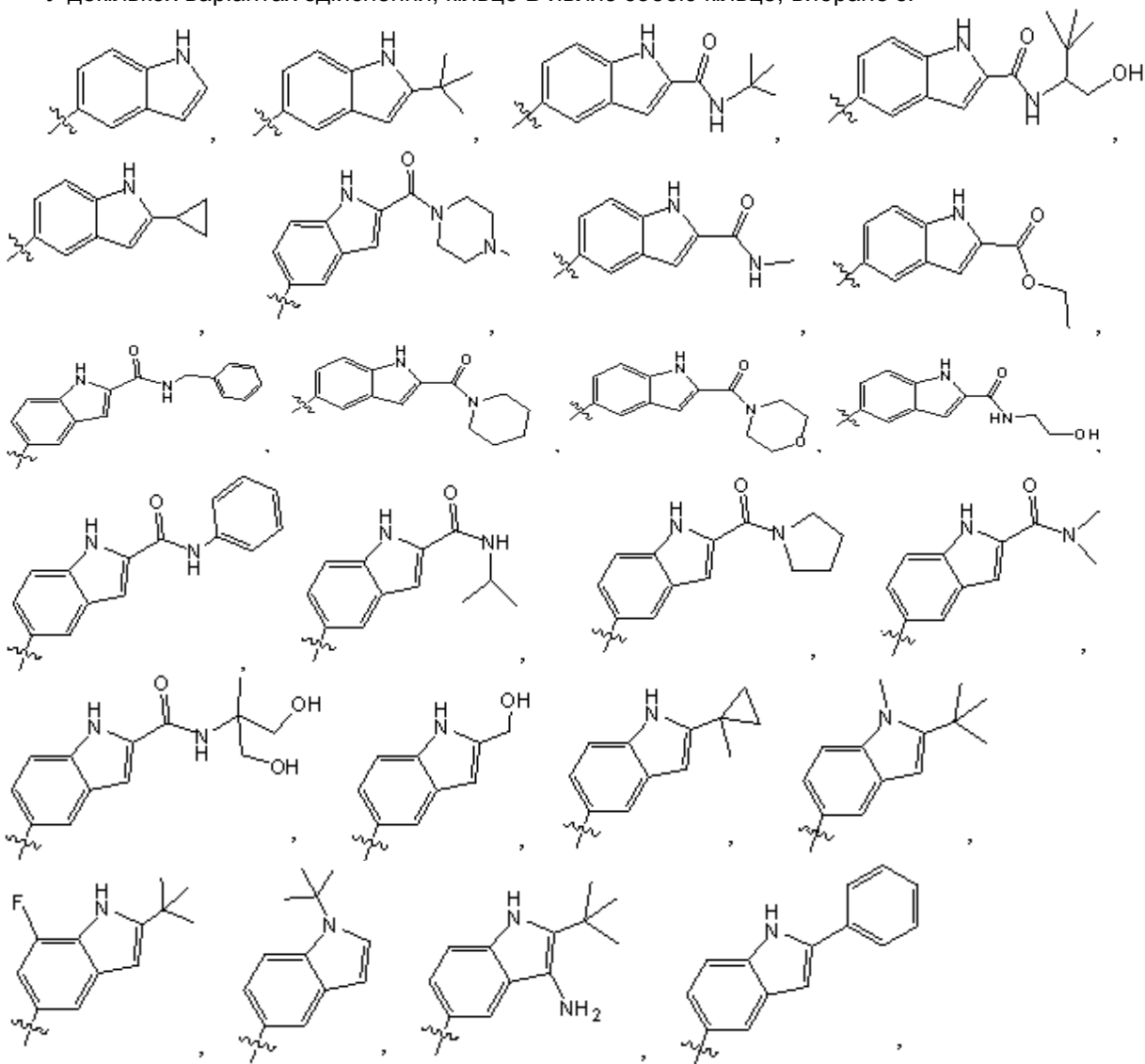
В інших варіантах здійснення, R'_3 являють собою атом водню або OH , де R_{31} являє собою H або C_{1-2} аліфатичну групу, яка необов'язково заміщена 1-3 з галогену, $-\text{OH}$ або їх сполучення. R_{32} являє собою $-\text{L}-R_{33}$, де L являє собою зв'язок, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{NHS}(\text{O})_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})-$ або $-\text{CH}_2\text{NH}-$; і R_{33} являють собою атом водню або C_{1-2} аліфатичну групу, циклоаліфатичну групу, гетероциклоаліфатичну групу або гетероарил, кожний з яких необов'язково заміщений 1 з $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$ або $-\text{CN}$. Наприклад, в одному варіанті здійснення, R_{31} являють собою атом водню, і R_{32} являють собою C_{1-2} аліфатичну групу, необов'язково заміщену $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$ або $-\text{CN}$.

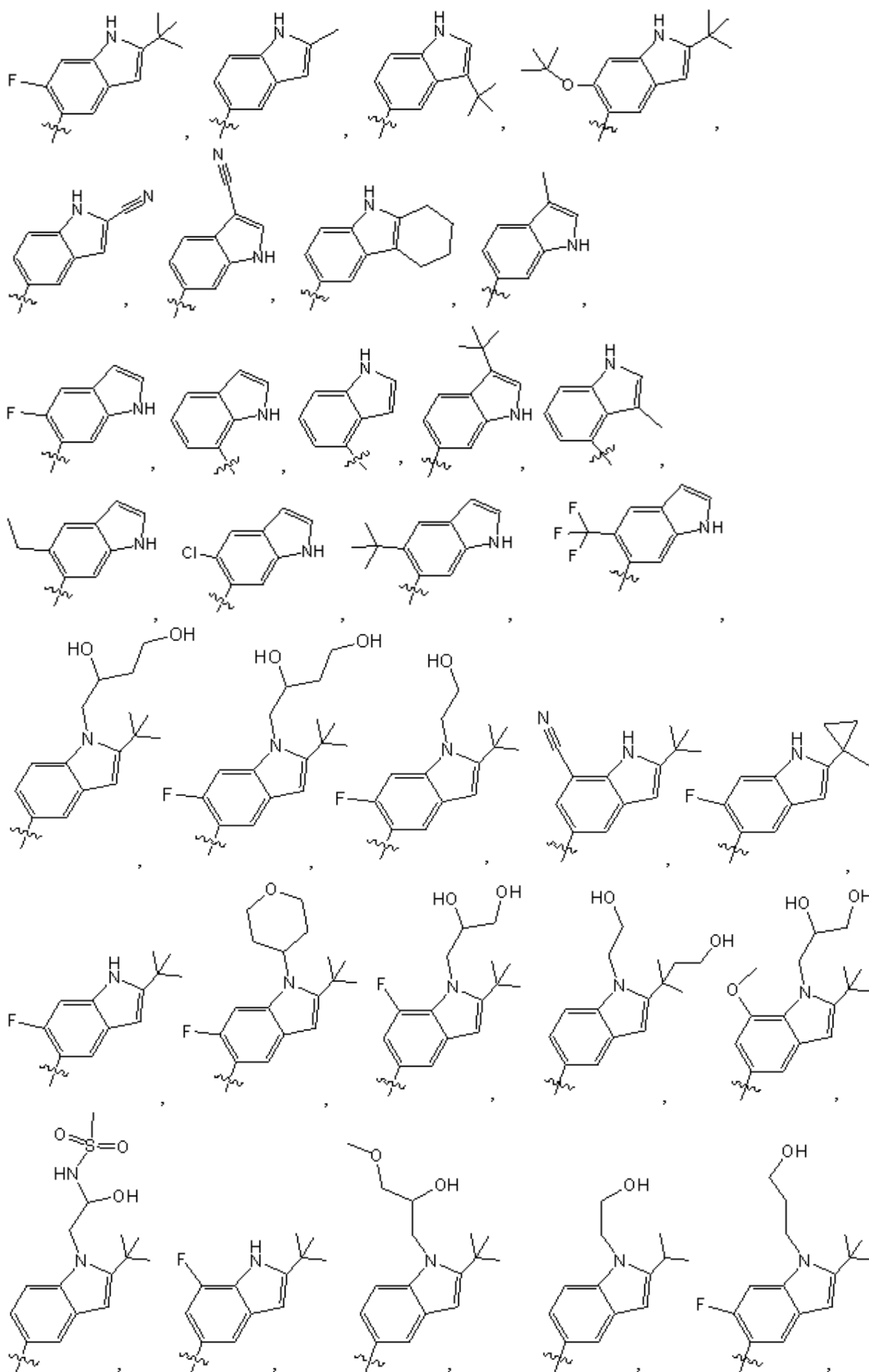
У декількох варіантах здійснення, R'₃ незалежно вибирають з одного з наступного: -H, -CH₃, -

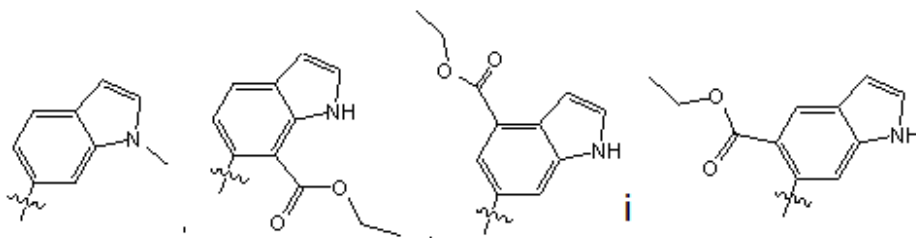




У декількох варіантах здійснення, кільце В являє собою кільце, виbrane з:



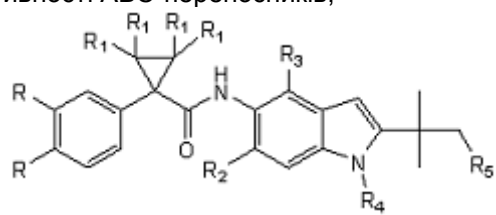




5. Значення n
 n дорівнює 1-3.

У декількох варіантах здійснення, n дорівнює 1. В інших варіантах здійснення, n дорівнює 2.
 5 У інших варіантах здійснення, n дорівнює 3.

В одному аспекті, даний винахід стосується сполук формули II, застосовних як модулятори активності ABC-переносників,



II

або їх фармацевтично прийнятних солей, де незалежно для кожного випадку:

10 R являє собою H, OH, OCH₃, або дві R утворюють разом -OCH₂O- або -OCF₂O-;

R₁ являє собою H або алкіл;

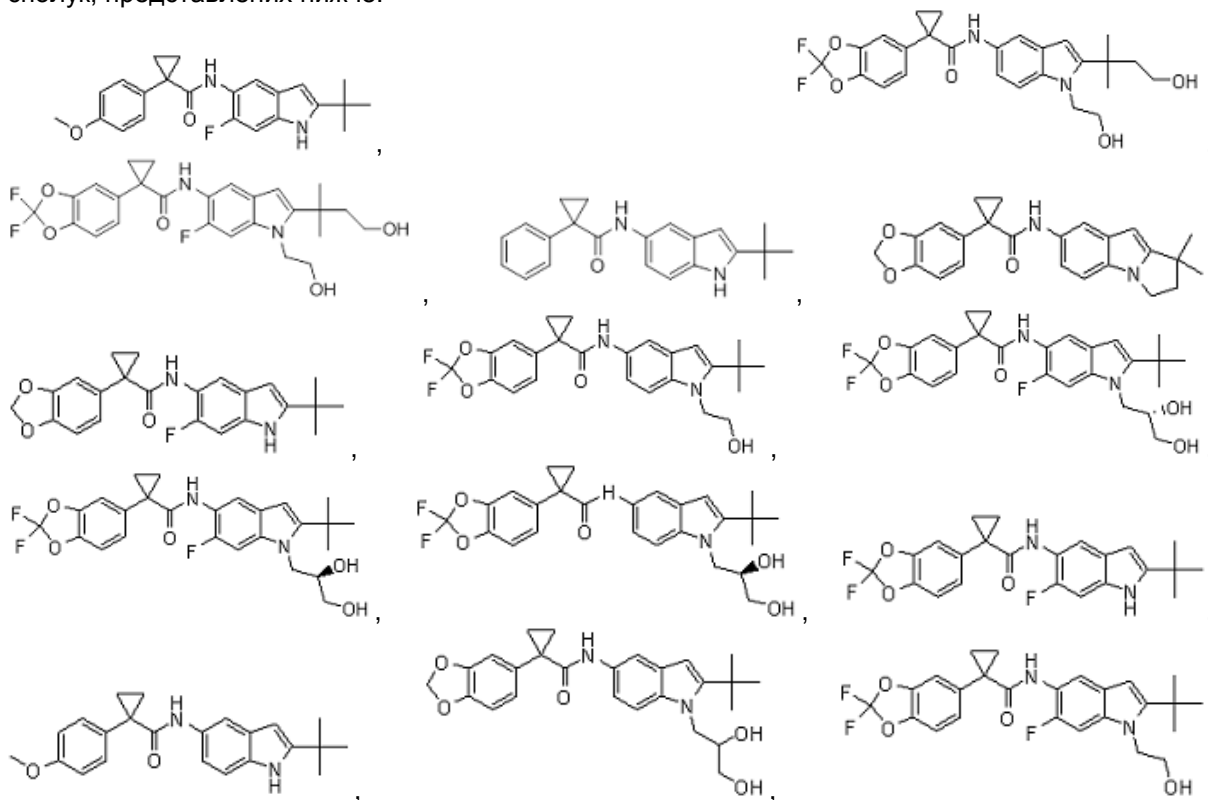
R₂ являє собою H або F;

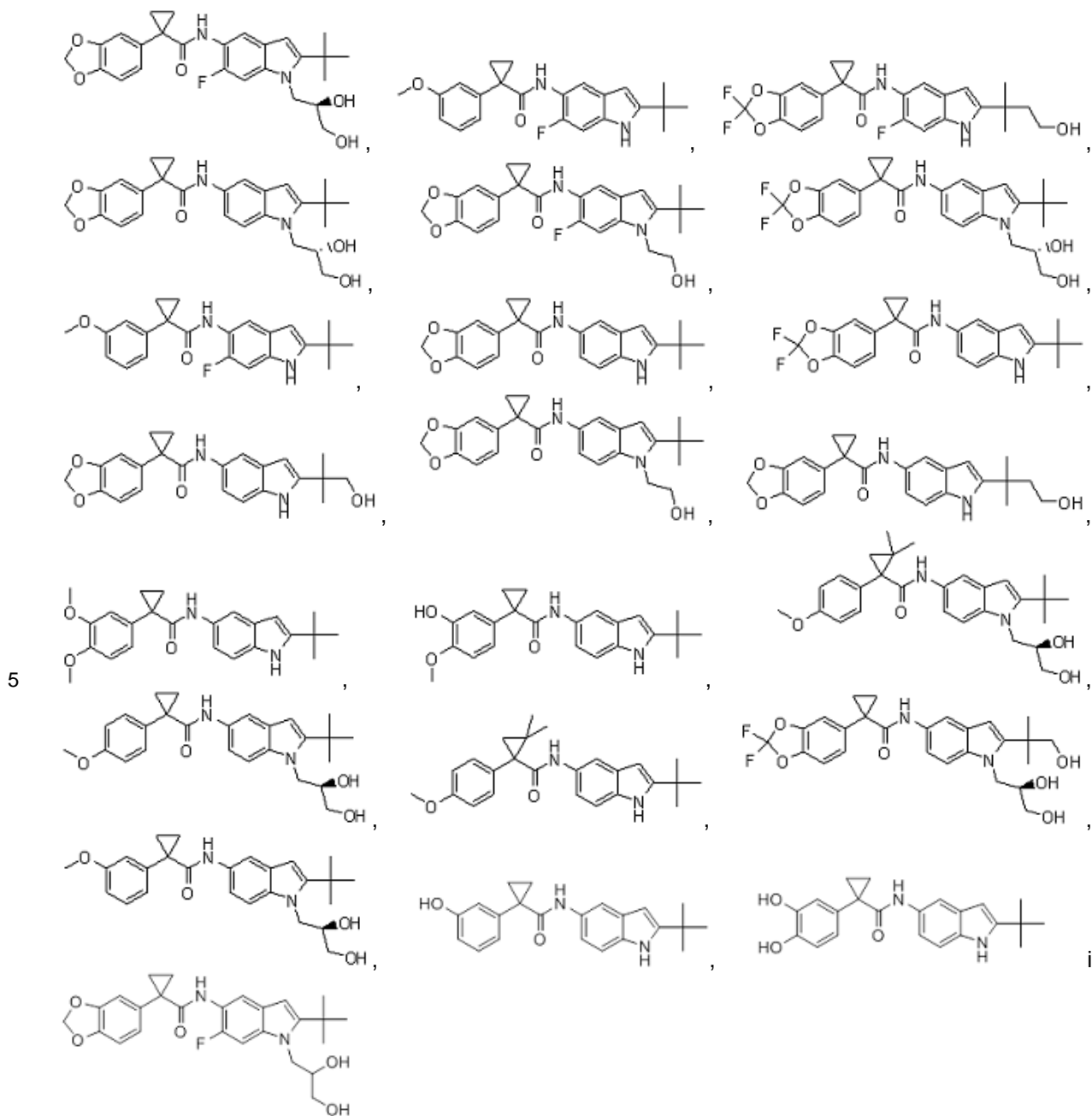
R₃ являє собою H або CN;

R₄ являє собою H, -CH₂OCH₂CH(OH)CH₂OH, -CH₂CH₂N(CH₃)₃ або -CH₂CH₂OH;

15 R₅ являє собою H, OH, -CH₂OCH₂CH(OH)CH₂OH, -CH₂OH, або R₄ і R₅ утворюють разом п'ятичленне кільце.

В одному варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук формули II за винятком сполук, представлених нижче:





В одному варіанті здійснення сполук, дві R утворюють разом $-\text{OCF}_2\text{O}-$, R_1 являє собою H, і R_2 являє собою F. В іншому варіанті здійснення, дві R утворюють разом $-\text{OCF}_2\text{O}-$, R_1 являє собою H, R_2 являє собою F, і R_3 являє собою H. В іншому варіанті здійснення, дві R утворюють разом $-\text{OCF}_2\text{O}-$, R_1 являє собою H, R_2 являє собою F, R_3 являє собою H, і R_4 являє собою H. В іншому варіанті здійснення, дві R утворюють разом $-\text{OCF}_2\text{O}-$, R_1 являє собою H, R_2 являє собою F, R_3 являє собою H, і R_4 являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$. В іншому варіанті здійснення, дві R утворюють разом $-\text{OCF}_2\text{O}-$, R_1 являє собою H, R_2 являє собою F, R_3 являє собою H, і R_4 являє собою $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$. В іншому варіанті здійснення, дві R утворюють разом $-\text{OCF}_2\text{O}-$, R_1 являє собою H, R_2 являє собою F, R_3 являє собою H, і R_4 і R_5 утворюють разом п'ятичленне кільце.

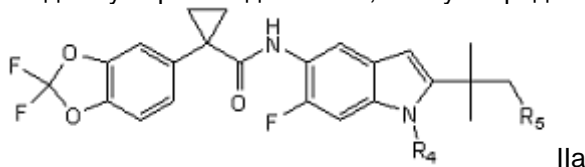
В одному варіанті здійснення сполук, дві R утворюють разом $-\text{OCH}_2\text{O}-$, R_1 являє собою H, і R_2 являє собою F. В іншому варіанті здійснення, дві R утворюють разом $-\text{OCH}_2\text{O}-$, R_1 являє собою H, R_2 являє собою F, і R_3 являє собою H. В іншому варіанті здійснення, дві R утворюють разом $-\text{OCH}_2\text{O}-$, R_1 являє собою H, R_2 являє собою F, R_3 являє собою H, і R_4 являє собою $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$.

В одному варіанті здійснення сполук, R являє собою OH, R₁ являє собою H, R₂ являє собою H, R₃ являє собою H, і R₄ являє собою -CH₂OCH₂CH(OH)CH₂OH.

В одному варіанті здійснення сполук, щонайменше одна R являє собою OCH_3 , щонайменше дві R_1 являють собою метил, R_2 являє собою H, R_3 являє собою H, і R_4 являє собою H. В іншому варіанті здійснення, щонайменше одна R являє собою OCH_3 , щонайменше дві R_1 являють собою метил, R_2 являє собою H, R_3 являє собою H, і R_4 являє собою $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$.

- 5 В одному варіанті здійснення сполук, дві R утворюють разом $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, R_1 являє собою H, R_2 являє собою H, R_3 являє собою H, і R_4 являє собою $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$.

В одному варіанті здійснення, сполука представлена формулою IIa:



або її фармацевтично прийнятною сіллю, де:

- 10 R_4 являє собою H, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ або $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$; і
 R_5 являє собою H, OH, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, або R_4 і R_5 утворюють разом п'ятичленне кільце.

- 15 В одному варіанті здійснення сполук, R_4 являє собою $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ або $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$. В іншому варіанті здійснення, R_5 являє собою OH, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ або $-\text{CH}_2\text{OH}$. В іншому варіанті здійснення, R_4 являє собою $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ або $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$; і R_5 являє собою OH, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ або $-\text{CH}_2\text{OH}$.

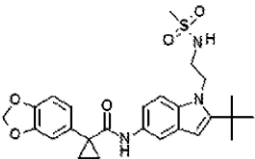
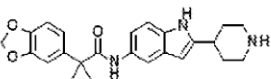
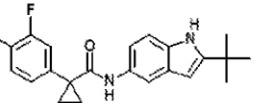
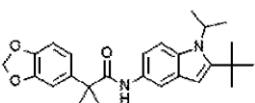
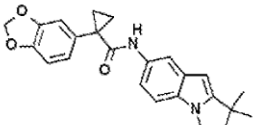
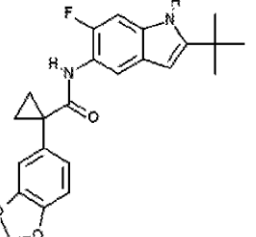
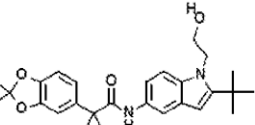
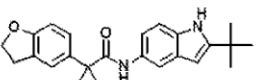
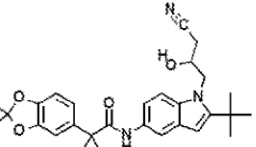
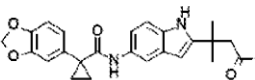
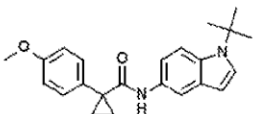
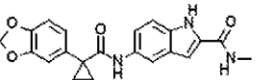
С. Типові сполуки за даним винаходом

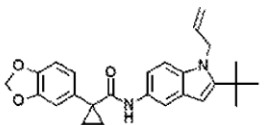
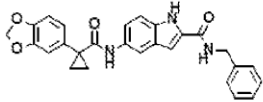
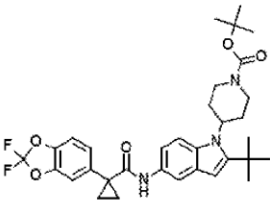
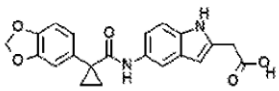
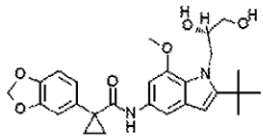
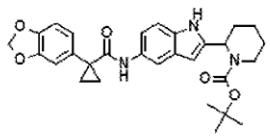
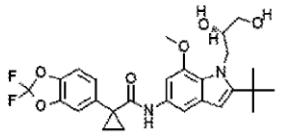
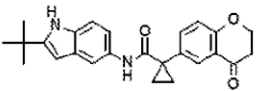
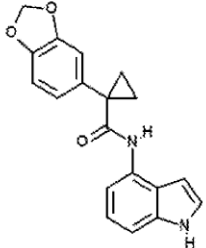
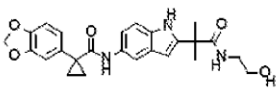
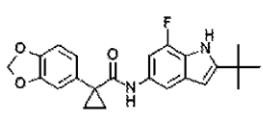
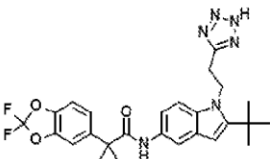
- 20 Типові сполуки за даним винаходом включають без обмеження сполуки, представлені нижче в Таблиці 1.

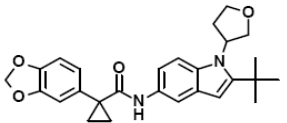
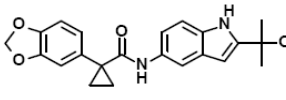
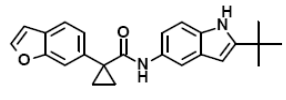
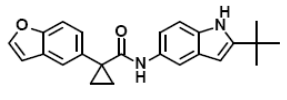
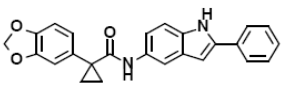
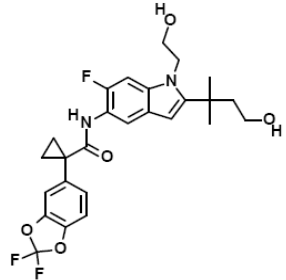
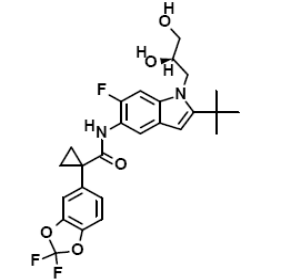
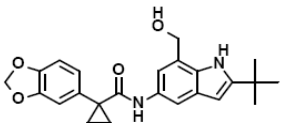
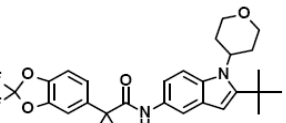
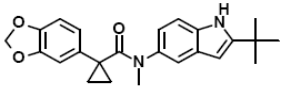
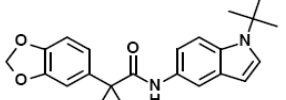
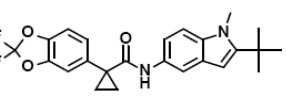
Таблиця 1

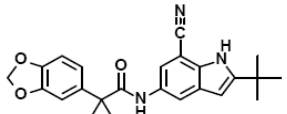
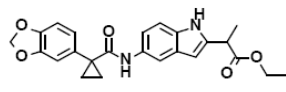
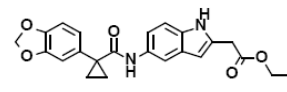
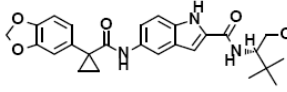
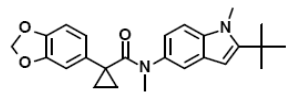
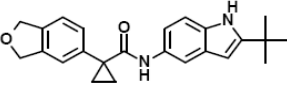
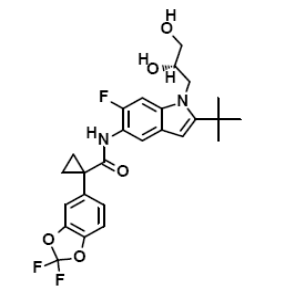
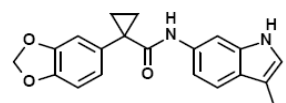
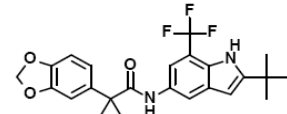
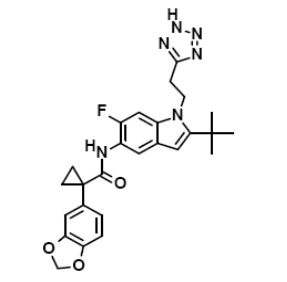
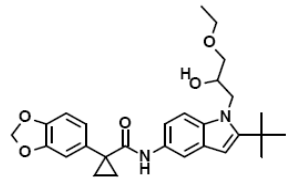
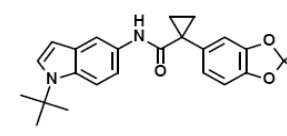
Типові сполуки за даним винаходом

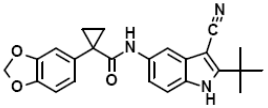
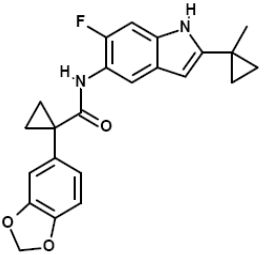
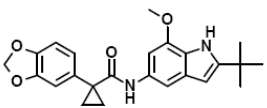
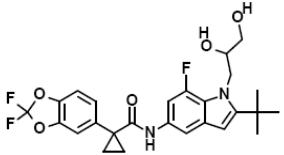
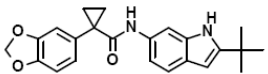
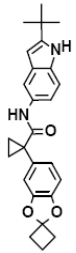
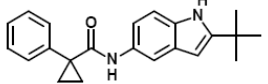
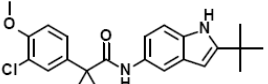
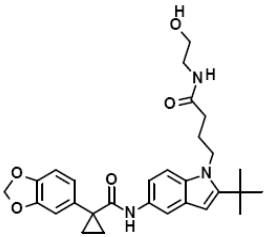
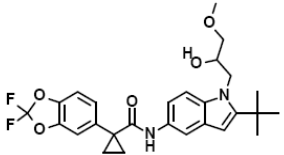
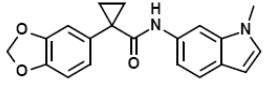
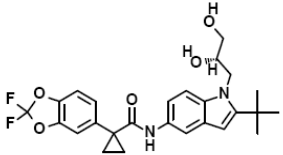
1	2	3
4	5	6
7	8	9
10	11	12

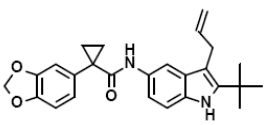
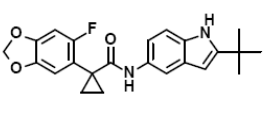
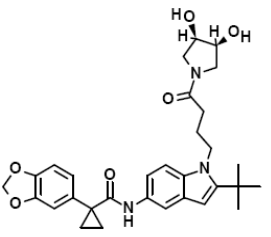
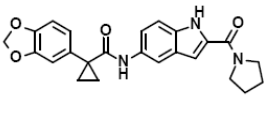
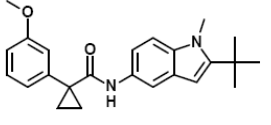
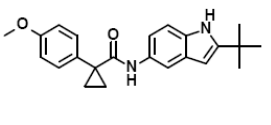
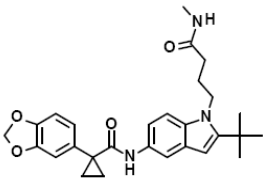
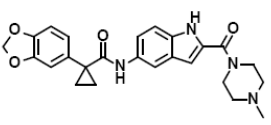
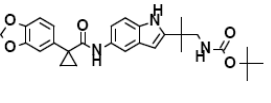
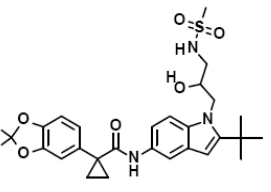
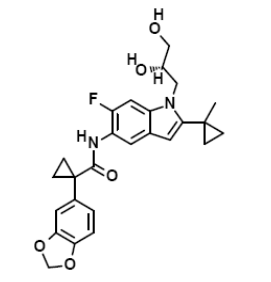
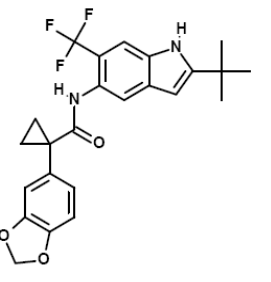
<p>13</p> 	<p>14</p> 	<p>15</p> 
<p>16</p> 	<p>17</p> 	<p>18</p> 
<p>19</p> 	<p>20</p> 	<p>21</p> 
<p>22</p> 	<p>23</p> 	<p>24</p> 

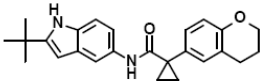
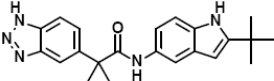
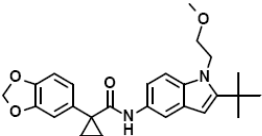
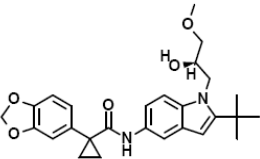
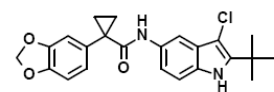
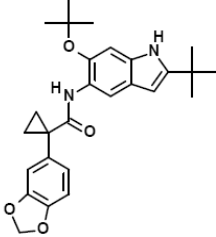
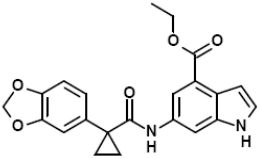
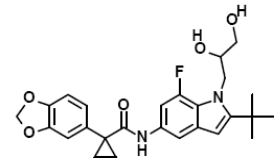
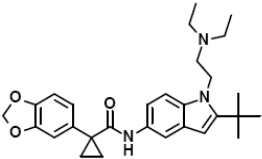
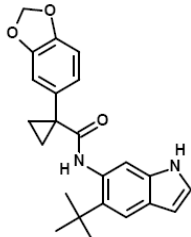
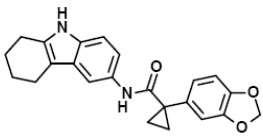
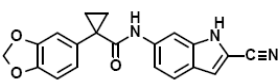
<p>25</p> 	<p>26</p> 	<p>27</p> 
<p>28</p> 	<p>29</p> 	<p>30</p> 
<p>31</p> 	<p>32</p> 	<p>33</p> 
<p>34</p> 	<p>35</p> 	<p>36</p> 

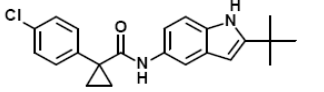
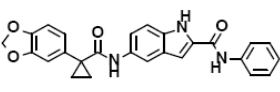
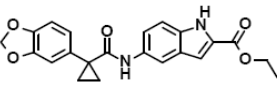
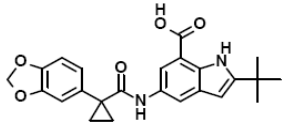
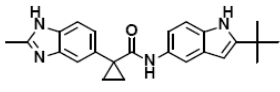
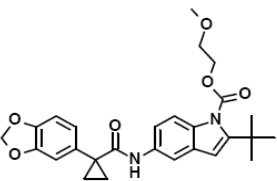
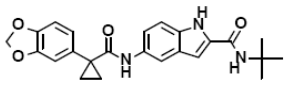
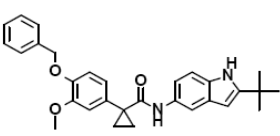
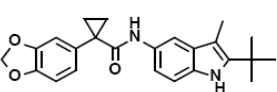
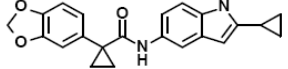
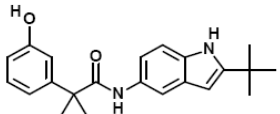
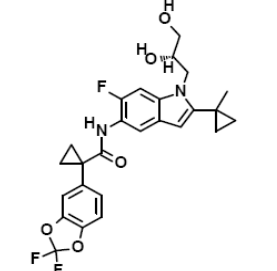
<p>37</p> 	<p>38</p> 	<p>39</p> 
<p>40</p> 	<p>41</p> 	<p>42</p> 
<p>43</p> 	<p>44</p> 	<p>45</p> 
<p>46</p> 	<p>47</p> 	<p>48</p> 

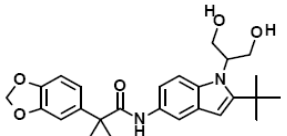
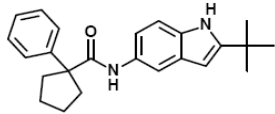
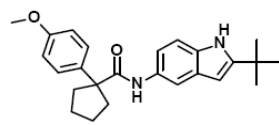
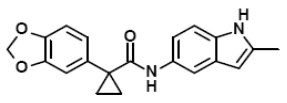
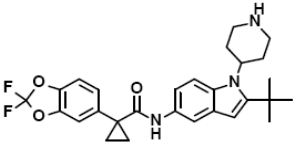
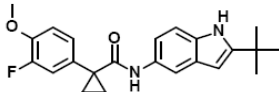
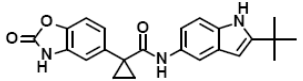
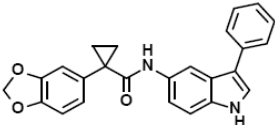
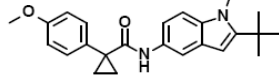
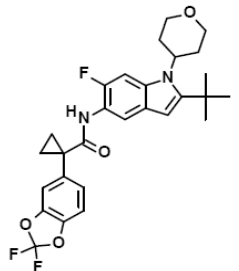
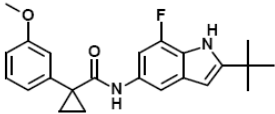
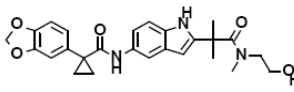
<p>49</p> 	<p>50</p> 	<p>51</p> 
<p>52</p> 	<p>53</p> 	<p>54</p> 
<p>55</p> 	<p>56</p> 	<p>57</p> 
<p>58</p> 	<p>59</p> 	<p>60</p> 

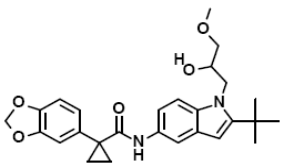
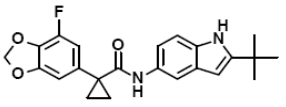
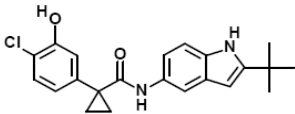
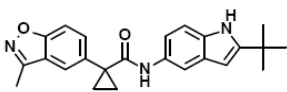
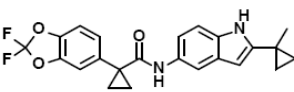
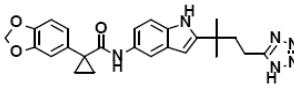
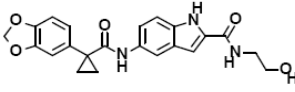
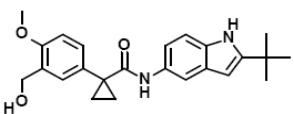
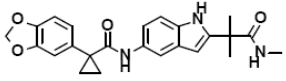
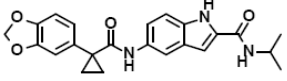
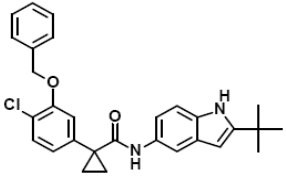
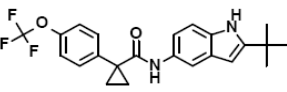
<p>61</p> 	<p>62</p> 	<p>63</p> 
<p>64</p> 	<p>65</p> 	<p>66</p> 
<p>67</p> 	<p>68</p> 	<p>69</p> 
<p>70</p> 	<p>71</p> 	<p>72</p> 

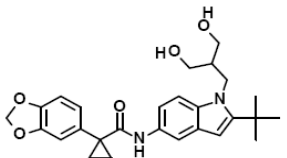
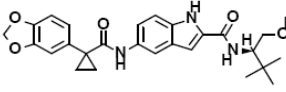
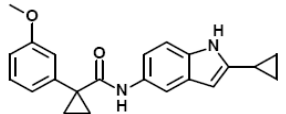
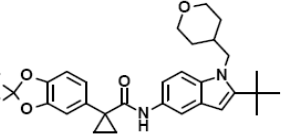
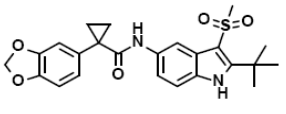
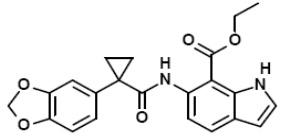
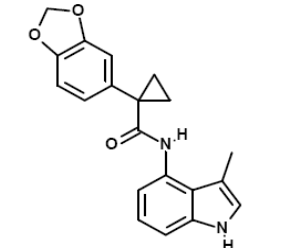
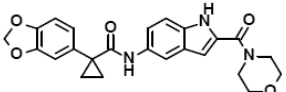
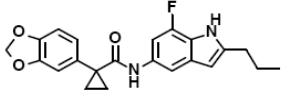
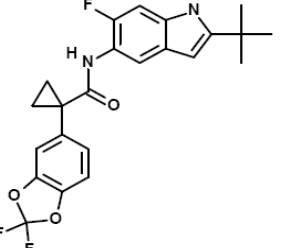
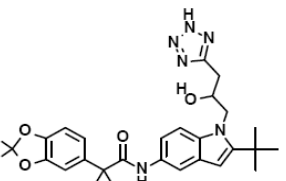
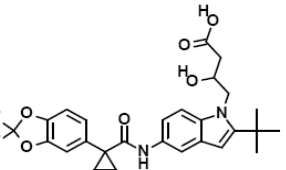
<p>73</p> 	<p>74</p> 	<p>75</p> 
<p>76</p> 	<p>77</p> 	<p>78</p> 
<p>79</p> 	<p>80</p> 	<p>81</p> 
<p>82</p> 	<p>83</p> 	<p>84</p> 

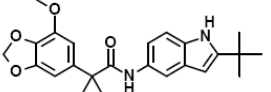
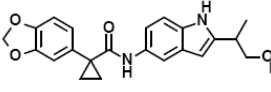
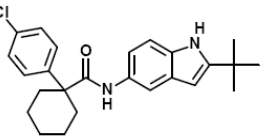
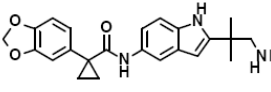
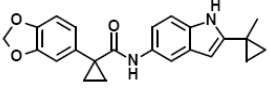
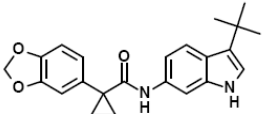
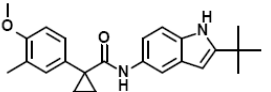
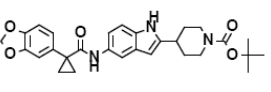
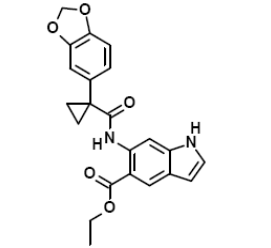
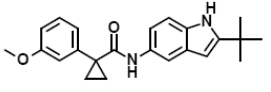
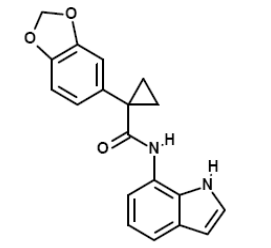
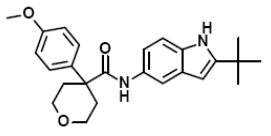
<p>85</p> 	<p>86</p> 	<p>87</p> 
<p>88</p> 	<p>89</p> 	<p>90</p> 
<p>91</p> 	<p>92</p> 	<p>93</p> 
<p>94</p> 	<p>95</p> 	<p>96</p> 

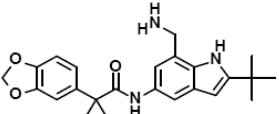
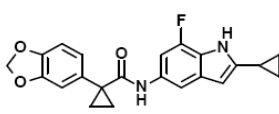
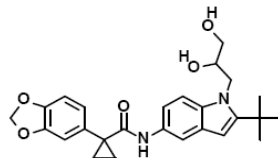
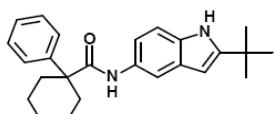
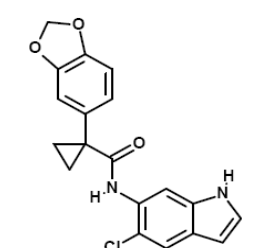
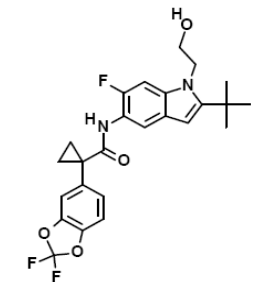
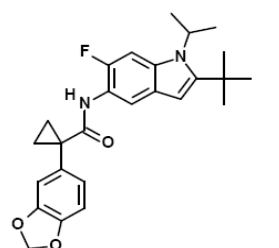
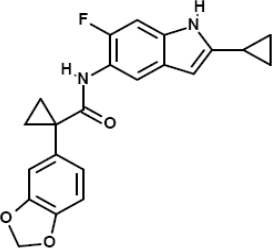
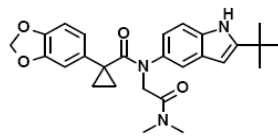
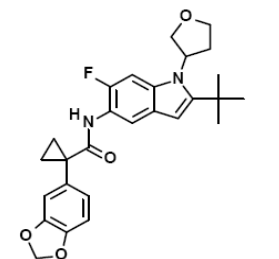
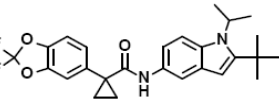
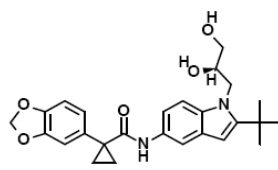
<p>97</p> 	<p>98</p> 	<p>99</p> 
<p>100</p> 	<p>101</p> 	<p>102</p> 
<p>103</p> 	<p>104</p> 	<p>105</p> 
<p>106</p> 	<p>107</p> 	<p>108</p> 

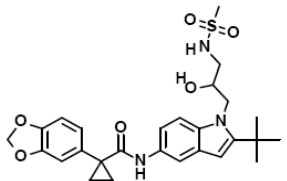
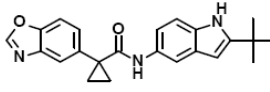
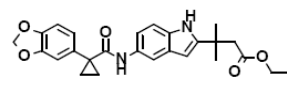
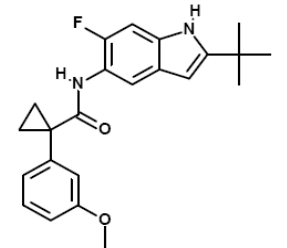
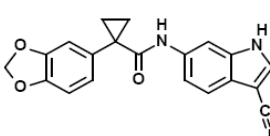
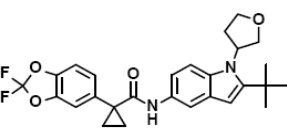
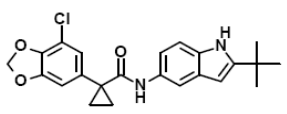
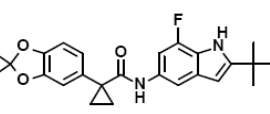
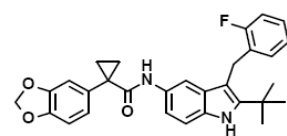
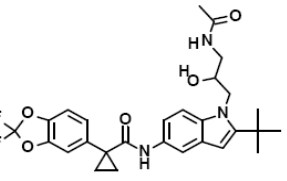
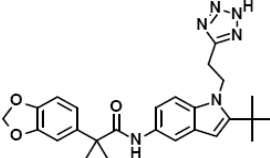
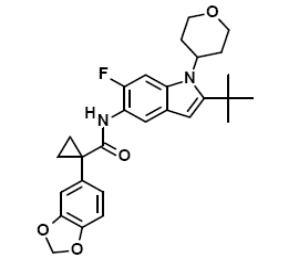
<p>109</p> 	<p>110</p> 	<p>111</p> 
<p>112</p> 	<p>113</p> 	<p>114</p> 
<p>115</p> 	<p>116</p> 	<p>117</p> 
<p>118</p> 	<p>119</p> 	<p>120</p> 

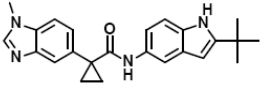
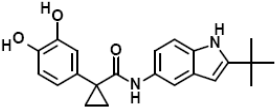
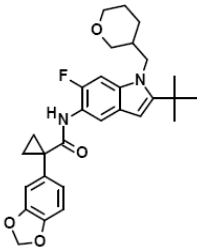
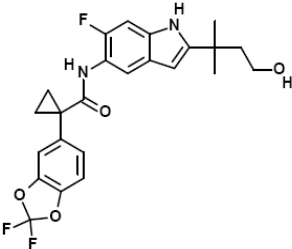
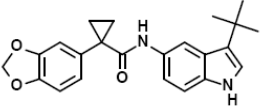
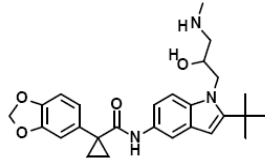
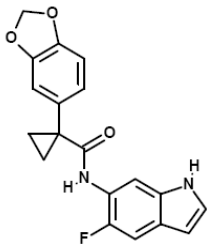
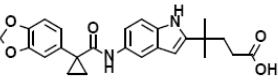
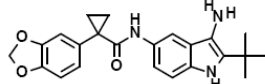
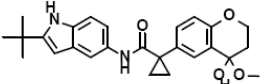
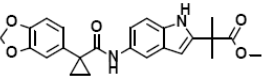
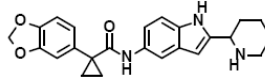
<p>121</p> 	<p>122</p> 	<p>123</p> 
<p>124</p> 	<p>125</p> 	<p>126</p> 
<p>127</p> 	<p>128</p> 	<p>129</p> 
<p>130</p> 	<p>131</p> 	<p>132</p> 

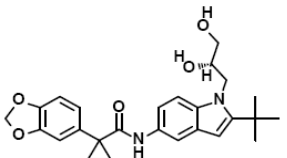
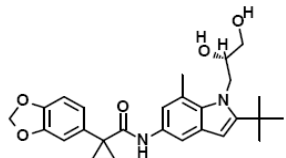
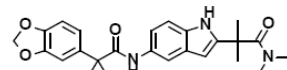
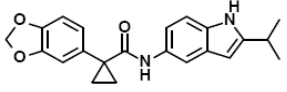
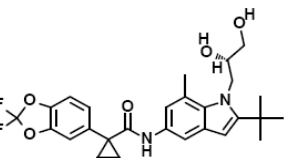
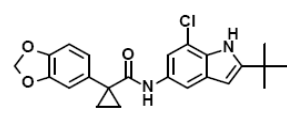
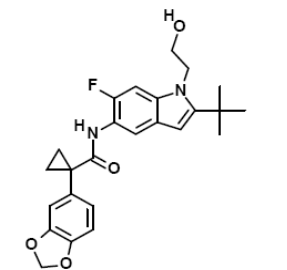
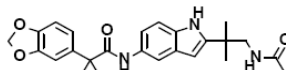
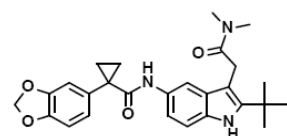
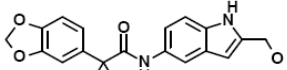
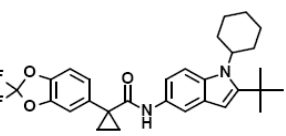
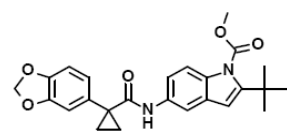
<p>133</p> 	<p>134</p> 	<p>135</p> 
<p>136</p> 	<p>137</p> 	<p>138</p> 
<p>139</p> 	<p>140</p> 	<p>141</p> 
<p>142</p> 	<p>143</p> 	<p>144</p> 

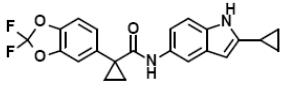
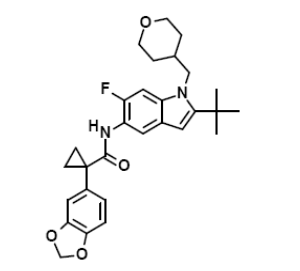
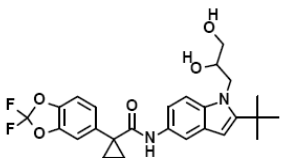
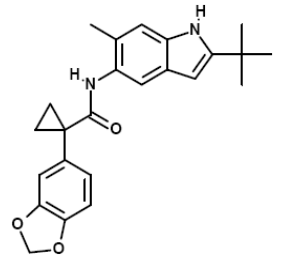
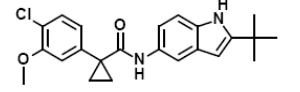
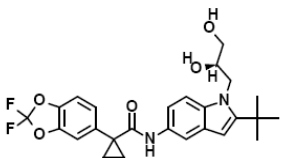
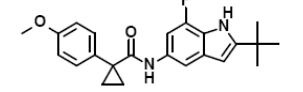
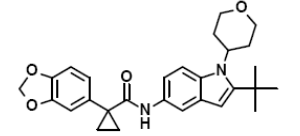
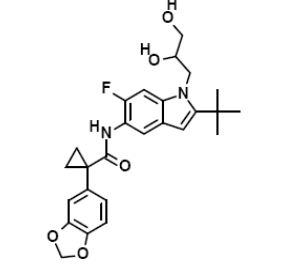
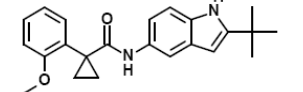
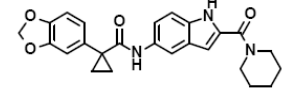
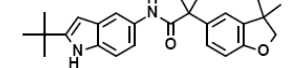
<p>145</p> 	<p>146</p> 	<p>147</p> 
<p>148</p> 	<p>149</p> 	<p>150</p> 
<p>151</p> 	<p>152</p> 	<p>153</p> 
<p>154</p> 	<p>155</p> 	<p>156</p> 

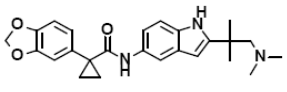
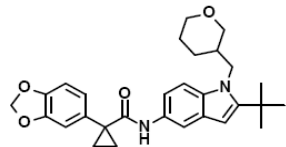
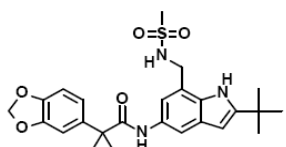
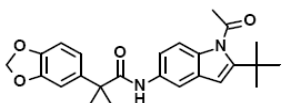
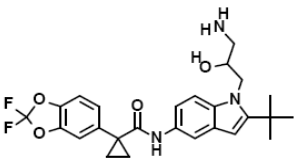
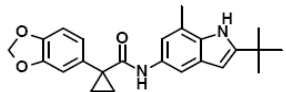
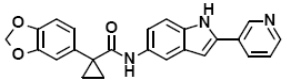
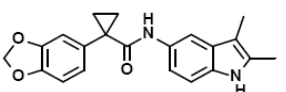
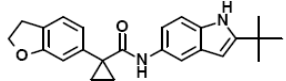
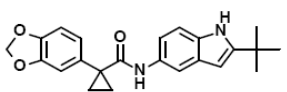
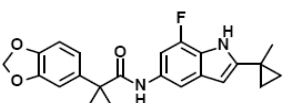
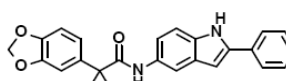
<p>157</p> 	<p>158</p> 	<p>159</p> 
<p>160</p> 	<p>161</p> 	<p>162</p> 
<p>163</p> 	<p>164</p> 	<p>165</p> 
<p>166</p> 	<p>167</p> 	<p>168</p> 

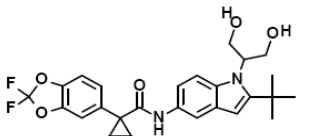
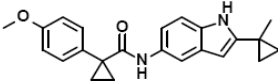
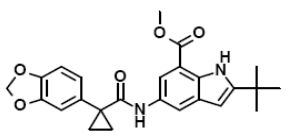
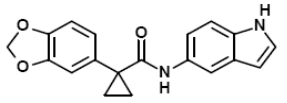
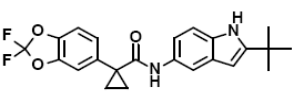
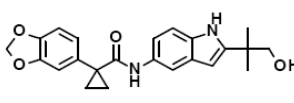
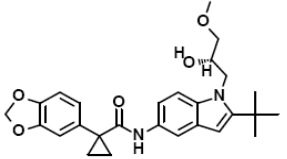
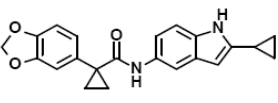
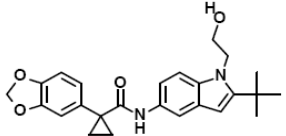
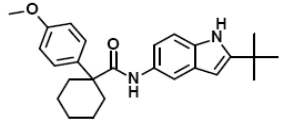
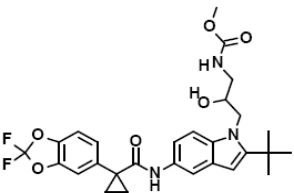
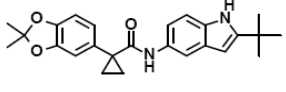
<p>169</p> 	<p>170</p> 	<p>171</p> 
<p>172</p> 	<p>173</p> 	<p>174</p> 
<p>175</p> 	<p>176</p> 	<p>177</p> 
<p>178</p> 	<p>179</p> 	<p>180</p> 

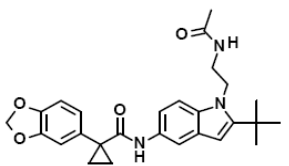
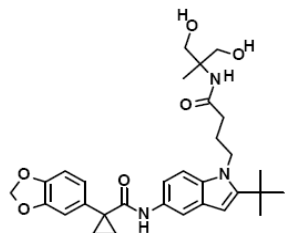
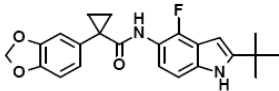
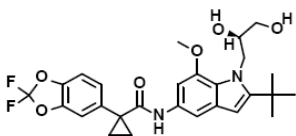
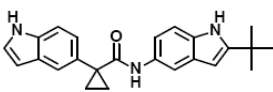
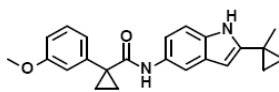
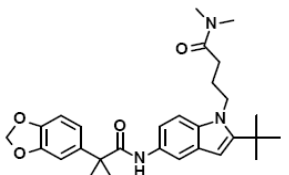
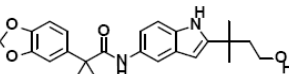
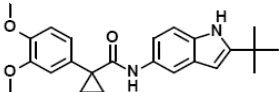
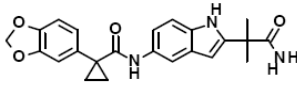
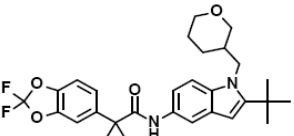
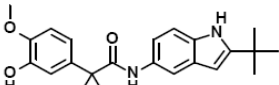
<p>181</p> 	<p>182</p> 	<p>183</p> 
<p>184</p> 	<p>185</p> 	<p>186</p> 
<p>187</p> 	<p>188</p> 	<p>189</p> 
<p>190</p> 	<p>191</p> 	<p>192</p> 

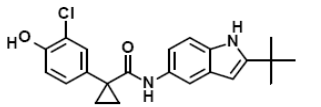
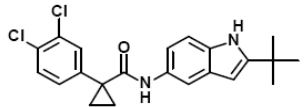
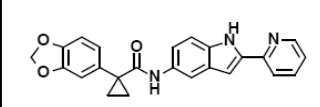
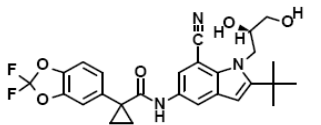
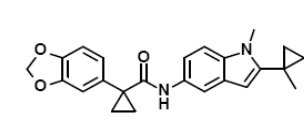
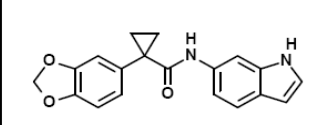
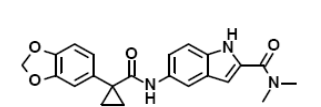
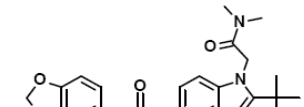
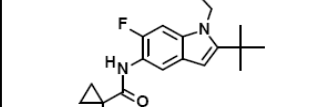
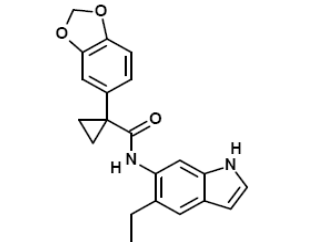
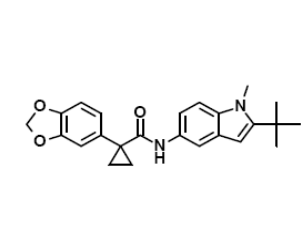
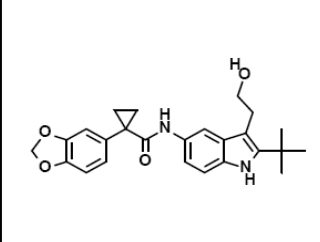
<p>193</p> 	<p>194</p> 	<p>195</p> 
<p>196</p> 	<p>197</p> 	<p>198</p> 
<p>199</p> 	<p>200</p> 	<p>201</p> 
<p>202</p> 	<p>203</p> 	<p>204</p> 

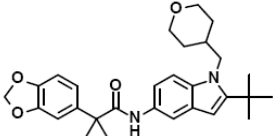
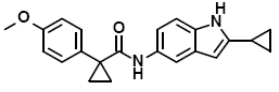
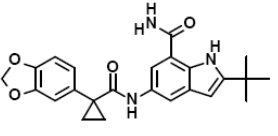
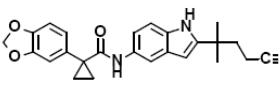
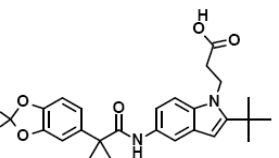
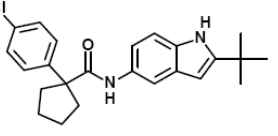
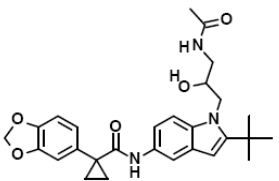
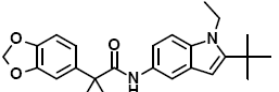
<p>205</p> 	<p>206</p> 	<p>207</p> 
<p>208</p> 	<p>209</p> 	<p>210</p> 
<p>211</p> 	<p>212</p> 	<p>213</p> 
<p>214</p> 	<p>215</p> 	<p>216</p> 

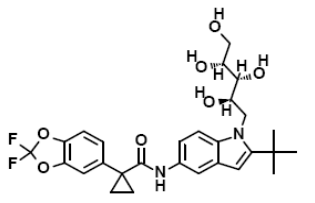
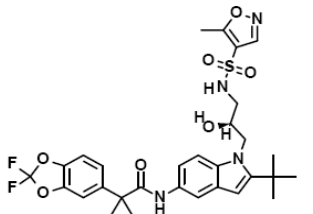
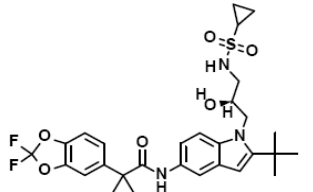
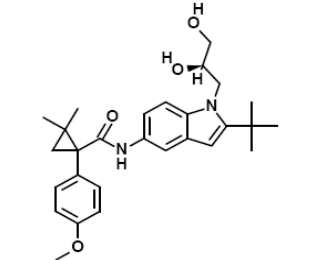
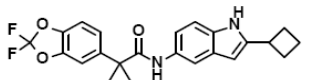
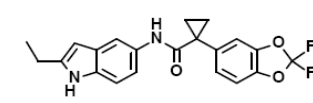
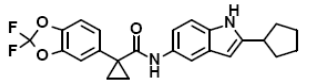
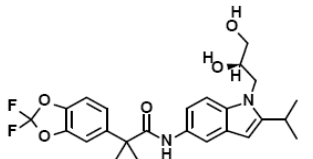
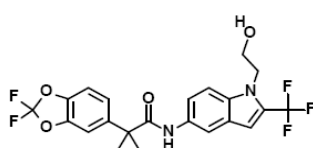
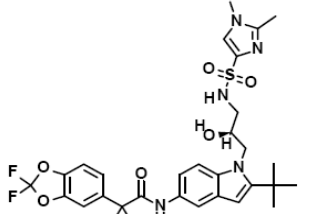
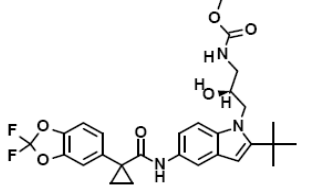
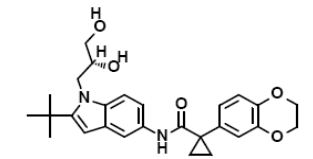
<p>217</p> 	<p>218</p> 	<p>219</p> 
<p>220</p> 	<p>221</p> 	<p>222</p> 
<p>223</p> 	<p>224</p> 	<p>225</p> 
<p>226</p> 	<p>227</p> 	<p>228</p> 

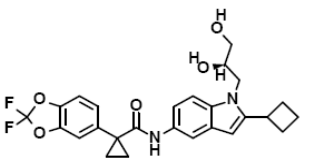
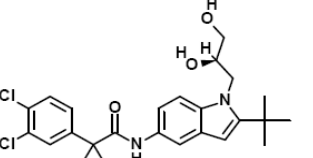
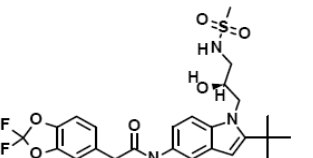
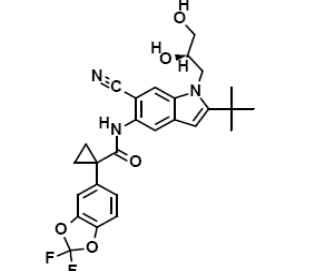
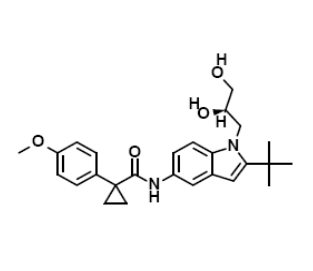
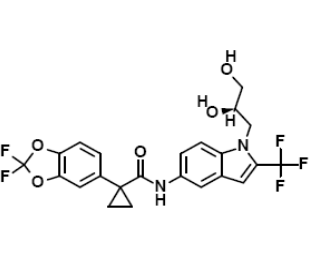
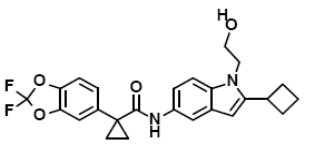
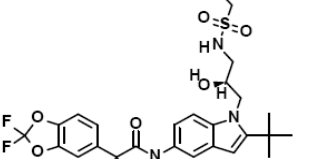
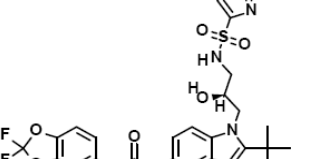
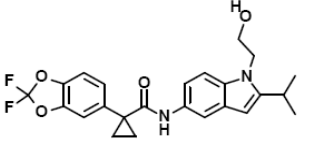
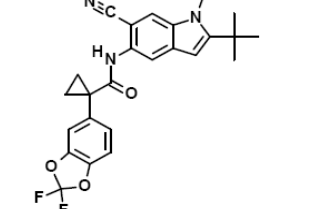
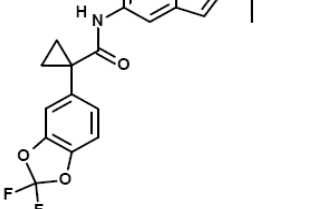
<p>229</p> 	<p>230</p> 	<p>231</p> 
<p>232</p> 	<p>233</p> 	<p>234</p> 
<p>235</p> 	<p>236</p> 	<p>237</p> 
<p>238</p> 	<p>239</p> 	<p>240</p> 

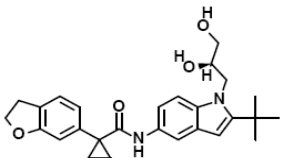
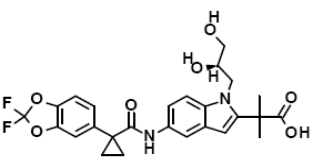
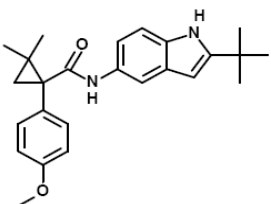
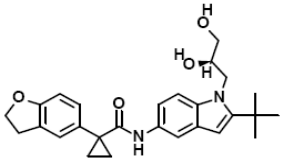
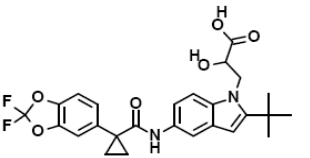
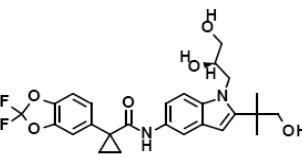
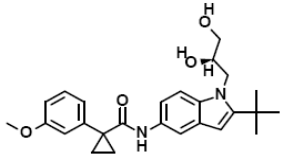
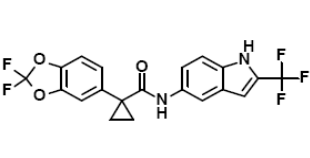
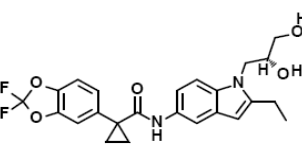
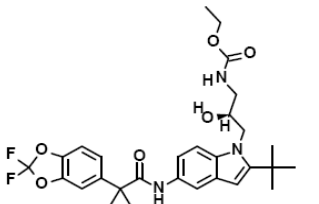
<p>241</p> 	<p>242</p> 	<p>243</p> 
<p>244</p> 	<p>245</p> 	<p>246</p> 
<p>247</p> 	<p>248</p> 	<p>249</p> 
<p>250</p> 	<p>251</p> 	<p>252</p> 

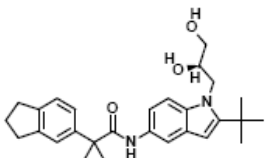
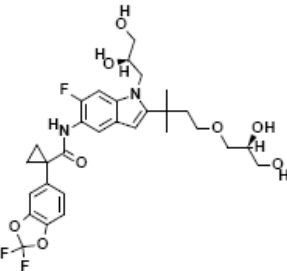
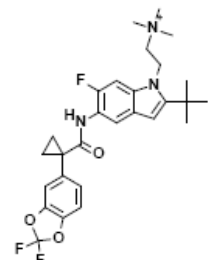
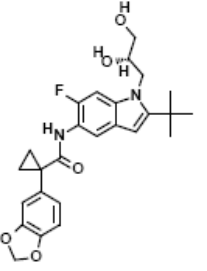
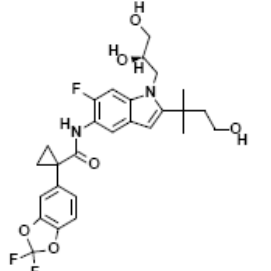
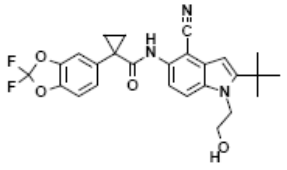
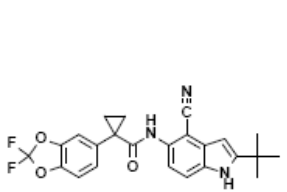
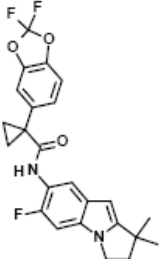
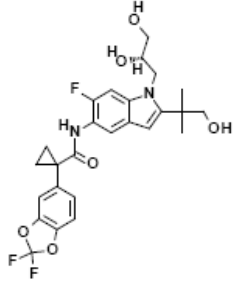
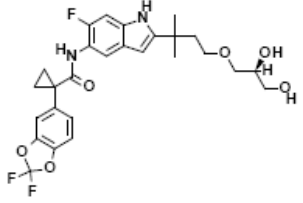
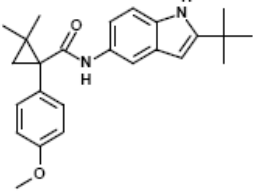
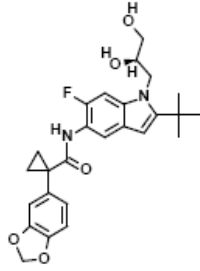
<p>253</p> 	<p>254</p> 	<p>255</p> 
<p>256</p> 	<p>257</p> 	<p>258</p> 
<p>259</p> 	<p>260</p> 	<p>261</p> 
<p>262</p> 	<p>263</p> 	<p>264</p> 

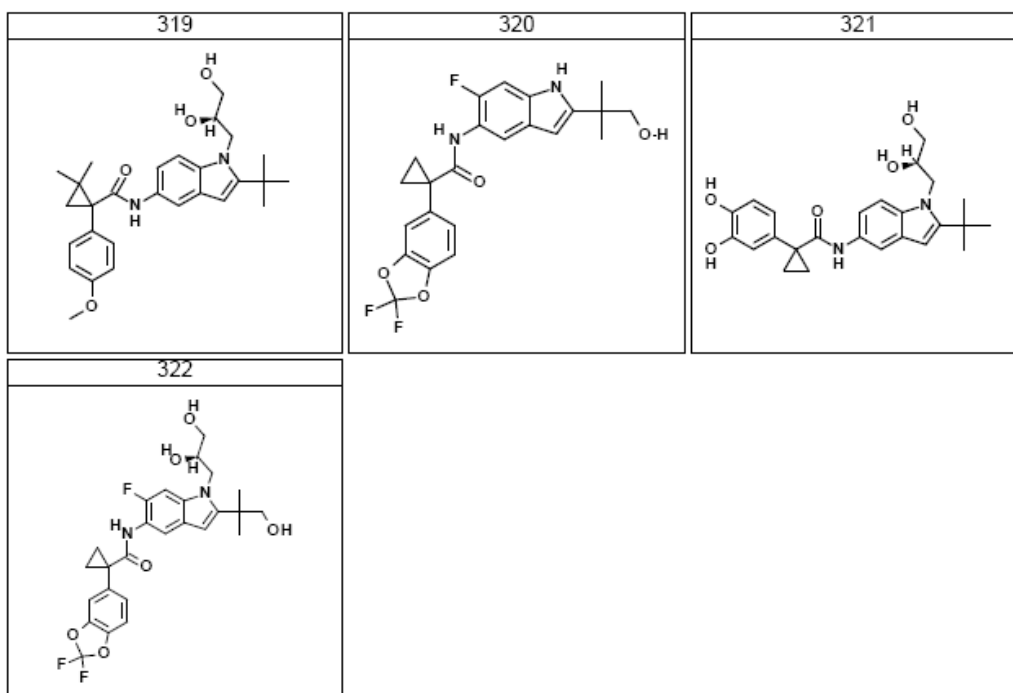
<p>265</p> 	<p>266</p> 	<p>267</p> 
<p>268</p> 	<p>269</p> 	<p>270</p> 
<p>271</p> 	<p>272</p> 	

<p>273</p> 	<p>274</p> 	<p>275</p> 
<p>276</p> 	<p>277</p> 	<p>278</p> 
<p>279</p> 	<p>280</p> 	<p>281</p> 
<p>282</p> 	<p>283</p> 	<p>284</p> 

<p>285</p> 	<p>286</p> 	<p>287</p> 
<p>288</p> 	<p>289</p> 	<p>290</p> 
<p>291</p> 	<p>292</p> 	<p>293</p> 
<p>294</p> 	<p>295</p> 	<p>296</p> 

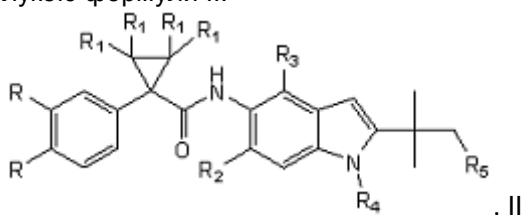
<p>297</p> 	<p>298</p> 	<p>299</p> 
<p>300</p> 	<p>301</p> 	<p>302</p> 
<p>303</p> 	<p>304</p> 	<p>305</p> 
<p>306</p> 		

<p>307</p> 	<p>308</p> 	<p>309</p> 
<p>310</p> 	<p>311</p> 	<p>312</p> 
<p>313</p> 	<p>314</p> 	<p>315</p> 
<p>316</p> 	<p>317</p> 	<p>318</p> 



В іншому аспекті, даний винахід стосується фармацевтичної композиції, яка містить (i) сполуку за даним винаходом; і (ii) фармацевтично прийнятний носій. В іншому варіанті здійснення, композиція додатково містить додатковий агент, вибраний з муколітичного засобу, бронходилататора, антибіотика, протиінфекційного засобу, протизапального засобу, коректора CFTR або живильної речовини. В іншому варіанті здійснення, композиція додатково містить додатковий агент, вибраний зі сполук, розкритих у заявці на видачу патенту США № 11/165818, опублікованій як опублікована заявка на видачу патенту США № 2006/0074075, поданій 24 червня 2005 року, включений у свій повноті в цей документ за допомогою посилання. В іншому варіанті здійснення, композиція додатково містить N-(5-гідрокси-2,4-ди-трет-бутилфеніл)-4-оксо-1Н-хінолін-3-карбоксамід. Зазначені композиції застосовні для лікування описаних нижче захворювань, включаючи муковісцидоз. Зазначені композиції також застосовні в описаних нижче наборах.

В іншому аспекті, даний винахід стосується способу збільшення числа функціональних ABC-переносників у мембрані клітини, який включає стадію приведення в контакт згаданої клітини зі сполукою формули II:



де незалежно для кожного випадку:

R являє собою H, OH, OCH₃, або дві R утворюють разом -CH₂CH₂CH₂-, -OCH₂O- або -OCF₂O-;

R₁ являє собою H або алкіл;

R₂ являє собою H або F;

R₃ являє собою H або CN;

R₄ являє собою H, -CH₂OCH₂CH(OH)CH₂OH, -CH₂CH₂N⁺(CH₃)₃ або -CH₂CH₂OH; і

R₅ являє собою H, OH, -CH₂OCH₂CH(OH)CH₂OH, -CH₂OH, або R₄ і R₅ утворюють разом п'ятичленне кільце.

В одному варіанті здійснення зазначеного способу, ABC-переносник являє собою CFTR.

В одному варіанті здійснення зазначеного способу, дві R утворюють разом -OCF₂O-, R₁ являє собою H, і R₂ являє собою F. В іншому варіанті здійснення, дві R утворюють разом -OCF₂O-, R₁ являє собою H, R₂ являє собою F, і R₃ являє собою H. В іншому варіанті здійснення, дві R утворюють разом -OCF₂O-, R₁ являє собою H, R₂ являє собою F, R₃ являє собою H, і R₄ являє собою H. В іншому варіанті здійснення, дві R утворюють разом -OCF₂O-, R₁ являє собою

H, R₂ являє собою F, R₃ являє собою H, і R₄ являє собою -CH₂CH₂N⁺(CH₃)₃. В іншому варіанті здійснення, дві R утворюють разом -OCF₂O-, R₁ являє собою H, R₂ являє собою F, R₃ являє собою H, і R₄ являє собою -CH₂OCH₂CH(OH)CH₂OH. В іншому варіанті здійснення, дві R утворюють разом -OCF₂O-, R₁ являє собою H, R₂ являє собою F, R₃ являє собою H, і R₄ і R₅ утворюють разом п'ятичленне кільце.

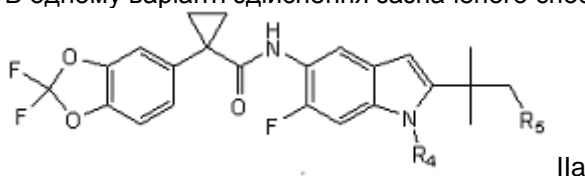
В одному варіанті здійснення зазначеного способу, дві R утворюють разом -OCH₂O-, R₁ являє собою H, і R₂ являє собою F. В іншому варіанті здійснення, дві R утворюють разом -OCH₂O-, R₁ являє собою H, R₂ являє собою F, і R₃ являє собою H. В іншому варіанті здійснення, дві R утворюють разом -OCH₂O-, R₁ являє собою H, R₂ являє собою F, R₃ являє собою H, і R₄ являє собою -CH₂OCH₂CH(OH)CH₂OH.

В одному варіанті здійснення зазначеного способу, R являє собою OH, R₁ являє собою H, R₂ являє собою H, R₃ являє собою H, і R₄ являє собою -CH₂OCH₂CH(OH)CH₂OH.

В одному варіанті здійснення зазначеного способу, щонайменше одна R являє собою OCH₃, щонайменше дві R₁ являють собою метил, R₂ являє собою H, R₃ являє собою H, і R₄ являє собою H. В іншому варіанті здійснення, щонайменше одна R являє собою OCH₃, щонайменше дві R₁ являють собою метил, R₂ являє собою H, R₃ являє собою H, і R₄ являє собою -CH₂OCH₂CH(OH)CH₂OH.

В одному варіанті здійснення зазначеного способу, дві R утворюють разом -CH₂CH₂CH₂-, R₁ являє собою H, R₂ являє собою H, R₃ являє собою H, і R₄ являє собою -CH₂OCH₂CH(OH)CH₂OH.

В одному варіанті здійснення зазначеного способу, сполука представлена формулою IIa:



або її фармацевтично прийнятною сіллю, де:

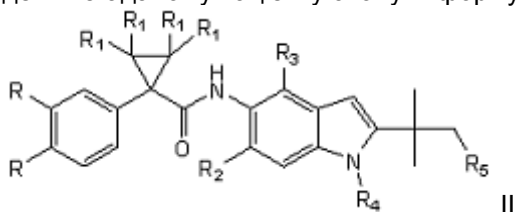
R₄ являє собою H, -CH₂OCH₂CH(OH)CH₂OH, -CH₂CH₂N⁺(CH₃)₃ або -CH₂CH₂OH; і

R₅ являє собою H, OH, -CH₂OCH₂CH(OH)CH₂OH, -CH₂OH, або R₄ і R₅ утворюють разом п'ятичленне кільце.

В одному варіанті здійснення зазначеного способу, R₄ являє собою -CH₂OCH₂CH(OH)CH₂OH, -CH₂CH₂N⁺(CH₃)₃ або -CH₂CH₂OH. В іншому варіанті здійснення, R₅ являє собою OH, -CH₂OCH₂CH(OH)CH₂OH або -CH₂OH. В іншому варіанті здійснення, R₄ являє собою -CH₂OCH₂CH(OH)CH₂OH, -CH₂CH₂N⁺(CH₃)₃ або -CH₂CH₂OH, і R₅ являє собою OH, -CH₂OCH₂CH(OH)CH₂OH або -CH₂OH.

В одному варіанті здійснення зазначеного способу, сполуку вибирають з Таблиці 1.

В іншому аспекті, даний винахід стосується способу лікування у пацієнта стану, захворювання або порушення за участі активності ABC-переносника, який включає стадію введення згаданому пацієнту сполуки формули II:



або її фармацевтично прийнятної солі, де незалежно для кожного випадку:

R являє собою H, OH, OCH₃, або дві R утворюють разом -CH₂CH₂CH₂-, -OCH₂O- або -OCF₂O-;

R₁ являє собою H або алкіл;

R₂ являє собою H або F;

R₃ являє собою H або CN;

R₄ являє собою H, -CH₂OCH₂CH(OH)CH₂OH, -CH₂CH₂N⁺(CH₃)₃ або -CH₂CH₂OH; і

R₅ являє собою H, OH, -CH₂OCH₂CH(OH)CH₂OH, -CH₂OH, або R₄ і R₅ утворюють разом п'ятичленне кільце.

В одному варіанті здійснення зазначеного способу, дві R утворюють разом -OCF₂O-, R₁ являє собою H, і R₂ являє собою F. В іншому варіанті здійснення, дві R утворюють разом -OCF₂O-, R₁ являє собою H, R₂ являє собою F, і R₃ являє собою H. В іншому варіанті здійснення, дві R утворюють разом -OCF₂O-, R₁ являє собою H, R₂ являє собою F, R₃ являє собою H, і R₄ являє собою H. В іншому варіанті здійснення, дві R утворюють разом -OCF₂O-, R₁ являє собою H, R₂ являє собою F, R₃ являє собою H, і R₄ являє собою -CH₂CH₂N⁺(CH₃)₃. В іншому варіанті

здійснення, дві R утворюють разом $-\text{OCF}_2\text{O}-$, R_1 являє собою H, R_2 являє собою F, R_3 являє собою H, і R_4 являє собою $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$. В іншому варіанті здійснення, дві R утворюють разом $-\text{OCF}_2\text{O}-$, R_1 являє собою H, R_2 являє собою F, R_3 являє собою H, і R_4 і R_5 утворюють разом п'ятичленне кільце.

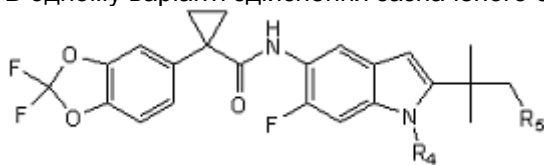
5 В одному варіанті здійснення зазначеного способу, дві R утворюють разом $-\text{OCH}_2\text{O}-$, R_1 являє собою H, і R_2 являє собою F. В іншому варіанті здійснення, дві R утворюють разом $-\text{OCH}_2\text{O}-$, R_1 являє собою H, R_2 являє собою F, і R_3 являє собою H. В іншому варіанті здійснення, дві R утворюють разом $-\text{OCH}_2\text{O}-$, R_1 являє собою H, R_2 являє собою F, R_3 являє собою H, і R_4 являє собою $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$.

10 В одному варіанті здійснення зазначеного способу, R являє собою OH, R_1 являє собою H, R_2 являє собою H, R_3 являє собою H, і R_4 являє собою $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$.

В одному варіанті здійснення зазначеного способу, щонайменше одна R являє собою OCH_3 , щонайменше дві R_1 являють собою метил, R_2 являє собою H, R_3 являє собою H, і R_4 являє собою H. В іншому варіанті здійснення, щонайменше одна R являє собою OCH_3 , щонайменше дві R_1 являють собою метил, R_2 являє собою H, R_3 являє собою H, і R_4 являє собою $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$.

15 В одному варіанті здійснення зазначеного способу, дві R утворюють разом $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, R_1 являє собою H, R_2 являє собою H, R_3 являє собою H, і R_4 являє собою $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$.

В одному варіанті здійснення зазначеного способу, сполука представлена формулою IIa:



20 або її фармацевтично прийнятною сіллю, де:

R_4 являє собою H, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ або $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$; і

R_5 являє собою H, OH, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, або R_4 і R_5 утворюють разом п'ятичленне кільце.

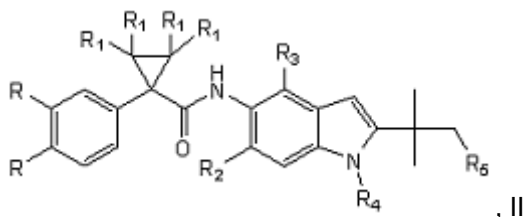
25 В одному варіанті здійснення зазначеного способу, R_4 являє собою $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ або $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$. В іншому варіанті здійснення, R_5 являє собою OH, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ або $-\text{CH}_2\text{OH}$. В іншому варіанті здійснення, R_4 являє собою $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ або $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$; і R_5 являє собою OH, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ або $-\text{CH}_2\text{OH}$.

30 В одному варіанті здійснення зазначеного способу, сполуку вибирають з Таблиці 1.

В одному варіанті здійснення зазначеного способу, згаданий стан, захворювання або порушення вибирають з муковісцидозу, первинної емфіземи, спадкового гемохроматозу, дефектів системи коагуляції/фібринолізу, таких як дефіцит протеїну C, спадковий ангіоневротичний набряк типу 1, дефектів процесингу ліпідів, таких як сімейна гіперхолестеринемія, хіломікронемія типу I, абеталіпопротеїнемія, лізосомальних хвороб накопичення, таких як хвороба І-клітин/псевдо-Гурлер, мукополісахаридози, хвороба Сандхоффа/Тей-Сакса, синдром Криглера-Найяра типу II, поліендокринопатія/гіперінсулінемія, цукровий діабет, карликовість Ларона, недостатність мієлопероксидази, первинний гіпопаратиреоз, меланома, гліканоз CDG типу 1, первинна емфізема, вроджений гіпертиреоз, недосконалий остеогенез, вроджена гіпофібриногенемія, дефіцит АСТ, нецукровий діабет (DI), нейрогенний DI, нефрогенний DI, синдром Шарко-Марі-Тута, хвороба Перліцеуса-Мерцбахера, нейродегенеративних захворювань, таких як хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, аміотрофічний бічний склероз, прогресуючий над'ядерний параліч, хвороба Піка, деяких поліглутамінових неврологічних порушень, таких як хвороба Гентінгтона, спіноцеребелярна атаксія типу I, спінально-бульбарна м'язова атрофія, дентаторубро-палідолярна атрофія і міотонічна дистрофія, а також губчатих енцефалопатій, таких як спадкова хвороба Крейтцфельда-Якоба, хвороба Фабрі і синдром Штреусслера-Шейнкера, ХОХЛ, синдрому "сухого ока" і хвороби Шегрена.

В іншому аспекті, даний винахід стосується набору для використання при вимірюванні активності ABC-переносника або його фрагмента в біологічному зразку *in vitro* або *in vivo*, який включає:

(i) першу композицію, яка містить сполуку формули II:



, II

де незалежно для кожного випадку:

R являє собою H, OH, OCH₃, або дві R утворюють разом -CH₂CH₂CH₂-, -OCH₂O- або -OCF₂O-;

5 R₁ являє собою H або алкіл;

R₂ являє собою H або F;

R₃ являє собою H або CN;

R₄ являє собою H, -CH₂OCH₂CH(OH)CH₂OH, -CH₂CH₂N⁺(CH₃)₃ або -CH₂CH₂OH; і

10 R₅ являє собою H, OH, -CH₂OCH₂CH(OH)CH₂OH, -CH₂OH, або R₄ і R₅ утворюють разом п'ятичленне кільце; і

(ii) інструкції для: а) приведення композиції в контакт із біологічним зразком; б) вимірювання активності згаданого АВС-переносника або його фрагмента.

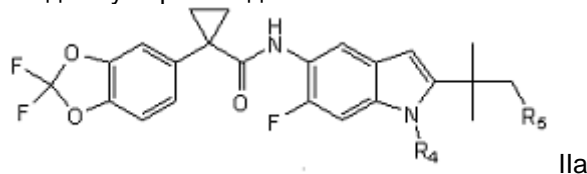
В одному варіанті здійснення, набір додатково містить інструкції для: а) приведення додаткової композиції в контакт із біологічним зразком; б) вимірювання активності згаданого АВС-переносника або його фрагмента в присутності згаданої додаткової сполуки, і с) порівняння активності АВС-переносника в присутності додаткової сполуки з густиною АВС-переносника в присутності згаданої першої композиції.

В одному варіанті здійснення, набір використовують для вимірювання густини CFTR.

В одному варіанті здійснення зазначеного набору, дві R утворюють разом -OCF₂O-, R₁ являє собою H, і R₂ являє собою F. В іншому варіанті здійснення, дві R утворюють разом -OCF₂O-, R₁ являє собою H, R₂ являє собою F, і R₃ являє собою H. В іншому варіанті здійснення, дві R утворюють разом -OCF₂O-, R₁ являє собою H, R₂ являє собою F, R₃ являє собою H, і R₄ являє собою H. В іншому варіанті здійснення, дві R утворюють разом -OCF₂O-, R₁ являє собою H, R₂ являє собою F, R₃ являє собою H, і R₄ являє собою -CH₂CH₂N⁺(CH₃)₃. В іншому варіанті здійснення, дві R утворюють разом -OCF₂O-, R₁ являє собою H, R₂ являє собою F, R₃ являє собою H, і R₄ являє собою -CH₂OCH₂CH(OH)CH₂OH. В іншому варіанті здійснення, дві R утворюють разом -OCF₂O-, R₁ являє собою H, R₂ являє собою F, R₃ являє собою H, і R₄ і R₅ утворюють разом п'ятичленне кільце.

В одному варіанті здійснення зазначеного набору, дві R утворюють разом -OCH₂O-, R₁ являє собою H, і R₂ являє собою F. В іншому варіанті здійснення, дві R утворюють разом -OCH₂O-, R₁ являє собою H, R₂ являє собою F, і R₃ являє собою H. В іншому варіанті здійснення, дві R утворюють разом -OCH₂O-, R₁ являє собою H, R₂ являє собою F, R₃ являє собою H, і R₄ являє собою -CH₂OCH₂CH(OH)CH₂OH. В іншому варіанті здійснення, R являє собою OH, R₁ являє собою H, R₂ являє собою H, R₃ являє собою H, і R₄ являє собою -CH₂OCH₂CH(OH)CH₂OH. В іншому варіанті здійснення, щонайменше одна R являє собою OCH₃, щонайменше дві R₁ являють собою метил, R₂ являє собою H, R₃ являє собою H, і R₄ являє собою H. В іншому варіанті здійснення, щонайменше одна R являє собою OCH₃, щонайменше дві R₁ являють собою метил, R₂ являє собою H, R₃ являє собою H, і R₄ являє собою -CH₂OCH₂CH(OH)CH₂OH. В іншому варіанті здійснення, дві R утворюють разом -CH₂CH₂CH₂-, R₁ являє собою H, R₂ являє собою H, R₃ являє собою H, і R₄ являє собою -CH₂OCH₂CH(OH)CH₂OH.

В одному варіанті здійснення зазначеного набору, сполука представлена формулою IIa:



IIa

або її фармацевтично прийнятною сіллю, де:

R₄ являє собою H, -CH₂OCH₂CH(OH)CH₂OH, -CH₂CH₂N⁺(CH₃)₃ або -CH₂CH₂OH; і

45 R₅ являє собою H, OH, -CH₂OCH₂CH(OH)CH₂OH, -CH₂OH, або R₄ і R₅ утворюють разом п'ятичленне кільце.

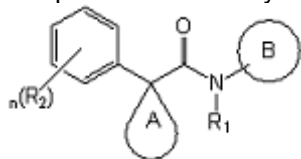
В одному варіанті здійснення зазначеного набору, R₄ являє собою -CH₂OCH₂CH(OH)CH₂OH, -CH₂CH₂N⁺(CH₃)₃ або -CH₂CH₂OH. В іншому варіанті здійснення, R₅ являє собою OH, -CH₂OCH₂CH(OH)CH₂OH або -CH₂OH. В іншому варіанті здійснення, R₄ являє собою -

$\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ або $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, і R_5 являє собою OH , $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ або $-\text{CH}_2\text{OH}$.

В одному варіанті здійснення зазначеного набору, сполуку вибирають з Таблиці 1.

III. Субгенеричні сполуки за даним винаходом

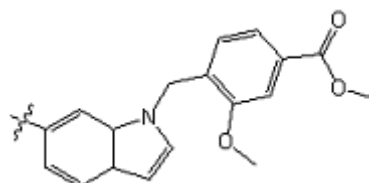
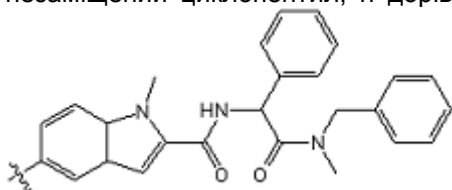
- 5 В іншому аспекті даний винахід стосується сполуки, яка застосовна для модуляції активності АВС-переносника. Сполука представлена формулою Id:



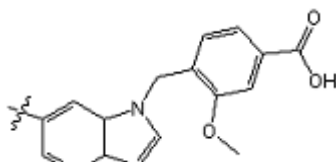
Id

або її фармацевтично прийнятною сіллю.

- 10 Значення R_1 , R_2 і кільця А визначені вище для формули I, і значення В, R_3 і р визначені вище для формули Ia. Крім того, якщо кільце А являє собою незаміщений циклопентил, п дорівнює 1, R_2 являє собою 4-хлор і R_1 являють собою атом водню, то кільце В не є 2-(трет-бутил)індол-5-іом або (2,6-дихлорфеніл(карбоніл))-3-метил-1Н-індом-5-ілом, і, якщо кільце А являє собою незаміщений циклопентил, п дорівнює 0, і R_1 являють собою атом водню, то кільце В не є

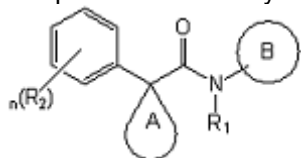


або



15

В іншому аспекті даний винахід стосується сполуки, яка застосовна для модуляції активності АВС-переносника. Сполука представлена формулою Id:



Id

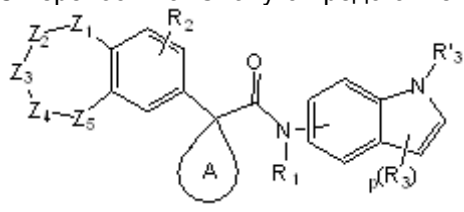
або її фармацевтично прийнятною сіллю.

- 20 Значення R_1 , R_2 і кільця А визначені вище для формули I, і значення В, R_3 і р визначені вище для формули Ia.

- Проте, якщо R_1 являє собою Н, п дорівнює 0, кільце А являє собою незаміщений циклопентил і кільце В являє собою заміщений 1-2 з R_3 індол-5-іл, то кожна R_3 незалежно являє собою $-\text{Z}^{\text{G}}\text{R}_{12}$, де кожна Z^{G} незалежно являє собою зв'язок або незаміщений розгалужений або нерозгалужений C_{1-6} аліфатичний ланцюг, де до двох вуглецевих ланок у Z^{G} необов'язково і незалежно замінені $-\text{CS}-$, $-\text{CONR}^{\text{G}}\text{NR}^{\text{G}}-$, $-\text{CO}_2-$, $-\text{OCO}-$, $-\text{NR}^{\text{G}}\text{CO}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{NR}^{\text{G}}\text{CONR}^{\text{G}}-$, $-\text{OCONR}^{\text{G}}-$, $-\text{NR}^{\text{G}}\text{NR}^{\text{G}}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{NR}^{\text{G}}-$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{G}}-$, $-\text{NR}^{\text{G}}\text{SO}_2-$ або $-\text{NR}^{\text{G}}\text{SO}_2\text{NR}^{\text{G}}-$, кожна R_{12} незалежно являє собою R^{G} , галоген, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$ або $-\text{OCF}_3$, і кожна R^{G} незалежно являє собою атом водню, незаміщену аліфатичну групу, необов'язково заміщену циклоаліфатичну групу, необов'язково заміщену гетероциклоаліфатичну групу, незаміщений арил або необов'язково заміщений гетероарил, або будь-які дві суміжні групи R_3 утворюють разом з атомами, до яких вони приєднані, необов'язково заміщений гетероцикл. Крім того, якщо R_1 являє собою Н, п дорівнює 1, R_2 являє собою 4-хлор, кільце А являє собою незаміщений циклопентил і кільце В являє собою заміщений 1-2 з R_3 індол-5-іл, то кожна R_3 незалежно являє собою $-\text{Z}^{\text{H}}\text{R}_{22}$, де кожна Z^{H} незалежно являє собою зв'язок або незаміщений розгалужений або нерозгалужений C_{1-6} аліфатичний ланцюг, де до двох вуглецевих ланок у Z^{H} необов'язково і незалежно замінені $-\text{CS}-$, $-\text{CONR}^{\text{H}}\text{NR}^{\text{H}}-$, $-\text{CO}_2-$, $-\text{OCO}-$, $-\text{NR}^{\text{H}}\text{CO}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{NR}^{\text{H}}\text{CONR}^{\text{H}}-$, $-\text{OCONR}^{\text{H}}-$, $-\text{NR}^{\text{H}}\text{NR}^{\text{H}}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{NR}^{\text{H}}-$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{H}}-$, $-\text{NR}^{\text{H}}\text{SO}_2-$ або $-\text{NR}^{\text{H}}\text{SO}_2\text{NR}^{\text{H}}-$, кожна R_{22} незалежно являє собою R^{H} , галоген, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$ або $-\text{OCF}_3$, і кожна R^{H} незалежно являє собою атом водню, заміщений C_4 алкіл, необов'язково заміщений C_{2-6} алкеніл, необов'язково заміщений C_{2-6} алкініл, необов'язково заміщений C_4 алкеніл, необов'язково заміщений C_4 алкініл, необов'язково

заміщену циклоаліфатичну групу, необов'язково заміщену гетероциклоаліфатичну групу, необов'язково заміщений гетероарил, незаміщений феніл або монозаміщений феніл, або будь-які дві суміжні групи R_3 утворюють разом з атомами, до яких вони приєднані, необов'язково заміщений гетероцикл.

- 5 В іншому аспекті даний винахід стосується сполуки, яка застосовна для модуляції активності ABC-переносника. Сполука представлена формулу II:

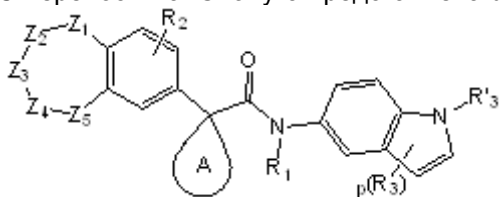


II

або її фармацевтично прийнятною сіллю.

- 10 Значення R_1 , R_2 і кільця A визначені вище для формули I; значення R_3 , R'_3 і p визначені вище для формули Ia; і значення Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 і Z_5 визначені вище для формули Ib.

В іншому аспекті даний винахід стосується сполуки, яка застосовна для модуляції активності ABC-переносника. Сполука представлена формулу IIa:

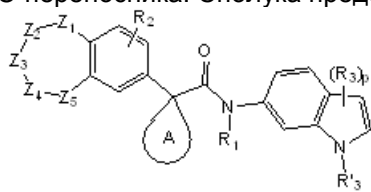


IIa

або її фармацевтично прийнятною сіллю.

- 15 Значення R_1 , R_2 і кільця A визначені вище для формули I; значення R_3 , R'_3 і p визначені вище для формули Ia; і значення Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 і Z_5 визначені вище для формули Ib.

В іншому аспекті даний винахід стосується сполуки, яка застосовна для модуляції активності ABC-переносника. Сполука представлена формулу IIb:

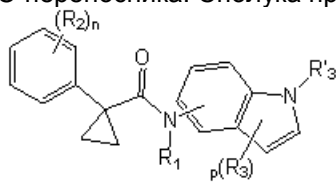


IIb

або її фармацевтично прийнятною сіллю.

- 20 Значення R_1 , R_2 і кільця A визначені вище для формули I; значення R_3 , R'_3 і p визначені вище для формули Ia; і значення Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 і Z_5 визначені вище для формули Ib.

В іншому аспекті даний винахід стосується сполуки, яка застосовна для модуляції активності ABC-переносника. Сполука представлена формулу IIc:

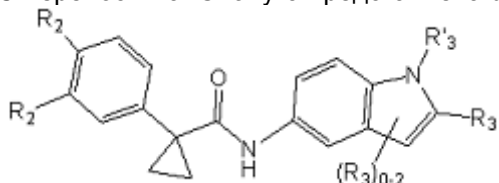


IIc

або її фармацевтично прийнятною сіллю.

Значення R_1 , R_2 і кільця A визначені вище для формули I; і значення R_3 , R'_3 і p визначені вище для формули Ia.

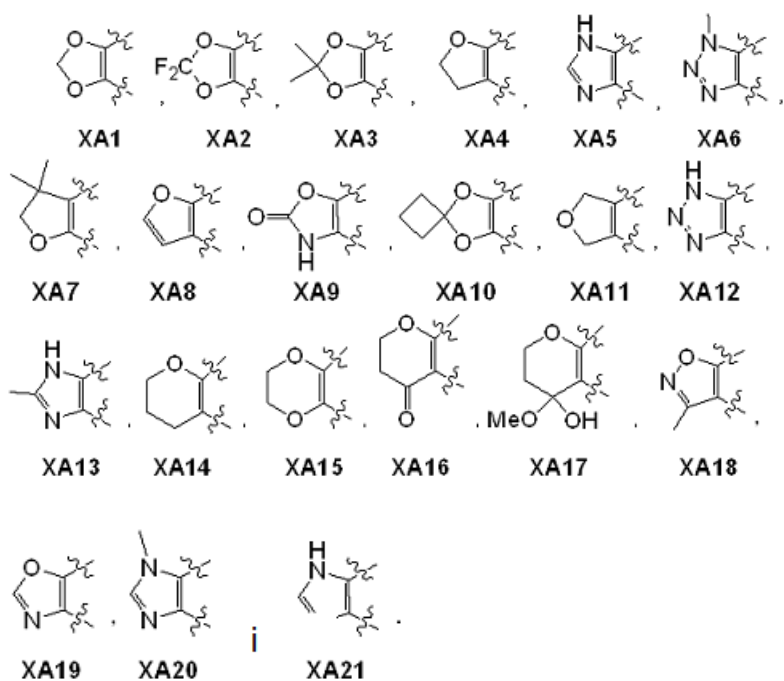
- 30 В іншому аспекті даний винахід стосується сполуки, яка застосовна для модуляції активності ABC-переносника. Сполука представлена формулу IId:



IId

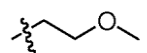
або її фармацевтично прийнятною сіллю.

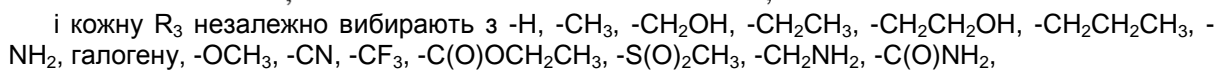
Обидві групи R_2 утворюють разом з атомами, до яких вони приєднані, групу, вибрану з:

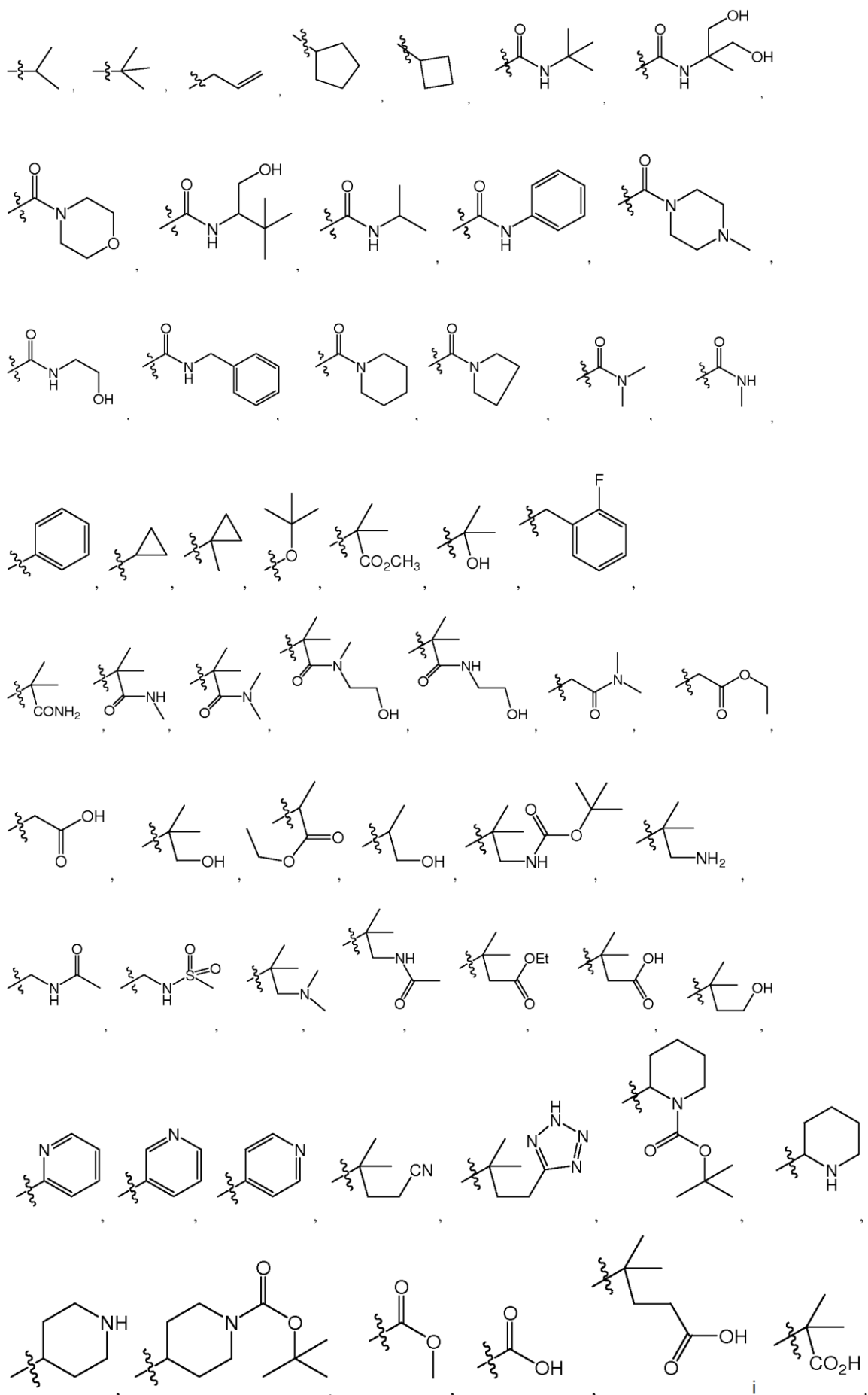


5 R₃ незалежно вибирають з однієї з наступних:

-H, -CH₃, -CH₂CH₃, -C(O)CH₃, -CH₂CH₂OH, -C(O)OCH₃,





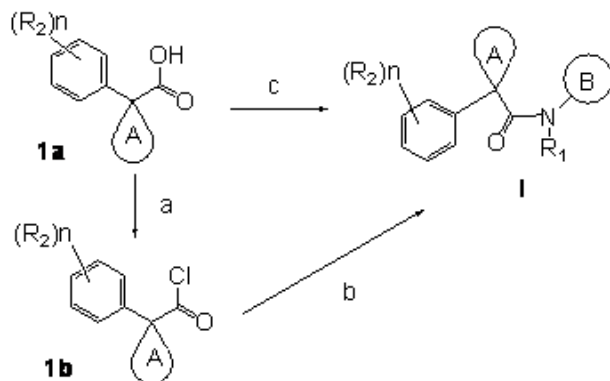


IV. Типові схеми синтезу

Сполуки формул I, Ic, Id, II, IIa, IIb, IIc і IId можуть бути легко синтезовані з комерційно доступних або відомих вихідних речовин відомими способами. Типові шляхи синтезу сполук формул I, Ic, Id, II, IIa, IIb, IIc і IId представлені нижче на схемах 1-22.

- 5 Сполуки за даним винаходом одержували шляхом сполучення аміну кільця B з карбоною кислотою кільця A, як представлено на схемі 1.

Схема 1



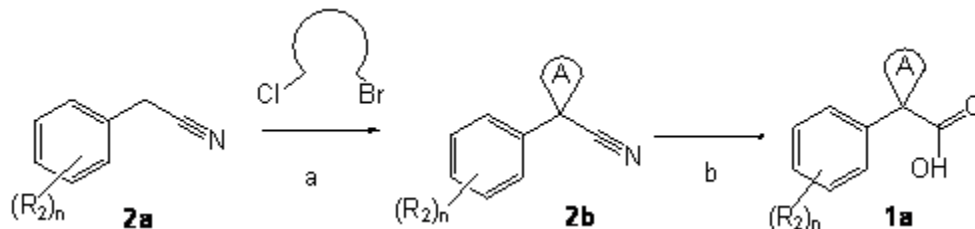
a) $SOCl_2$, DMF (кат.), DCM; b) R_1-NH-B , піридин; c) R_1-NH-B , HATU, TEA, DCM/DMF.

- 10 Застосовно до схеми 1, кислота **1a** може бути перетворена до відповідного хлорангідриду **1b** з використанням тіонілхлориду в присутності каталітичної кількості диметилформаміду. У

результаті взаємодії хлорангідриду з аміном R_1-NH-B одержують сполуки формули I. Як альтернатива, кислота **1a** може бути безпосередньо піддана сполученню з аміном з використанням відомих агентів реакції сполучення, таких як, наприклад, HATU, у присутності триетиламіну.

15 Кислоти **1a** можуть бути одержані, як представлено на схемі 2.

Схема 2

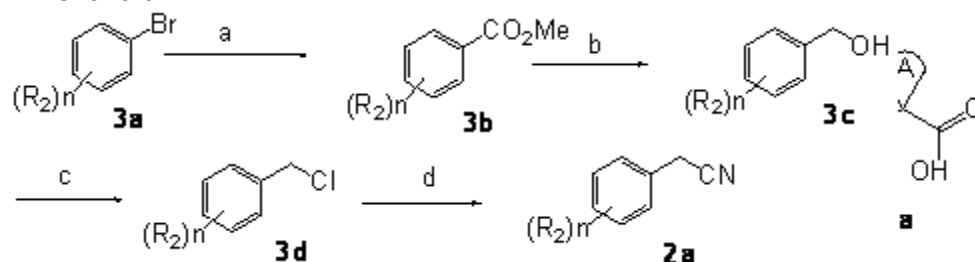


a) NaOH, BTEAC; b) NaOH, Δ .

- 20 Застосовно до схеми 2, здійснюють взаємодію нітрилу **2a** із придатним бромхлоралканом у присутності гідроксиду натрію і каталізатора міжфазового перенесення, такого як хлорид бутилтриетиламонію, з одержанням проміжного продукту **2b**. Шляхом гідролізу нітрилу **2b** одержують кислоту **1a**. У деяких випадках, виділення проміжного продукту **2b** не потрібне.

- 25 Фенілацетонітрили **2a** є комерційно доступними або можуть бути одержані, як представлено на схемі 3.

Схема 3



a) $Pd(PPh_3)_4$, CO, MeOH; b) $LiAlH_4$, THF; c) $SOCl_2$; d) NaCN.

- 30 Застосовно до схеми 3, здійснюють взаємодію арилброміду **3a** з окисом вуглецю в присутності метанолу і тетракис(трифенілфосфін)паладію(0) з одержанням складного ефіру **3b**.

Шляхом відновлення 3b алюмогідридом літію одержують спирт 3c, який перетворюють до галогеніду 3d тіонілхлоридом. Шляхом взаємодії 3d з ціанідом натрію одержують нітрил 2a.

Інші способи одержання нітрилу 2a представлені нижче на схемах 4 і 5.

Схема 4

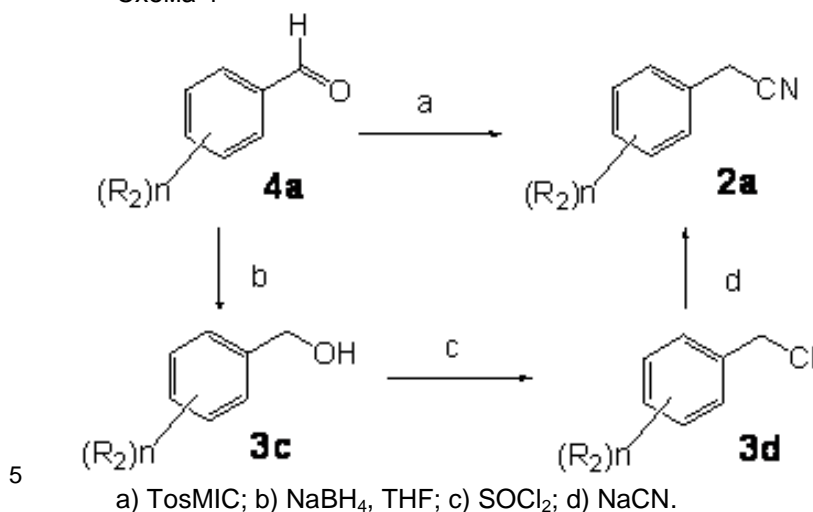
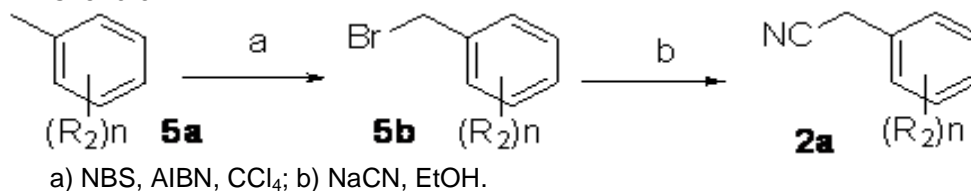


Схема 5

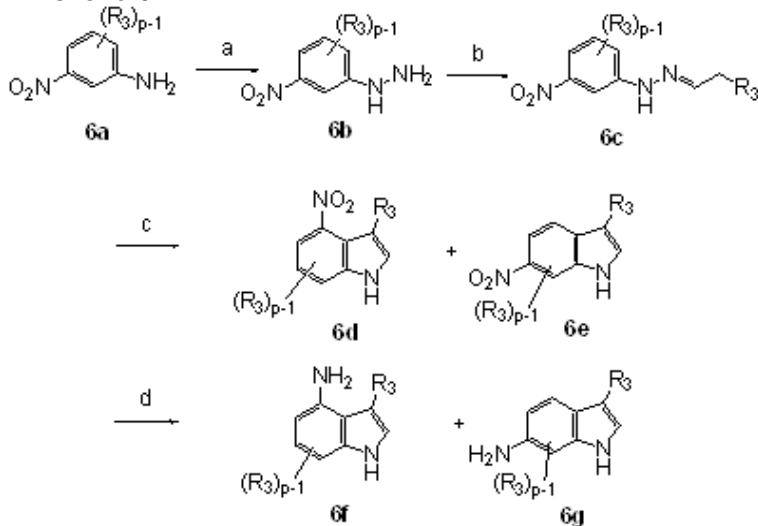


Одержання компонентів $R_1-\overset{H}{N}-\textcircled{B}$ представлено на наступних схемах. Повідомлялося про цілий ряд способів одержання кільцевих сполук В, де кільце В являє собою індол (дивіться, наприклад, Angew. Chem. 2005, 44, 606; J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 5342; J. Comb. Chem. 2005, 7, 130; Tetrahedron 2006, 62, 3439; J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 2000, 1045).

Один спосіб одержання $R_1-\overset{H}{N}-\textcircled{B}$

представлений на схемі 6.

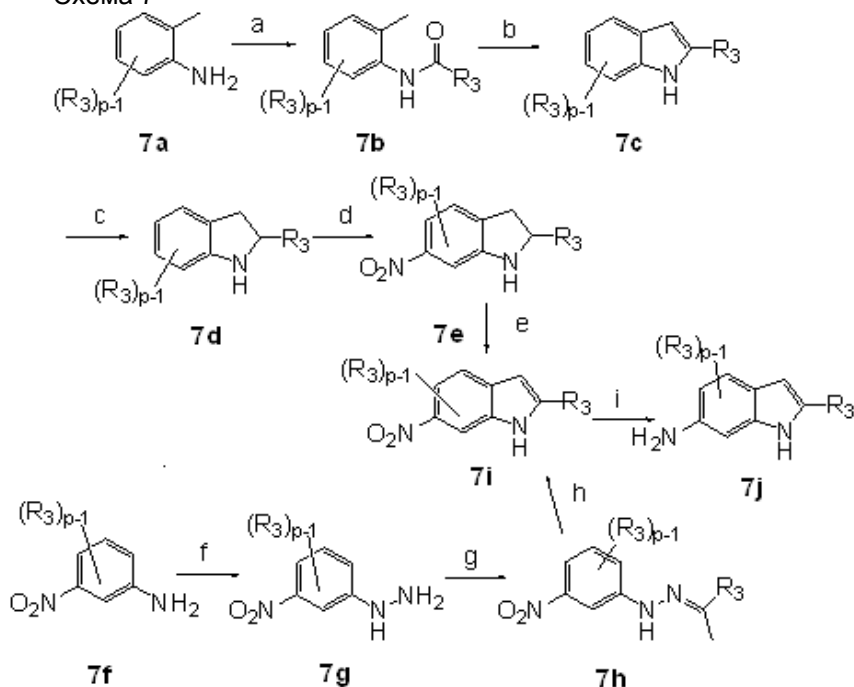
Схема 6



Застосовно до схеми 6, нітроанілін 6a перетворюють до гідразину 6b з використанням азотної кислоти в присутності HCl і хлористого олова. Шляхом взаємодії 6b з альдегідом або кетоном CH₃C(O)R₃ одержують гідразон 6c, який при обробці фосфорною кислотою в толуолі приводить до суміші нітроіндолів 6d і 6e. Шляхом каталітичного гідрування в присутності паладійованого вугілля одержують суміш аміноіндолів 6f і 6g, яка може бути розділена з використанням відомих способів, таких як, наприклад, хроматографія.

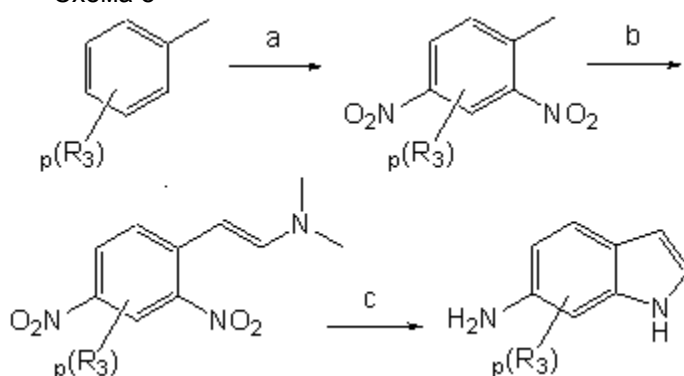
Альтернативний спосіб представлений на схемі 7.

Схема 7



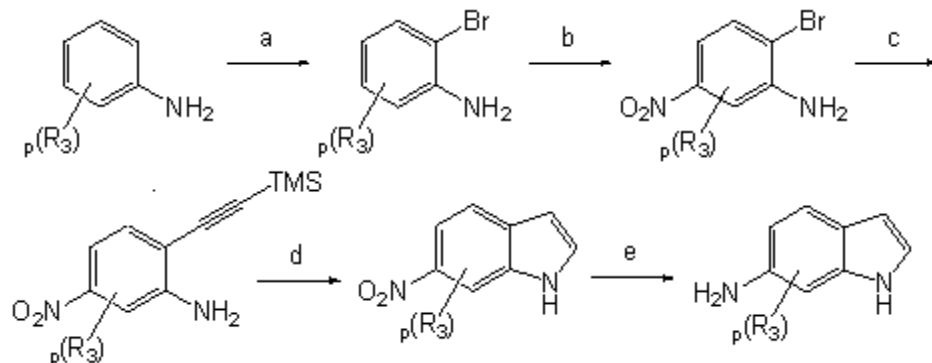
- 5 а) $R_3\text{aCOCl}$, Et_3N , CH_2Cl_2 ; б) $n\text{-BuLi}$, THF ; в) NaBH_4 , AcOH ; г) KNO_3 , H_2SO_4 ; е) DDQ , 1,4-діоксан; ф) NaNO_2 , HCl , $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, H_2O ; г) MeCOR_3 , EtOH ; h) PPA ; i) Pd/C , EtOH або H_2 , Ni Ренея, EtOH або MeOH .

Схема 8



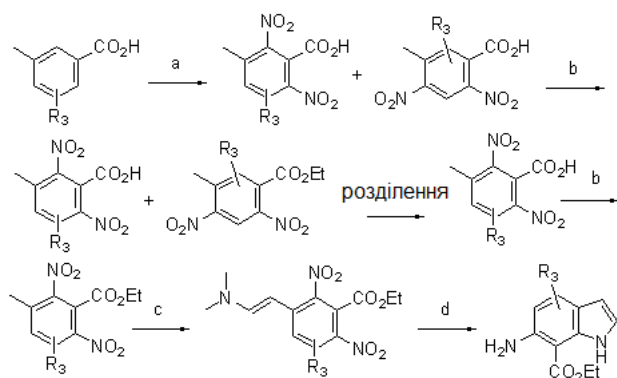
- а) HNO_3 , H_2SO_4 ; б) $\text{Me}_2\text{NCH(OMe)}_2$, DMF ; в) H_2 , Ni Ренея, EtOH .

Схема 9



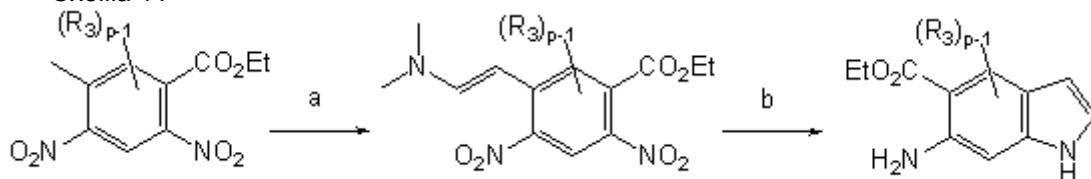
- а) NBS , DMF ; б) KNO_3 , H_2SO_4 ; в) $\text{HC}\equiv\text{C-TMS}$, $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, CuI , Et_3N , толуол, H_2O ; г) CuI , DMF ; е) H_2 , Ni Ренея, MeOH .

Схема 10



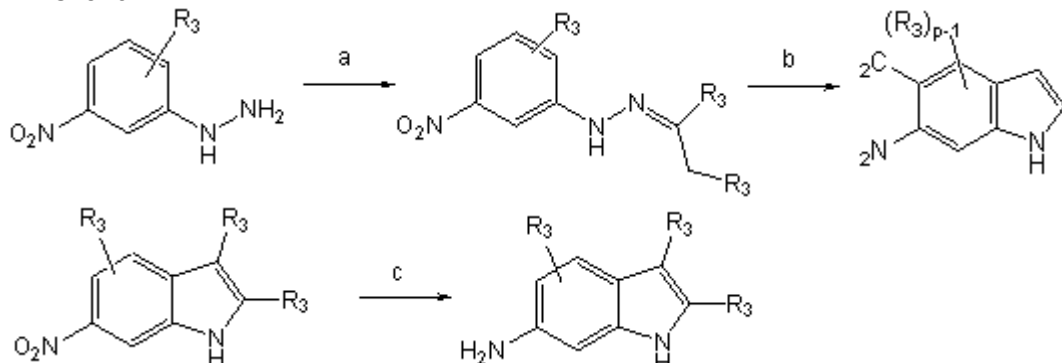
a) HNO_3 , H_2SO_4 ; b) SOCl_2 , EtOH ; c) DMA , DMF ; d) Ni Ренея , H_2 , MeOH .

Схема 11



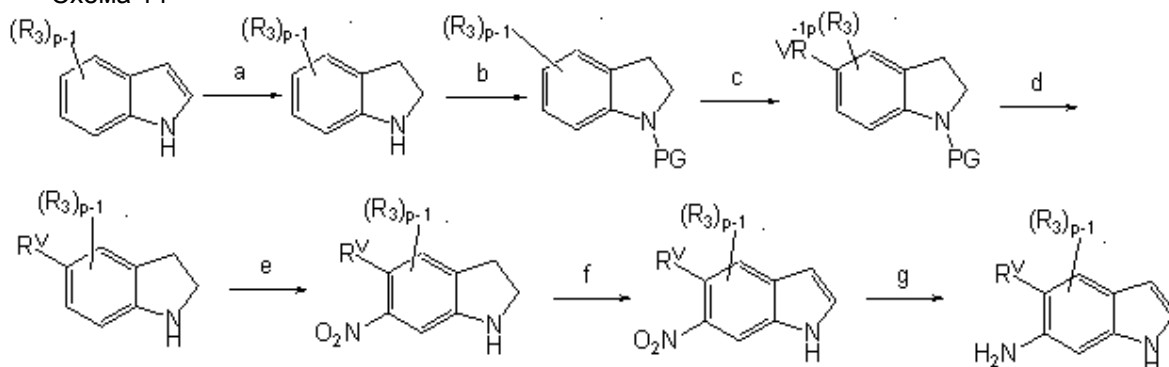
5 a) DMA , DMF ; b) Ni Ренея , H_2 , MeOH .

Схема 12



a) $\text{R}_{3a}\text{CH}_2\text{COR}_{3b}$, AcOH , EtOH ; b) H_3PO_4 , толуол; c) H_2 , Pd/C , EtOH .

Схема 14



a) NaBH_3CN ; b) якщо $\text{PG}=\text{SO}_2\text{Ph}$: PhSO_2Cl , Et_3N , DMAP , CH_2Cl_2 ; якщо $\text{PG}=\text{Ac}$: AcCl , NaHCO_3 , CH_2Cl_2 ; c) якщо $\text{R}^V=\text{RCO}$: $(\text{RCO})_2\text{O}$, AlCl_3 , CH_2Cl_2 ; якщо $\text{R}^V=\text{Br}$: Br_2 , AcOH ; d) HBr або HCl ; e) KNO_3 , H_2SO_4 ; f) MnO_2 , CH_2Cl_2 або DDQ , 1,4-діоксан; g) H_2 , Ni Ренея , EtOH .

Схема 14

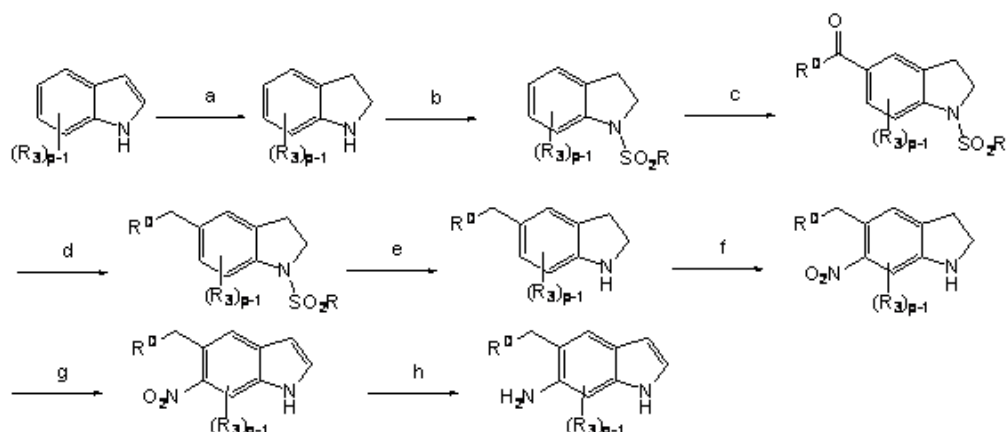
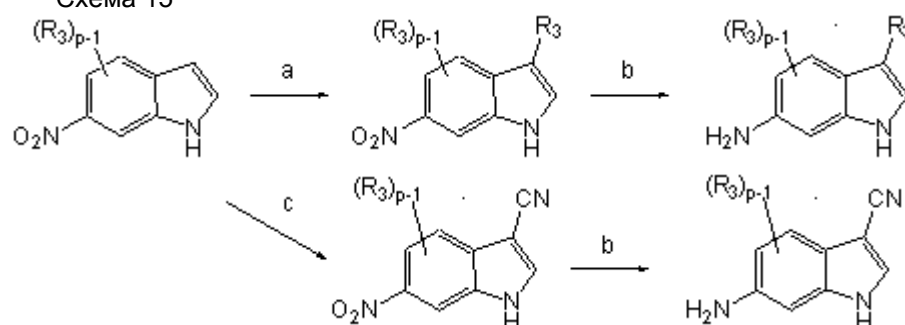
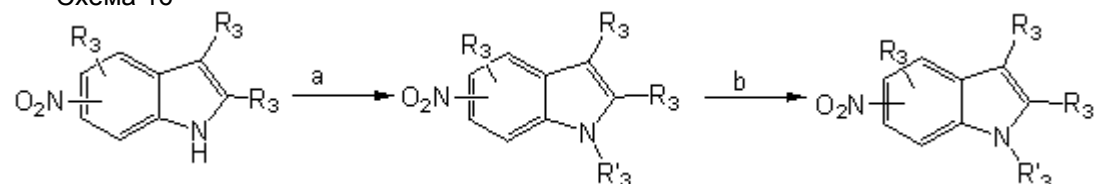


Схема 15



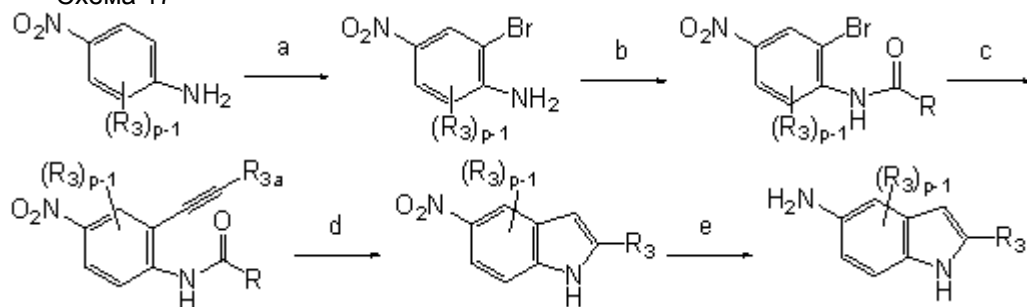
а) R_3X ($\text{X}=\text{Br}$, I), цинку трифлат, TBAI, DIEA, толуол; б) H_2 , Ni Ренея, EtOH або H_2 , Pd/C , EtOH або $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, EtOH; в) ClSO_2NCO , DMF, CH_3CN .

Схема 16



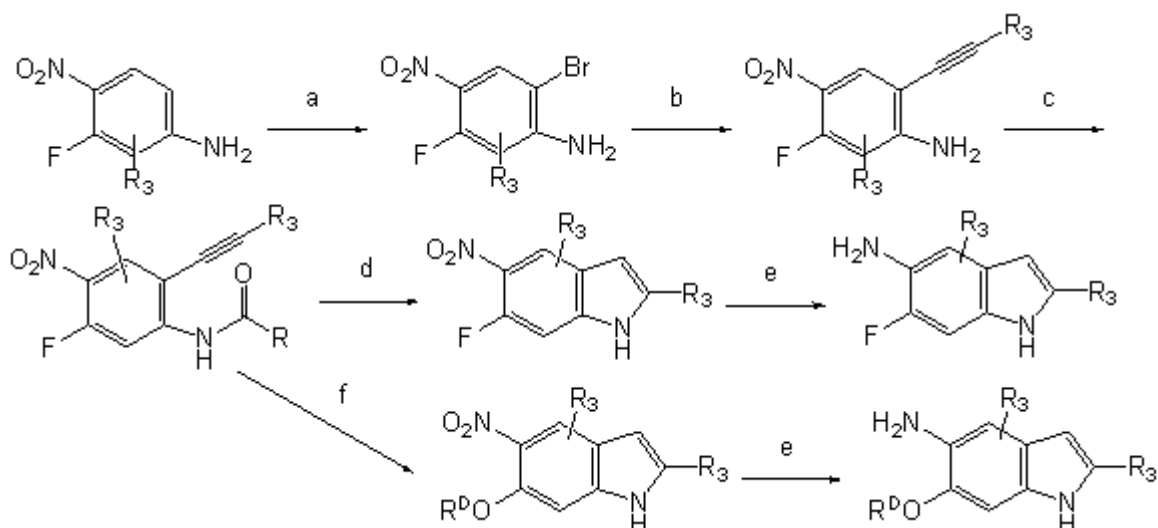
а) якщо $\text{X}=\text{Cl}$, Br , I або OTs: $\text{R}'_3\text{X}$, K_2CO_3 , DMF або CH_3CN ; б) H_2 , Pd/C , EtOH або $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, EtOH або $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, DIEA, EtOH.

Схема 17



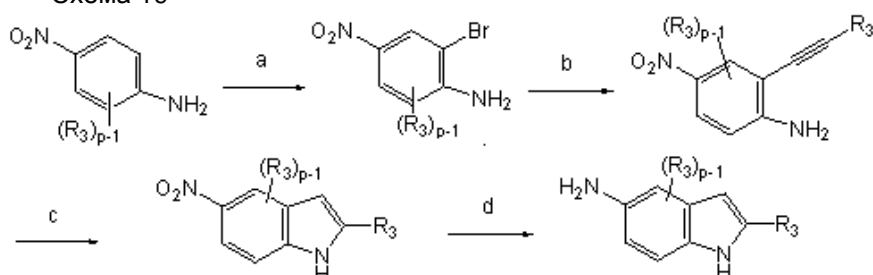
а) Br_2 , AcOH; б) $\text{RC}(\text{O})\text{Cl}$, Et_3N , CH_2Cl_2 ; в) $\text{HC}\equiv\text{CR}_{3a}$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, CuI , Et_3N ; г) TBAF, THF або tBuOK , DMF або $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, CuI , DMF; е) H_2 , Pd/C , EtOH або SnCl_2 , MeOH або HCO_2NH_4 , Pd/C , EtOH.

Схема 18



a) Br_2 , AcOH, CHCl_3 ; b) $\text{R}_{3a}\text{C}\equiv\text{CH}$, CuI, Et_3N , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$; c) RCOCl , Et_3N , CH_2Cl_2 ; d) TBAF, DMF; e) Ni Ренея, H_2 , MeOH; f) ROK, DMF.

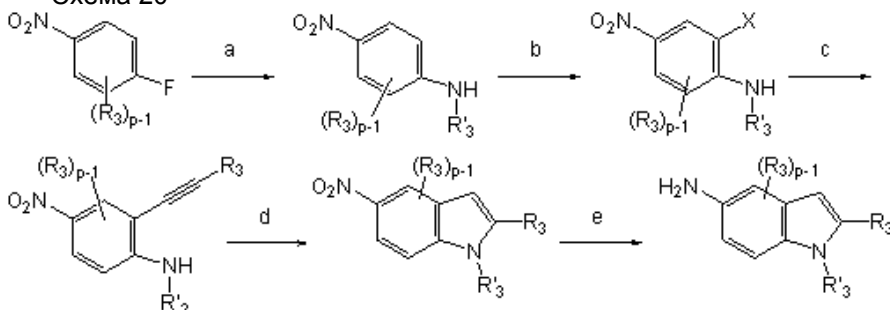
Схема 19



5

a) Br_2 , AcOH; b) $\text{HC}\equiv\text{CR}_{3a}$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, CuI, Et_3N ; c) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, CuI, DMF; d) H_2 , Pd/C, EtOH або SnCl_2 , MeOH або HCO_2NH_4 , Pd/C, EtOH.

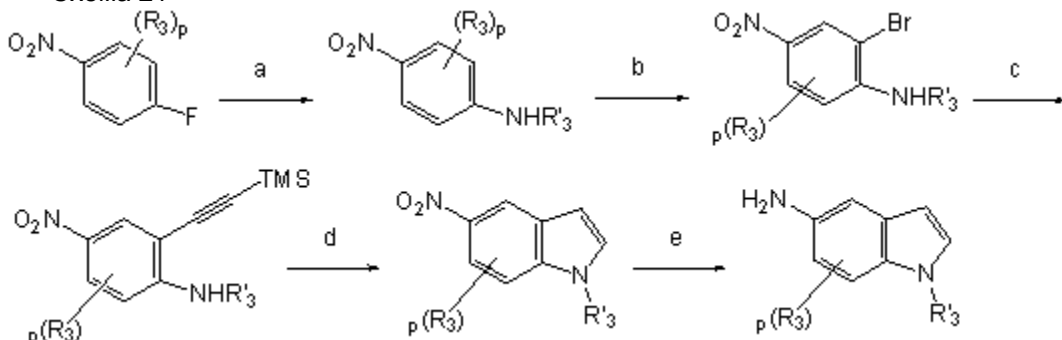
Схема 20



10

a) $\text{H}_2\text{NR}'_3$; b) $\text{X}=\text{Br}$: Br_2 , HOAc; $\text{X}=\text{I}$: NIS; c) $\text{HC}\equiv\text{CR}_3$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, CuI, Et_3N ; d) CuI, DMF або TBAF, THF; e) H_2 , Pd/C, EtOH або SnCl_2 , MeOH або HCO_2NH_4 , Pd/C, EtOH.

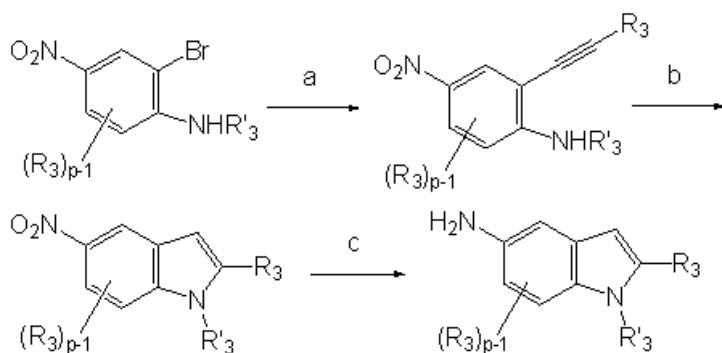
Схема 21



15

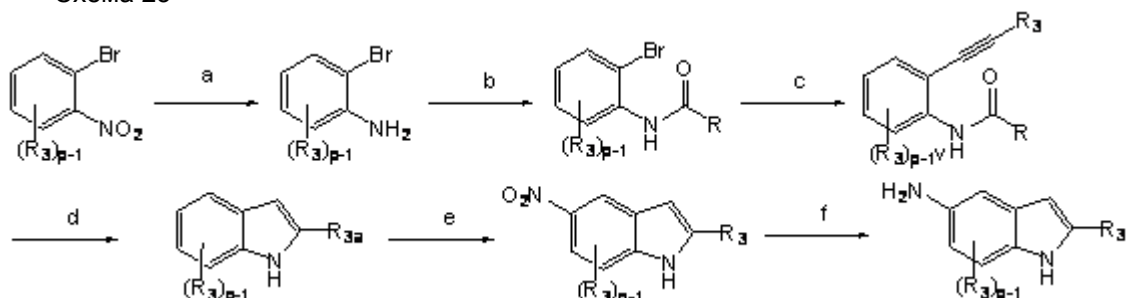
a) $\text{R}'_3\text{NH}_2$, DMSO; b) Br_2 , AcOH; c) $\text{TMS}-\text{C}\equiv\text{CH}$, CuI, TEA, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$; d) CuI, DMSO; e) Ni Ренея, H_2 , MeOH.

Схема 22



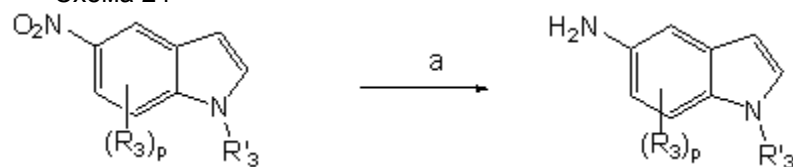
a) $\text{R}_{3a}\equiv\text{CH}$, CuI, TEA, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$; b) TBAF, THF; c) Ni Ренея, MeOH.

Схема 23



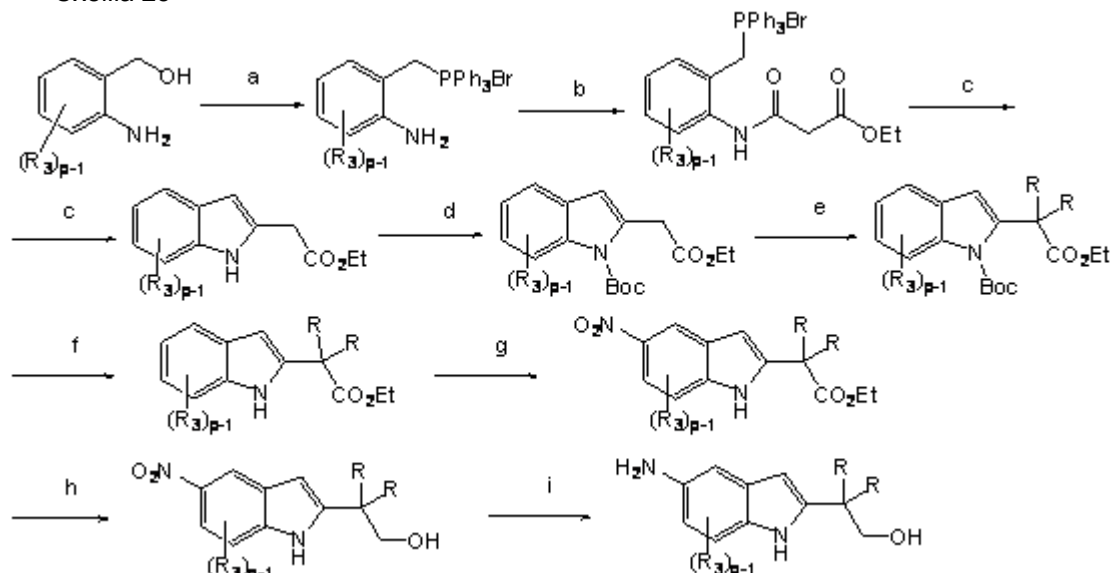
5 a) NaBH_4 , NiCl_2 , MeOH; b) $\text{RC}(\text{O})\text{Cl}$; c) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)\text{Cl}_2$, $\text{HC}\equiv\text{C}-\text{R}_3$, CuI, Et_3N ; d) tBuOK , DMF; e) KNO_3 , H_2SO_4 ; f) NaBH_4 , NiCl_2 , MeOH.

Схема 24



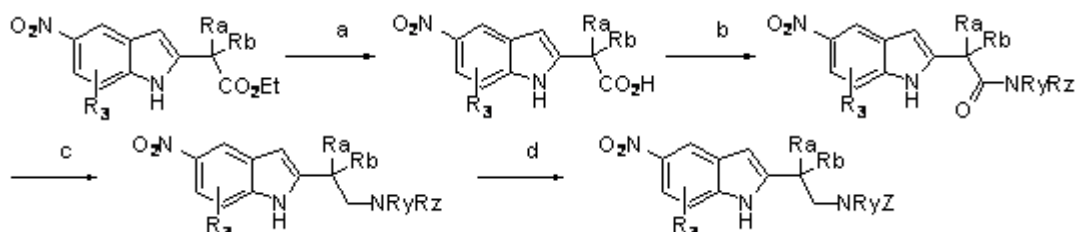
a) SnCl_2 , EtOH або Pd/C , HCO_2NH_4 або H_2 , Pd/C , EtOH або Ni Ренея, H_2 , EtOH.

Схема 25



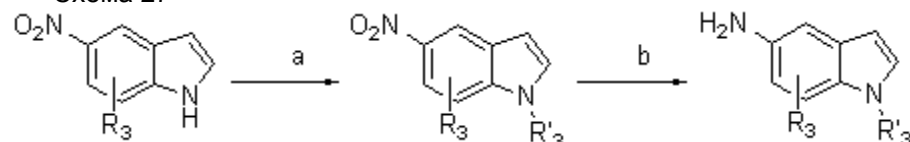
a) PPh_3 , HBr; b) $\text{Cl}(\text{O})\text{CCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$; c) tBuOK ; d) $(\text{Boc})_2\text{O}$, DMAP; e) KHMDS, R-X, KHMDS, R-X; f) TFA; g) NaNO_3 , H_2SO_4 ; h) LiAlH_4 , THF; i) SnCl_2 , EtOH.

Схема 26



a) LiOH; b) EDC, HOBt, Et₃N, HNRyRz; c) BH₃-THF; d) якщо Rz=H, RC(O)Cl (Z=RC(O)-) або RSO₂Cl (Z=RSO₂-) або RO(CO)Cl (Z=RO(CO)-) або (RO(CO))₂O (Z=RO(CO)-), Et₃N, CH₂Cl₂.

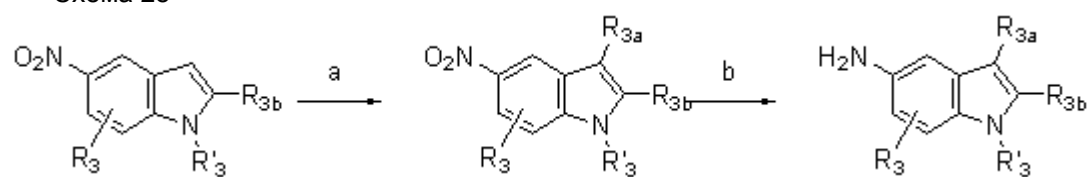
Схема 27



5

R'₃-X (X=Br, I або OTs), основа (K₂CO₃ або Cs₂CO₃), DMF або CH₃CN; b) H₂, Pd/C, EtOH або Pd/C, HCO₂NH₄.

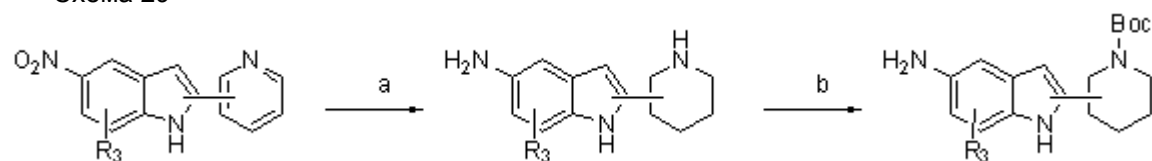
Схема 28



10

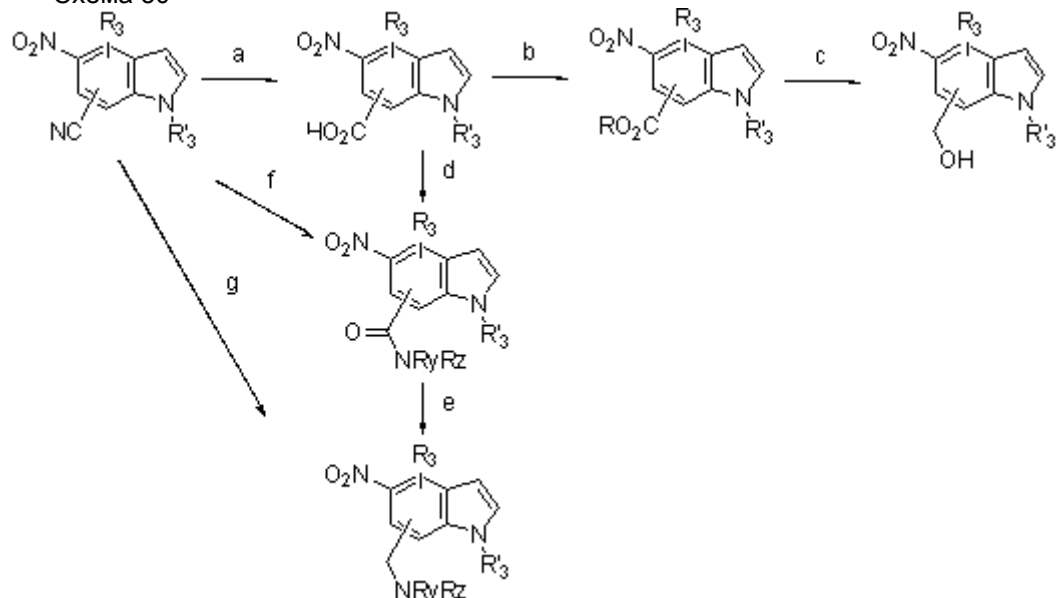
a) R_{3a}-X (X=Cl, Br, I), AlCl₃, CH₂Cl₂; b) Ni Ренія, H₂, MeOH.

Схема 29



a) HCl/MeOH, PtO₂, H₂; b) (Boc)₂O, Et₃N, THF.

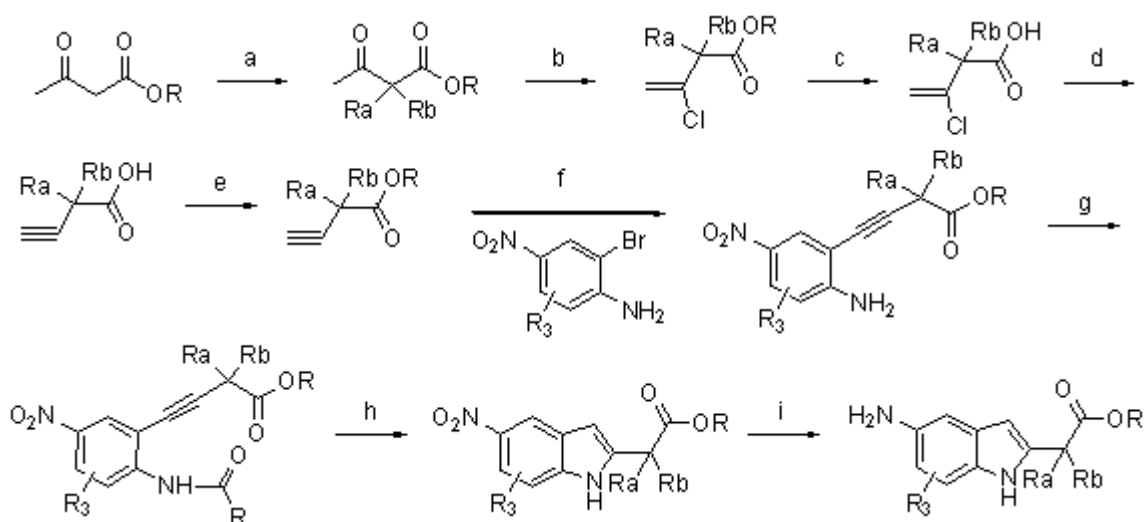
Схема 30



15

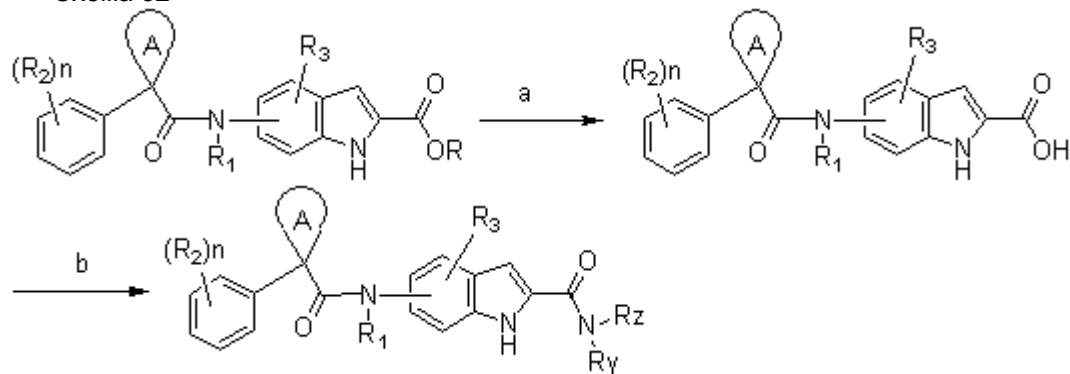
a) NaOH або LiOH; b) ROH, HCl; c) NaBH₄, LiAlH₄ або DIBAL-H, THF; d) HNRyRz, HATU, Et₃N, EtOH або DMF; e) LiAlH₄, THF або BH₃-THF; f) H₂O₂, H₂O (Ry=Rz=H); g) H₂, Pd/C.

Схема 31



a) R_a-X , NaH; R_b-X , NaH; b) PCl_5 , CH_2Cl_2 ; c) NaOH; d) $NaNH_2$, DMSO; e) CH_2N_2 ; f) $Pd(PPh_3)_4$, CuI, Et_3N ; g) $RC(O)Cl$, піридин, CH_2Cl_2 ; h) $Pd(CH_3CN)_2Cl_2$, CH_3CN ; i) Ni Ренея, H_2 , MeOH.

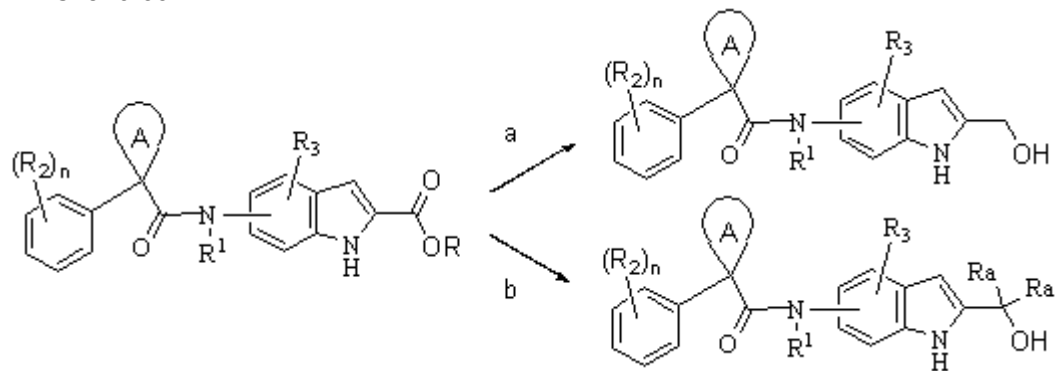
Схема 32



5

a) LiOH, THF/ H_2O ; b) $HNRyRz$, HATU, TEA, DMF/ CH_2Cl_2 .

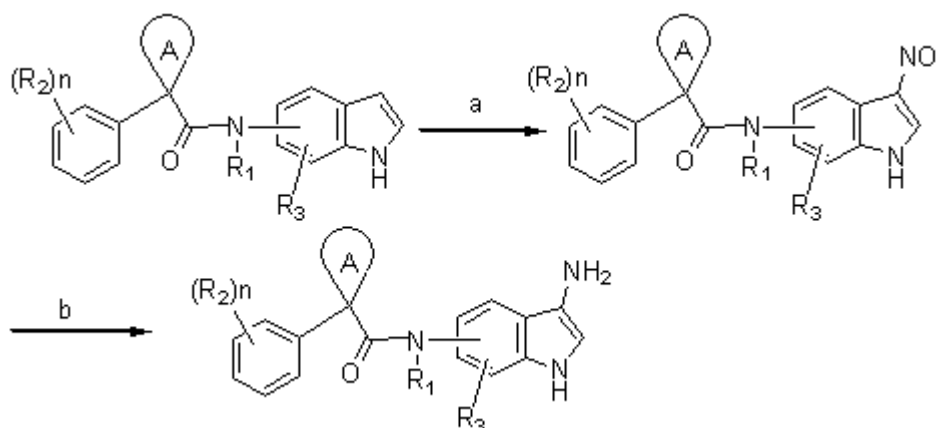
Схема 33



a) $LiBH_4$, THF/ H_2O або $LiAlH_4$, THF; b) R_a-Li , THF.

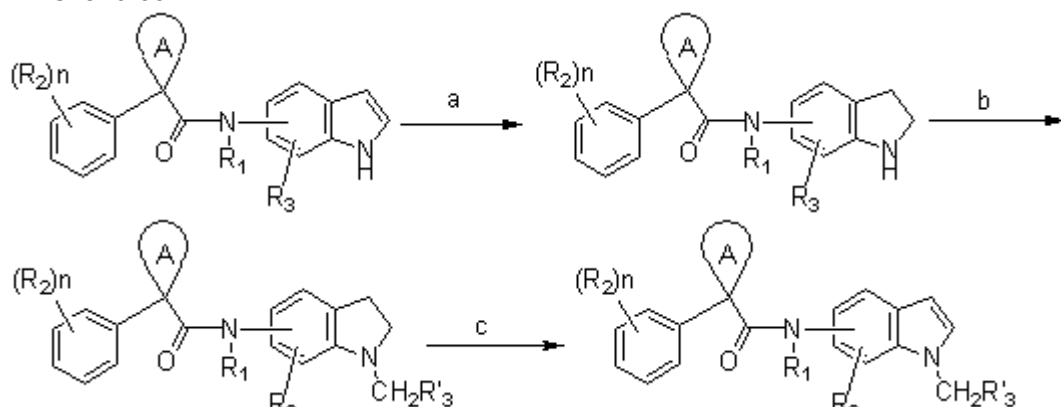
Схема 34

10



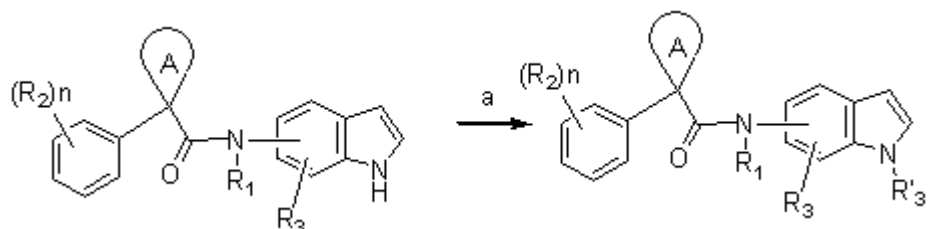
a) NaNO_2 , $\text{AcOH}/\text{H}_2\text{O}$; b) Zn , AcOH .

Схема 35



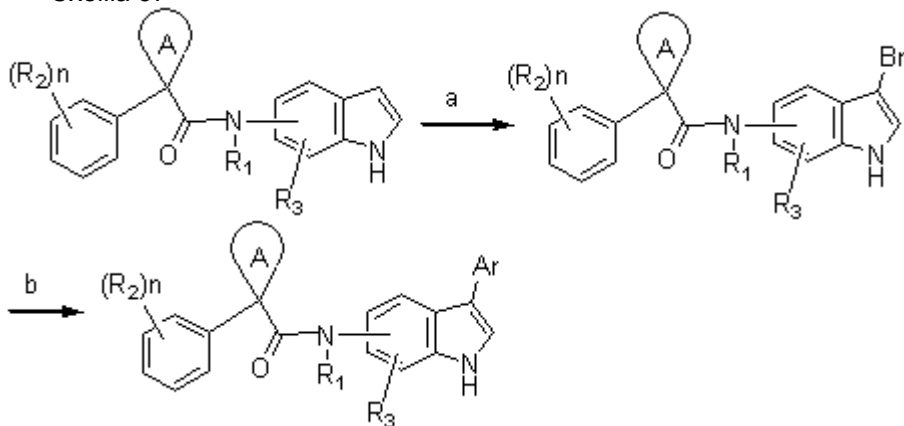
a) NaBH_3CN ; b) $\text{R}'_3\text{CHO}$, $\text{NaHB}(\text{OAc})_3$, TFA , DCE ; c) хлораніл або CCl_4 , світло або DDQ .

Схема 36



a) NaH , DMF-THF ; $\text{R}_3\text{-X}$ ($\text{X}=\text{Cl}$, Br , I або OTs).

Схема 37



a) NBS ; b) $\text{Ar-B}(\text{OR})_2$, Pd-FibreCat 1007 , K_2CO_3 , EtOH .

Схема 38

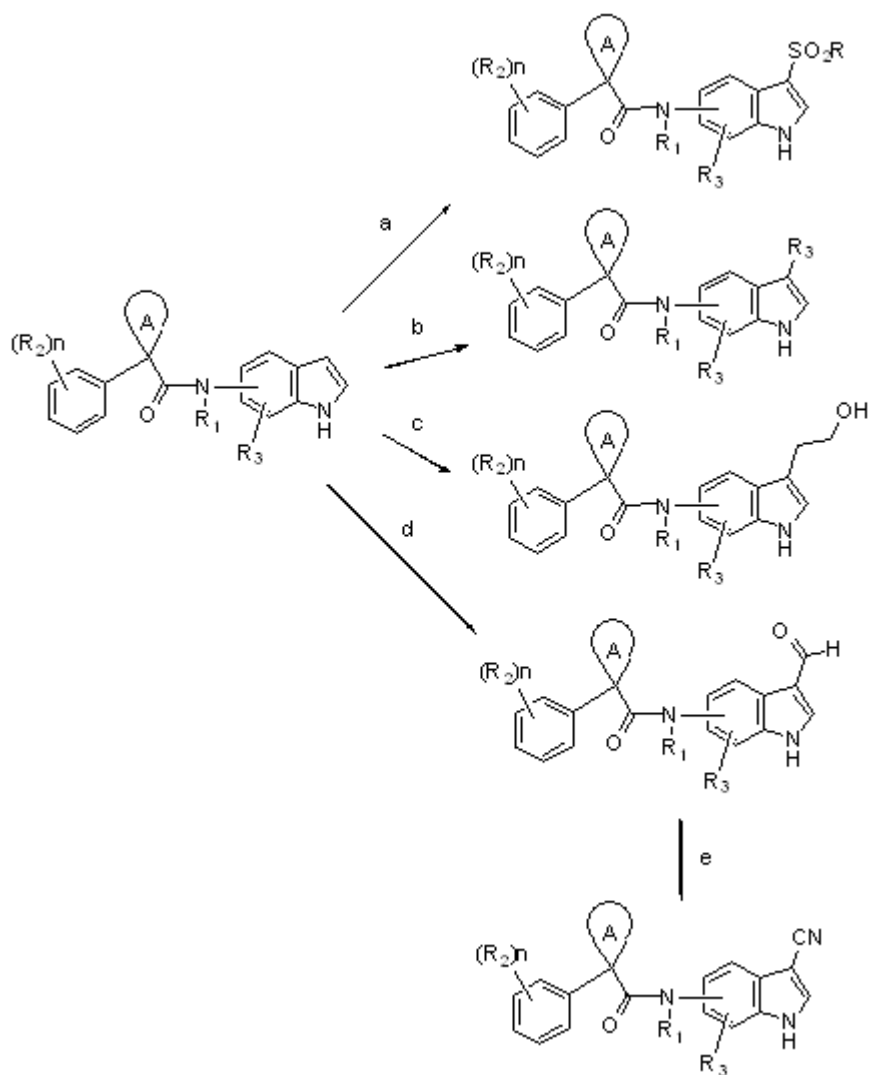


Схема 39

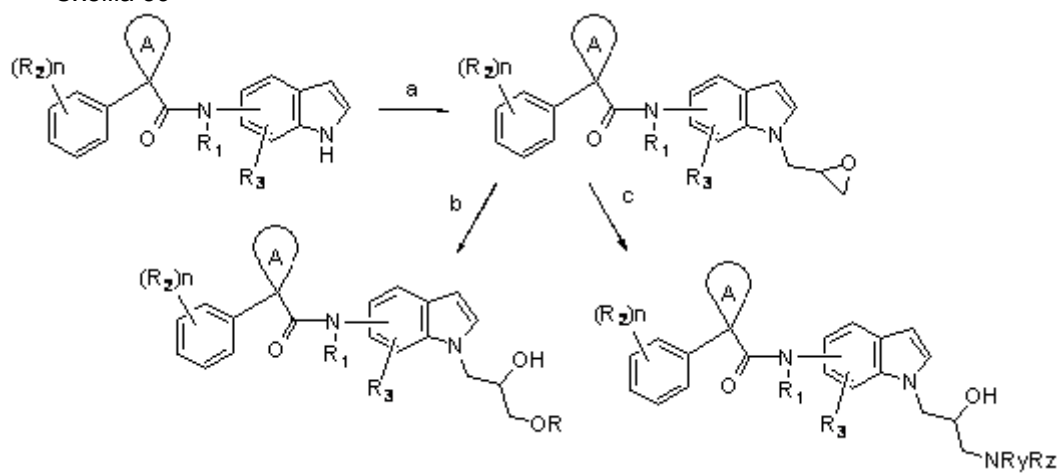
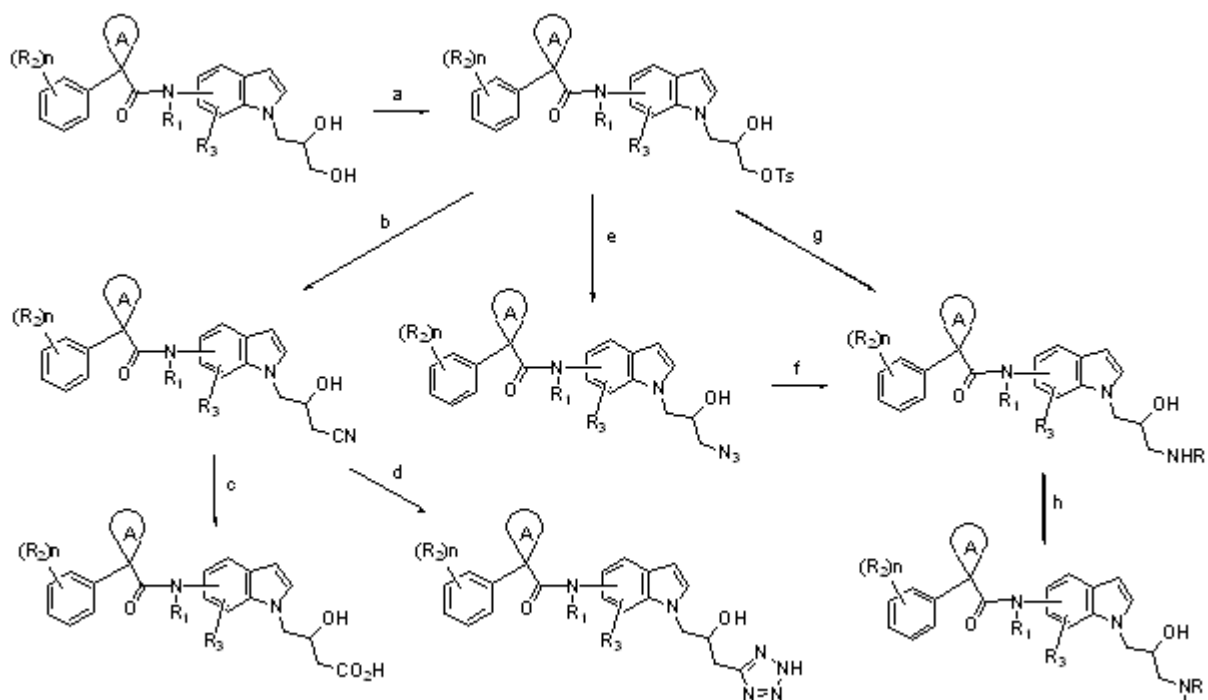
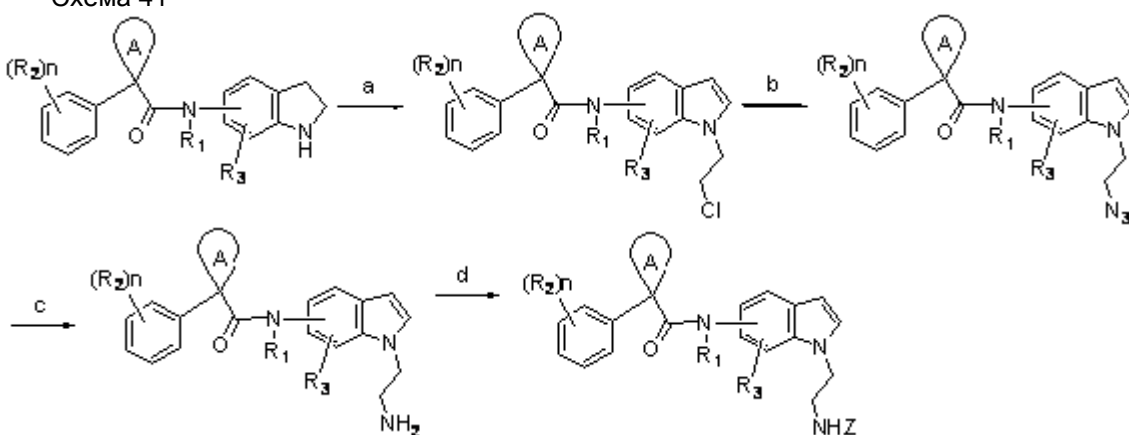
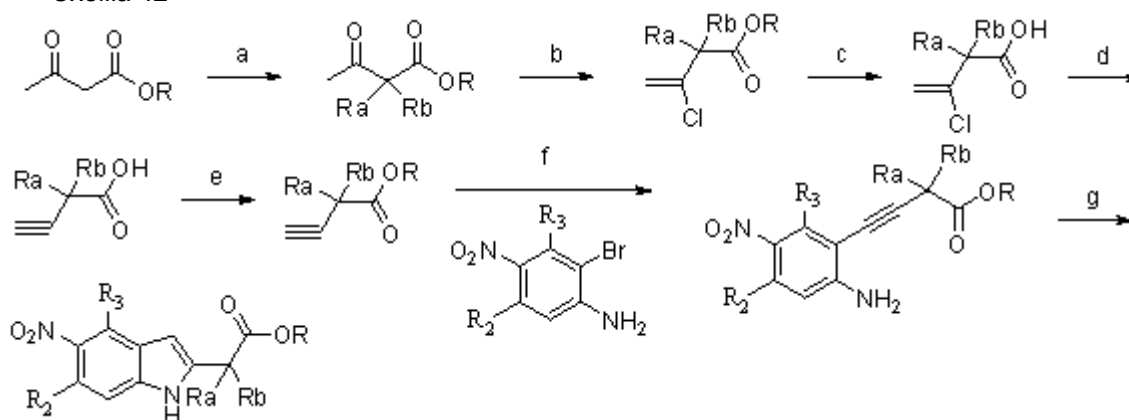
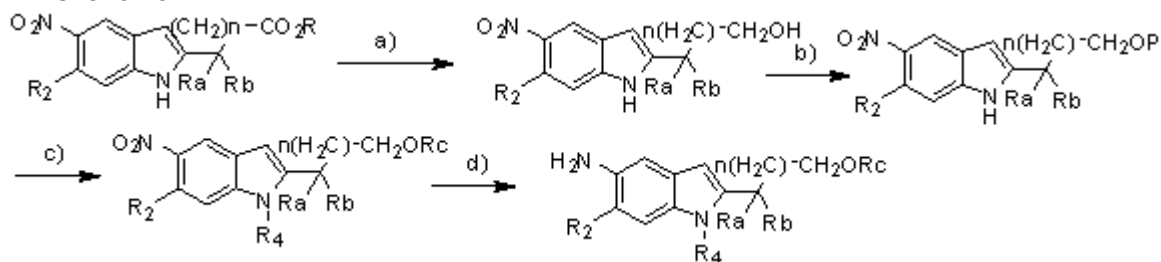


Схема 40

5
Cxema 4110
Cxema 42

a) R_a-X , NaH; R_b-X , NaH; b) PCl_5 , CH_2Cl_2 ; c) NaOH; d) $NaNH_2$, DMSO; e) R-OH, DCC; f) $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, CuI, Et_3N ; g) $PdCl_2$, CH_3CN .

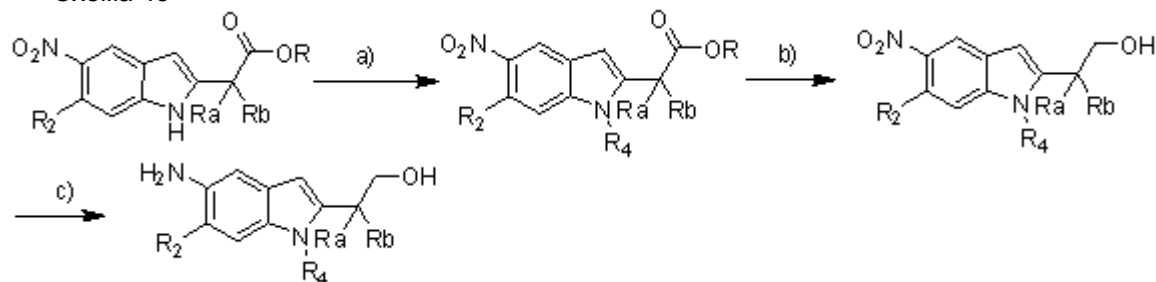
Схема 43



5 $n=0$ або 1,

a) DIBAL-H; b) P-LG; P=захисна група, наприклад TBDMS, і LG=відхідна група, наприклад Cl; c) R_4 -LG, основа, наприклад Cs_2CO_3 ; R_4 являє собою алкіл, і LG являє собою тозилат, $R_c=H$ або R_4 ; d) умови відновлення, наприклад Pd/C , H_2 або форміат амонію.

Схема 43



10

R_4 -LG, основа, наприклад Cs_2CO_3 ; R_4 являє собою алкіл, і LG являє собою тозилат; b) $LiAlH_4$; c) умови відновлення, наприклад Pd/C , H_2 або форміат амонію.

У представлених вище схемах, використовуваний в описі радикал R являє собою замісник, наприклад, описаний вище в цьому документі RW. Фахівець у даній галузі техніки повинен добре розуміти, що синтетичними підходами, придатними для різних замісників за даним винаходом, є такі підходи, при яких у застосовуваних умовах і стадіях проведення реакцій не модифікуються визначені замісники.

V. Сполуки, введення і застосування

Відповідно, в іншому аспекті даний винахід стосується фармацевтично прийнятних композицій, де зазначені композиції містять будь-яку з описаних у цьому документі сполук і необов'язково містять фармацевтично прийнятний носій, ад'ювант або основу. У конкретних варіантах здійснення, зазначені композиції необов'язково додатково містять один або декілька додаткових терапевтичних засобів.

Також варто розуміти, що деякі зі сполук за даним винаходом можуть існувати у вільній формі для лікування або, за необхідності, як фармацевтично прийнятне похідне або його проліки. Відповідно до даного винаходу фармацевтично прийнятне похідне або проліки включають без обмеження фармацевтично прийнятні солі, складні ефіри, солі таких складних ефірів або будь-який інший аддукт або похідне, котре після введення пацієнту, що цього потребує, здатне забезпечити, прямо або опосередковано, сполукою, в інших випадках описаною у цьому документі, або її метаболітом або залишком.

Використовуваний у цьому документі термін "фармацевтично прийнятна сіль" стосується тих солей, які у рамках здорового медичного судження придатні для застосування в контакт з тканинами людини і нижчих тварин без прояву надмірної токсичності, подразнення, алергічної відповіді тощо і відповідають припустимому співвідношенню користі і ризику. "Фармацевтично прийнятна сіль" означає будь-яку нетоксичну сіль або сіль складного ефіру сполуки за даним винаходом, яка після введення реципієнту здатна забезпечити, прямо або опосередковано, сполукою за даним винаходом або її активним у інгібувальному плані метаболітом або залишком.

Фармацевтично прийнятні солі добре відомі в даній галузі техніки. Наприклад, Berge S.M. et al. детально описують фармацевтично прийнятні солі в J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, включеному в цей документ за допомогою посилання. Фармацевтично прийнятні солі сполук за даним винаходом включають солі, одержані з прийнятних неорганічних і органічних кислот і основ. Прикладами фармацевтично прийнятних, нетоксичних солей додавання кислоти є солі аміногруп, утворені з неорганічними кислотами, такими як соляна кислота, бромистоводнева кислота, фосфорна кислота, сірчана кислота і перхлорна кислота, або з органічними кислотами,

такими як оцтова кислота, щавлева кислота, малеїнова кислота, винна кислота, лимонна кислота, бурштинова кислота або маленова кислота, або з використанням інших способів, застосовуваних у даній галузі техніки, таких як іонний обмін. Інші фармацевтично прийнятні солі включають адипатну, альгінатну, аскорбатну, аспартатну, бензолсульфонатну, бензоатну, бісульфатну, боратну, бутиратну, камфоратну, камфорсульфонатну, цитратну, циклопентанпропіонатну, диглюконатну, додецилсульфатну, етансульфонатну, форміатну, фумаратну, глюкогептонатну, гліцерофосфатну, глюконатну, гемісульфатну, гептаноатну, гексаноатну, гідройодидну, 2-гідроксіетансульфонатну, лактобіонатну, лактатну, лауратну, лаурилсульфатну, малатну, малеатну, малонатну, метансульфонатну, 2-нафталенсульфонатну, нікотинатну, нітратну, олеатну, оксалатну, пальмітатну, памоатну, пектинатну, персульфатну, 3-фенілпропіонатну, фосфатну, пікратну, півалатну, пропіонатну, стеаратну, сукцинатну, сульфатну, тартратну, тіоціанатну, паратолуолсульфонатну, ундеканатну, валератну солі тощо. Солі, одержані з відповідних основ, включають солі лужних металів, лужноземельних металів, амонієві і $N^+(C_{1-4}\text{алкіл})_4$ солі. Даний винахід також передбачає кватернізацію будь-яких основних азотовмісних груп сполук, розкритих у цьому документі. Шляхом такої кватернізації можуть бути одержані водо- або жиророзчинні або дисперсні продукти. Типові солі лужних або лужноземельних металів включають солі натрію, літію, калію, кальцію, магнію тощо. Інші фармацевтично прийнятні солі включають, коли це доцільно, нетоксичні катіони амонію, четвертинного амонію й аміну, утворені з використанням протиіонів, таких як галоген, гідроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нітрат, нижчий алкілсульфонат і арилсульфонат.

Як описано вище, фармацевтично прийнятна композиція за даним винаходом додатково містить фармацевтично прийнятний носій, ад'ювант або основу, які, як використовується в цьому документі, включають усі без винятку розчинники, розріджувачі й інші рідкі основи, які сприяють диспергуванню або суспендуванню речовини, поверхнево-активні речовини, ізотонічні розчини, загусники або емульгатори, консерванти, тверді зв'язувальні речовини, мастильні речовини тощо, придатні для конкретно бажаної лікарської форми. У Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) розкриті різні носії, використовувані при складанні фармацевтично прийнятних композицій, і відомі методики їх готування. За винятком випадків, коли будь-яке загальноприйняте середовище-носій несумісне зі сполуками за даним винаходом внаслідок одержання будь-якого небажаного біологічного ефекту або іншої шкідливої взаємодії з будь-яким(и) іншим(и) компонентом(ами) фармацевтично прийнятої композиції, передбачається, що її застосування входить в обсяг даного винаходу. Деякі приклади речовин, які можуть служити як фармацевтично прийнятні носії, включають без обмеження іонообмінники, оксид алюмінію, стеарат алюмінію, лецитин, сироваткові білки, такі як людський сироватковий альбумін, буферні речовини, такі як фосфати, гліцин, сорбінову кислоту або сорбат калію, суміші неповних гліцеридів насичених рослинних жирних кислот, воду, солі або електrolіти, такі як протамінсульфат, двоаміщений фосфорнокислий натрій, вторинний кислий фосфат калію, хлорид натрію, солі цинку, колоїдний окис кремнію, трисилікат магнію, полівінілпіролідон, поліакрилати, воски, блок-співполімери поліетилену і поліоксипропілену, ланолін, цукри, такі як лактоза, глюкоза і сахароза, крохмалі, такі як кукурудзяний крохмаль і картопляний крохмаль, целюлозу і її похідні, такі як карбоксиметилцелюлоза натрію, етилцелюлоза й ацетат целюлози, порошок трагаканту, солод, желатин, тальк, наповнювачі, такі як какао-масло і віск для супозиторіїв, олії, такі як арахісова олія, бавовняна олія, сафлорова олія, кунжутна олія, маслинова олія, кукурудзяна олія і соєва олія, гліколі, такі як пропіленгліколь або поліетиленгліколь, складні ефіри, такі як етилолеат і етиллаурат, агар, буферні речовини, такі як гідроксид магнію і гідроксид алюмінію, альгінова кислота, апірогенна вода, ізотонічний сольовий розчин, розчин Рінгера, етиловий спирт і фосфатні буферні розчини, а також інші нетоксичні сумісні мастильні речовини, такі як лаурилсульфат натрію і стеарат магнію, а також барвники, рилізінг-агенти, покривні речовини, підсолоджувачі, віддушки й ароматизатори, консерванти й антиоксиданти також можуть бути присутніми у композиції відповідно до рішення розробника сполуки.

У ще одному аспекті даний винахід стосується способу лікування стану, захворювання або порушення з залученням активності ABC-переносника. У конкретних варіантах здійснення, даний винахід стосується способу лікування стану, захворювання або порушення, викликаного зниженням активності ABC-переносника, причому спосіб включає введення композиції, яка містить сполуку формули (I, Ic, Id, II, IIa, IIb, IIc і IId), суб'єкту, що цього потребує, переважно ссавцю.

У визначених переважних варіантах здійснення, даний винахід стосується способу лікування таких захворювань, як муковісцидоз, первинна емфізема, спадковий гемохроматоз, дефекти

системи коагуляції/фібринолізу, такі як дефіцит протеїну C, спадковий ангіоневротичний набряк типу 1, дефекти процесингу ліпідів, такі як сімейна гіперхолестеринемія, хіломікронемія типу I, абеталіпопротеїнемія, лізосомальні хвороби накопичення, такі як хвороба І-клітин/псевдо-Гурлер, мукополісахаридози, хвороба Сандхоффа/Тей-Сакса, синдром Криглера-Найяра типу II, поліендокринопатія/гіперінсулінемія, цукровий діабет, карликовість Ларона, недостатність мієлопероксидази, первинний гіпопаратиреоз, меланома, гліканоз CDG типу 1, первинна емфізема, вроджений гіпертиреоз, недосконалий остеогенез, вроджена гіпофібриногенемія, дефіцит АСТ, нецукровий діабет (DI), нейрогенний DI, нефрогенний DI, синдром Шарко-Марі-Тута, хвороба Пеліцеуса-Мерцбахера, нейродегенеративні захворювання, такі як хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, аміотрофічний бічний склероз, прогресуючий над'ядерний параліч, хвороба Піка, деякі поліглутамінові неврологічні порушення, такі як хвороба Гентінгтона, спіноцеребелярна атаксія типу I, спінально-бульбарна м'язова атрофія, дентаторубро-палідольюїсова атрофія і міотонічна дистрофія, а також губчаті енцефалопатії, такі як спадкова хвороба Крейтцфельда-Якоба (обумовлена дефектом процесингу пріонного білка), хвороба Фабрі і синдром Штреусслера-Шейнкера, секреторна діарея, полікістоз нирок, хронічна обструктивна хвороба легень (ХОХЛ), синдром "сухого ока" і хвороба Шегрена, включаючи стадію введення згаданому ссавцю ефективної кількості композиції, яка містить сполуку формул (I, Ic, Id, II, IIa, IIb, IIe і IId) або її переважний варіант здійснення, представлений вище.

Відповідно до альтернативного переважного варіанта здійснення, даний винахід стосується способу лікування муковісцидозу, включаючи етап введення зазначеному ссавцю ефективної кількості композиції, яка містить сполуку формули (I, Ic, Id, II, IIa, IIb, IIe і IId) або її переважний варіант здійснення, представлений вище.

Відповідно до даного винаходу, "ефективною кількістю" сполуки або фармацевтично прийнятної композиції є кількість, ефективна для лікування або зменшення тяжкості одного або декількох з таких захворювань, як муковісцидоз, первинна емфізема, спадковий гемохроматоз, дефекти системи коагуляції/фібринолізу, такі як дефіцит протеїну C, спадковий ангіоневротичний набряк типу 1, дефекти процесингу ліпідів, такі як сімейна гіперхолестеринемія, хіломікронемія типу I, абеталіпопротеїнемія, лізосомальні хвороби накопичення, такі як хвороба І-клітин/псевдо-Гурлер, мукополісахаридози, хвороба Сандхоффа/Тей-Сакса, синдром Криглера-Найяра типу II, поліендокринопатія/гіперінсулінемія, цукровий діабет, карликовість Ларона, недостатність мієлопероксидази, первинний гіпопаратиреоз, меланома, гліканоз CDG типу 1, первинна емфізема, вроджений гіпертиреоз, недосконалий остеогенез, вроджена гіпофібриногенемія, дефіцит АСТ, нецукровий діабет (DI), нейрогенний DI, нефрогенний DI, синдром Шарко-Марі-Тута, хвороба Пеліцеуса-Мерцбахера, нейродегенеративні захворювання, такі як хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, аміотрофічний бічний склероз, прогресуючий над'ядерний параліч, хвороба Піка, деякі поліглутамінові неврологічні порушення, такі як хвороба Гентінгтона, спіноцеребелярна атаксія типу I, спінально-бульбарна м'язова атрофія, дентаторубро-палідольюїсова атрофія і міотонічна дистрофія, а також губчаті енцефалопатії, такі як спадкова хвороба Крейтцфельда-Якоба, хвороба Фабрі і синдром Штреусслера-Шейнкера, секреторна діарея, полікістоз нирок, хронічна обструктивна хвороба легень (ХОХЛ), синдром "сухого ока" і хвороба Шегрена.

Сполуки і композиції згідно зі способом за даним винаходом можуть вводитися з використанням будь-якої кількості і будь-якого шляху введення, ефективних для лікування або зменшення тяжкості одного або декількох з таких захворювань, як муковісцидоз, первинна емфізема, спадковий гемохроматоз, дефекти системи коагуляції/фібринолізу, такі як дефіцит протеїну C, спадковий ангіоневротичний набряк типу 1, дефекти процесингу ліпідів, такі як сімейна гіперхолестеринемія, хіломікронемія типу I, абеталіпопротеїнемія, лізосомальні хвороби накопичення, такі як хвороба І-клітин/псевдо-Гурлер, мукополісахаридози, хвороба Сандхоффа/Тей-Сакса, синдром Криглера-Найяра типу II, поліендокринопатія/гіперінсулінемія, цукровий діабет, карликовість Ларона, недостатність мієлопероксидази, первинний гіпопаратиреоз, меланома, гліканоз CDG типу 1, первинна емфізема, вроджений гіпертиреоз, недосконалий остеогенез, вроджена гіпофібриногенемія, дефіцит АСТ, нецукровий діабет (DI), нейрогенний DI, нефрогенний DI, синдром Шарко-Марі-Тута, хвороба Пеліцеуса-Мерцбахера, нейродегенеративні захворювання, такі як хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, аміотрофічний бічний склероз, прогресуючий над'ядерний параліч, хвороба Піка, деякі поліглутамінові неврологічні порушення, такі як хвороба Гентінгтона, спіноцеребелярна атаксія типу I, спінально-бульбарна м'язова атрофія, дентаторубро-палідольюїсова атрофія і міотонічна дистрофія, а також губчаті енцефалопатії, такі як спадкова хвороба Крейтцфельда-Якоба,

хвороба Фабрі і синдром Штреусслера-Шейнкера, секреторна діарея, полікістоз нирок, хронічна обструктивна хвороба легень (ХОХЛ), синдром "сухого ока" і хвороба Шегрена.

Точна необхідна кількість буде варіювати від суб'єкта до суб'єкта залежно від виду, віку і загального стану здоров'я суб'єкта, тяжкості інфекції, конкретної речовини, її способу введення тощо. Сполуки за даним винаходом переважно включають до складу дозованої лікарської форми для полегшення введення і рівномірності дозування. Використовуваний в цьому документі вираз "дозована лікарська форма" стосується фізично окремої одиниці речовини, яка придатна для пацієнта, що підлягає лікуванню. Проте, варто розуміти, що загальне добове споживання сполук і композицій за даним винаходом буде визначатися лікуючим фахівцем у рамках здорового медичного судження. Конкретний рівень ефективної дози для кожного конкретного пацієнта або організму буде залежати від ряду факторів, включаючи порушення, що підлягає лікуванню, і тяжкість порушення; активність конкретно застосовуваної сполуки; конкретну застосовувану композицію; вік, масу тіла, загальний стан здоров'я, стать і раціон харчування пацієнта; час введення, шлях введення і швидкість виведення конкретно застосовуваної сполуки; тривалість лікування; ліки, застосовувані в сполученні або разом з конкретно застосовуваною сполукою, і тому подібних факторів, добре відомих в галузі медицини. Використовуваний у цьому документі термін "пацієнт" означає тварину, переважно ссавця і найбільш переважно людину.

Фармацевтично прийнятні композиції за даним винаходом можуть бути введені людям і іншим тваринам перорально, ректально, парентерально, інтрацистернально, інтравагінально, інтраперитонеально, місцево (у вигляді порошків, мазей або крапель), букально, у вигляді перорального або назального спрею тощо, залежно від тяжкості інфекції, що підлягає лікуванню. У конкретних варіантах здійснення, сполуки за даним винаходом можуть бути введені перорально або парентерально в дозі приблизно від 0,01 мг/кг приблизно до 50 мг/кг і переважно приблизно від 1 мг/кг приблизно до 25 мг/кг маси тіла суб'єкта на добу, один або декілька разів на добу, для досягнення бажаного терапевтичного ефекту.

Рідкі лікарські форми для перорального введення включають без обмеження фармацевтично прийнятні емульсії, мікроемульсії, розчини, суспензії, сиропи й еліксири. На доповнення до активних сполук рідкі лікарські форми можуть містити інертні розріджувачі, широко використовувані в даній галузі техніки, такі як, наприклад, вода або інші розчинники, солюбілізуючі компоненти і емульгатори, такі як етиловий спирт, ізопропіловий спирт, етилкарбонат, етилацетат, бензиловий спирт, бензилбензоат, пропіленгліколь, 1,3-бутиленгліколь, диметилформамід, олії (зокрема, бавовняну, арахісову, кукурудзяну, паростків пшениці, маслинову, касторову і кунжутну олії), гліцерол, тетрагідрофурфуриловий спирт, поліетиленгліколі і складні ефіри жирних кислот сорбітану, і їх суміші. Крім інертних розріджувачів, пероральні композиції також можуть містити ад'юванти, такі як зволожувачі, емульгатори і суспендувальні засоби, підсолюджувачі, віддушки й ароматизатори.

Ін'єкційні форми, наприклад стерильні ін'єкційні водні або масляні суспензії, можуть бути включені до складу відповідно до відомого рівня техніки з використанням придатних диспергувальних або зволожувальних засобів і суспендувальних засобів. Стерильні ін'єкційні форми також можуть являти собою стерильний ін'єкційний розчин, суспензію або емульсію в нетоксичному, прийнятному для парентерального введення, розріджувачі або розчинники, наприклад у вигляді розчину в 1,3-бутандіолі. Серед прийнятних основ і розчинників, які можуть застосовуватися, знаходяться вода, розчин Рінгера, U.S.P. і ізотонічний розчин хлориду натрію. На доповнення, як розчинник або суспендувальне середовище традиційно застосовуються стерильні жирні масла. З цією метою може застосовуватися будь-яке легке нелетке масло, включаючи синтетичні моно- і дигліцериди. На доповнення, при приготуванні ін'єкцій застосовуються жирні кислоти, такі як олеїнова кислота.

Ін'єкційні форми можуть бути піддані стерилізації, наприклад, шляхом фільтрації через фільтр, що затримує бактерії, або шляхом введення стерилізуючих засобів у формі стерильних твердих композицій, які перед застосуванням можуть бути розчинені або розподілені в стерильній воді або в іншому стерильному ін'єкційному середовищі.

З метою пролонгування ефекту сполуки за даним винаходом, часто представляється бажаним сповільнити абсорбцію сполуки з підшкірної або внутрішньом'язової ін'єкції. Це може бути досягнуто шляхом застосування рідкої суспензії кристалічної або аморфної речовини з низькою розчинністю у воді. Тоді швидкість усмоктування сполуки залежить від швидкості її розчинення, що у свою чергу може залежати від розміру кристалів і кристалічної форми. Як альтернатива, уповільнене всмоктування парентерально введеної форми сполуки досягається шляхом розчинення або суспендування сполуки в масляній основі. Ін'єкційні форми з уповільненим всмоктуванням одержують шляхом формування мікроінкапсульованих матриць зі

сполуки в біодеградованих полімерах, таких як полілактидполігліколід. Швидкість вивільнення сполуки можна регулювати залежно від співвідношення сполуки до полімеру і від природи конкретно застосовуваного полімеру. Приклади інших біодеградованих полімерів включають складні полі(ортоєфіри) і полі(ангідриди). Ін'єкційні форми з уповільненим всмоктуванням також

5

приготовляють шляхом включення сполуки в ліпосоми або мікроемульсії, які сумісні з тканинами організму.

Композиції для ректального або вагінального введення переважно являють собою супозиторії, які можуть бути приготовлені шляхом змішування сполук за даним винаходом з придатними наповнювачами або носіями, що не викликають подразнення, такими як какао-

10

масло, поліетиленгліколь або віск для супозиторіїв, що є твердими при кімнатній температурі, але рідкими при температурі тіла і, отже, розм'якшуються в прямій кишці або піхві і вивільняють активну сполуку.

Тверді лікарські форми для перорального введення включають капсули, таблетки, пігулки, порошки і гранули. У таких твердих лікарських формах активна сполука змішана принаймні з одним інертним фармацевтично прийнятним наповнювачем або носієм, таким як цитрат натрію або дикальційфосфат, і/або а) з наповнювачами і розріджувачами, такими як крохмалі, лактоза, сахароза, глюкоза, маніт і кремнієва кислота, б) зі зв'язувальними речовинами, такими як, наприклад, карбоксиметилцелюлоза, альгірати, желатин, полівінілпіролідінон, сахароза й акація, с) зі зволожувачами, такими як гліцерин, д) з розпушувачами, такими як агар-агар,

15

20

25

карбонат кальцію, картопляний крохмаль або крохмаль з касави, альгінова кислота, деякі силікати і карбонат натрію, е) з уповільнювачами розчинення, такими як парафін, ф) із прискорювачами абсорбції, такими як сполуки четвертинного амонію, г) зі зволожувачами, такими як, наприклад, цетиловий спирт і гліцеролмоностеарат, h) з абсорбентами, такими як каолін і бентонітова глина, і і) мастильними речовинами, такими як тальк, стеарат кальцію, стеарат магнію, тверді поліетиленгліколі, лаурилсульфат натрію, і з їх сумішами. У випадку капсул, таблеток і пігулок, лікарська форма може також містити буферні речовини.

Тверді композиції подібного типу також можуть застосовуватися як наповнювачі у м'якій і твердій желатинових капсулах з наповнювачем з використанням таких наповнювачів, як лактоза або молочний цукор, а також поліетиленгліколі з високою молекулярною масою тощо. Тверді

30

35

лікарські форми у вигляді таблеток, драже, капсул, пігулок і гранул можуть бути забезпечені покриттями й оболонками, такими як кишковорозчинні оболонки й інші покриття, добре відомі в галузі фармацевтичної розробки рецептур. Вони можуть необов'язково містити замутнювальні компоненти, а також можуть містити композицію, з якої вони вивільняють, винятково або переважно, активний(і) компонент(и) у конкретній частині шлунково-кишкового тракту, необов'язково уповільненим чином. Приклади можливих до застосування імплантованих композицій включають полімерні речовини і воски. Тверді композиції подібного типу також можуть використовуватися як наповнювачі у м'якій і твердій желатинових капсулах з наповнювачем з використанням таких наповнювачів, як лактоза або молочний цукор, а також поліетиленгліколі з високою молекулярною масою тощо.

40

45

50

Активні сполуки також можуть знаходитися в мікроінкапсульованій формі з одним або декількома зазначеними вище наповнювачами. Тверді лікарські форми у вигляді таблеток, драже, капсул, пігулок і гранул можуть бути забезпечені покриттями й оболонками, такими як кишковорозчинні оболонки, покриття, що контролюють вивільнення, й інші покриття, добре відомі в галузі фармацевтичної розробки рецептур. У таких твердих лікарських формах активна сполука може бути змішана принаймні з одним інертним розріджувачем, таким як сахароза, лактоза або крохмаль. Такі лікарські форми також можуть містити, що є нормальною практикою, додаткові речовини, відмінні від інертних розріджувачів, наприклад, мастильні речовини для таблетування й інші засоби для таблетування, такі як стеарат магнію і мікрокристалічна целюлоза. У випадку капсул, таблеток і пігулок, лікарська форма може також містити буферні

55

60

речовини. Вони можуть необов'язково містити замутнювальні компоненти, а також можуть містити композицію, з якої вони вивільняють, винятково або переважно, активний(і) компонент(и) у конкретній частині шлунково-кишкового тракту, необов'язково уповільненим чином. Приклади можливих до застосування імплантованих композицій включають полімерні речовини і воски.

Лікарські форми для місцевого або черезшкірного введення сполуки за даним винаходом включають мазі, пасти, креми, лосьйони, гелі, порошки, розчини, спреї, засоби для інгаляції і пластири. Активний компонент змішують у стерильних умовах з фармацевтично прийнятним носієм і будь-якими необхідними консервантами або буферами, як може бути необхідно. Передбачається, що офтальмічні форми, вушні краплі й очні краплі також входять в обсяг даного винаходу. Крім того, даний винахід передбачає застосування черезшкірних пластирів,

що мають додаткову перевагу забезпечення регульованої доставки сполуки в організм. Такі лікарські форми приготують шляхом розчинення або диспергування сполуки в прийнятному середовищі. Підсилувачі всмоктування також можуть застосовуватися для збільшення потоку сполуки через шкіру. Швидкість може регулюватися як шляхом забезпечення регулюючої швидкості мембрани, так і шляхом диспергування сполуки в полімерному матриксі або гелі.

Як загалом описано вище, сполуки за даним винаходом застосовуються як модулятори ABC-переносників. Таким чином, без бажання бути зв'язаними будь-якою спеціальною теорією, сполуки і композиції, зокрема, застосовні для лікування або ослаблення тяжкості захворювання, стану або порушення, при якому гіперактивність або відсутність активності ABC-переносників залучена в захворювання, стан або порушення. Якщо гіперактивність або відсутність активності ABC-переносників залучена в конкретне захворювання, стан або порушення, то це захворювання, стан або порушення може бути також віднесено до "опосередкованого ABC-переносником захворювання, стану або порушення". Відповідно, в іншому аспекті, даний винахід стосується способу лікування або ослаблення тяжкості захворювання, стану або порушення, при якому гіперактивність або відсутність активності ABC-переносника залучена протягом захворювання.

Активність сполуки використовуваної в даному винаході як модулятор ABC-переносника, може бути оцінена згідно зі способами, описаними в даній галузі техніки загалом й у Прикладах у даному документі.

Також варто враховувати, що сполуки і фармацевтично прийнятні композиції за даним винаходом можуть застосовуватися в комбінованій терапії, тобто сполуки і фармацевтично прийнятні композиції можуть бути введені одночасно, перед або після одного або декількох інших бажаних терапевтичних засобів або медичних процедур. Конкретне сполучення способів лікування (терапевтичних засобів або процедур) для застосування в схемі комбінованої терапії повинно враховувати сумісність бажаних терапевтичних засобів і/або процедур і досягнення бажаного терапевтичного ефекту. Також варто враховувати, що застосовувані способи лікування можуть викликати бажаний ефект для того ж порушення (наприклад, сполука за даним винаходом може бути введена одночасно з іншим засобом, застосовуваним для лікування того ж порушення) або вони можуть викликати різні ефекти (наприклад, регулювати будь-які побічні ефекти). Використовувані в цьому документі додаткові терапевтичні засоби, які звичайно вводять для лікування або профілактики конкретного захворювання або стану, відомі як "придатні для захворювання або стану, що піддається лікуванню".

Кількість додаткового терапевтичного засобу, яка міститься в композиціях за даним винаходом, не може перевищувати кількість, яка звичайно може бути введена в композиції, що містить зазначений терапевтичний засіб як єдиний активний агент. Переважно, кількість додаткового терапевтичного засобу в композиціях, розкритих у даному винаході, варіює приблизно від 50 % до 100 % від кількості, яка звичайно міститься в композиції, що містить зазначений засіб як єдиний терапевтично активний агент.

Сполуки за даним винаходом або їх фармацевтично прийнятні композиції також можуть бути включені в композиції для покриття імплантованого медичного виробу, такого як протези, штучні клапани, судинні трансплантати, стенти і катетери. Відповідно, в іншому аспекті даний винахід включає композицію для покриття імплантованого виробу, включаючи сполуку за даним винаходом, описану загалом вище й у розділах і підрозділах цього документа, і носій, придатний для покриття зазначеного імплантованого виробу. У ще одному аспекті даний винахід включає імплантований виріб, покритий композицією, що містить сполуку за даним винаходом, описану загалом вище й у розділах і підрозділах цього документа, і носій, придатний для покриття зазначеного імплантованого виробу. Придатні покриття і загальне приготування забезпечених покриттям імплантованих виробів описані в патентах США №№ 6099562; 5886026 і 5304121. Покриття являють собою типові біосумісні полімерні речовини, такі як полімер гідрогелю, поліметилдисилоксан, полікапролактон, поліетиленгліколь, полімолочна кислота, етиленвінілацетат і їх суміші. Покриття можуть бути необов'язково додатково покриті придатним поверхневим покриттям із фторсилікону, полісахаридів, поліетиленгліколю, фосфоліпідів або їх сполучень для надання композиції характеристик регульованого вивільнення.

Інший аспект винаходу стосується модуляції активності ABC-переносника в біологічному зразку або пацієнті (наприклад, *in vitro* або *in vivo*), причому спосіб включає введення пацієнту сполуки формули I або композиції, що містить зазначену сполуку, або приведення з ним у контакт зазначеного біологічного зразка. Використовуваний у цьому документі термін "біологічний зразок" включає без обмеження культури клітин і їх екстракти; одержаний від ссавця матеріал біопсії або його екстракти; кров, слину, сечу, екскременти, сім'яну рідину, сльози або інші рідини організму або їх екстракти.

Модуляція активності ABC-переносника в біологічному зразку застосовна для цілого ряду цілей, які відомі фахівцю в даній галузі техніки. Приклади таких цілей включають без обмеження вивчення ABC-переносників у біологічних і патологічних процесах і порівняльну оцінку нових модуляторів ABC-переносників.

У ще одному варіанті здійснення, представлений спосіб модуляції активності аніонного каналу *in vitro* або *in vivo*, який включає стадію приведення в контакт зазначеного каналу зі сполукою формули (I, Ic, Id, II, IIa, IIb, IIe і IId). В інших переважних варіантах здійснення, аніонний канал являє собою канал-переносник іонів хлору.

Відповідно до альтернативного варіанта здійснення, даний винахід стосується способу збільшення числа функціональних ABC-переносників у мембрані клітини, який включає стадію приведення в контакт зазначеної клітини зі сполукою формули (I, Ic, Id, II, IIa, IIb, IIe і IId). Використовуваний у цьому документі термін "функціональний ABC-переносник" означає ABC-переносник, який здатний до транспортної активності. У переважних варіантах здійснення, зазначений функціональний ABC-переносник являє собою CFTR.

Відповідно до іншого переважного варіанта здійснення, активність ABC-переносника вимірюють шляхом вимірювання трансмембранного потенціалу. Як засіб для вимірювання трансмембранного потенціалу в біологічному зразку може бути задіяний будь-який зі способів, відомих у даній галузі техніки, таких як оптичний метод аналізу мембранного потенціалу або інші електрофізіологічні методи.

Оптичний метод аналізу мембранного потенціалу використовує потенціалочутливі FRET-датчики, описані Gonzalez і Tsien (див. Gonzalez J. E. and Tsien R. Y. (1995) "Voltage sensing by fluorescence resonance energy transfer in single cells" *Biophys J* 69(4): 1272-80, і Gonzalez J. E. and Tsien R. Y. (1997) "Improved indicators of cell membrane potential that use fluorescence resonance energy transfer" *Chem Biol* 4(4): 269-77), у сполученні з апаратурою для вимірювання змін флуоресценції, такою як пристрій для зчитування параметрів напруги/іонних зондів (VIPR) (див. Gonzalez J. E., K. Oades, et al. (1999) "Cell-based assays and instrumentation for screening ion-channel targets" *Drug Discov Today* 4(9): 431-439).

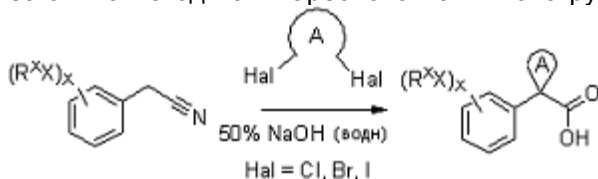
Зазначені потенціалочутливі методи аналізу основані на зміні флуоресцентного резонансного перенесення енергії (FRET) між мембранорозчинним потенціалочутливим барвником DiSBAC₂(3) і флуоресцентним фосфоліпідом CC2-DMPE, що зафіксований на зовнішній стороні плазматичної мембрани і виступає донором у процесі FRET. Зміни мембранного потенціалу (V_m) викликають перерозподіл негативно зарядженого DiSBAC₂(3) через плазматичну мембрану, і величина перенесення енергії з CC2-DMPE змінюється відповідно. Зміни емісії флуоресценції можуть відстежуватися за допомогою VIPR™ II, що являє собою комплексний маніпулятор для операцій з рідинами і флуоресцентним детектором, сконструйований для проведення клітинного скринінгу в 96- або 384-ямкових титраційних мікропланшетах.

В іншому аспекті даний винахід стосується набору для використання при вимірюванні активності ABC-переносника або його фрагмента в біологічному зразку *in vitro* або *in vivo*, який включає (i) композицію, що містить сполуку формули (I, Ic, Id, II, IIa, IIb, IIe і IId) або будь-який з вищевказаних варіантів здійснення; і (ii) інструкції для а) приведення в контакт композиції з біологічним зразком, і b) вимірювання активності зазначеного ABC-переносника або його фрагмента. В одному варіанті здійснення, набір додатково включає інструкції для а) приведення в контакт додаткової композиції з біологічним зразком; b) вимірювання активності зазначеного ABC-переносника або його фрагмента в присутності зазначеної додаткової сполуки, і c) порівняння активності ABC-переносника в присутності додаткової сполуки з питомим вмістом ABC-переносника в присутності композиції формули (I, Ic, Id, II, IIa, IIb, IIe і IId). У переважних варіантах здійснення, набір застосовують для вимірювання питомого вмісту CFTR.

Для більш повного розуміння винаходу, описаного в цьому документі, далі представлені наступні приклади. Варто розуміти, що зазначені приклади наведені лише з ілюстративною метою і ніяким чином не повинні витлумачуватися як такі, що обмежують даний винахід.

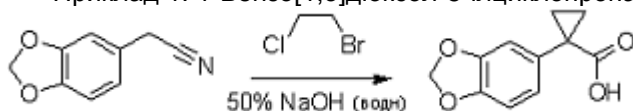
VI. Приготування і приклади

Загальна методика I: Карбоновокислий конструктивний блок



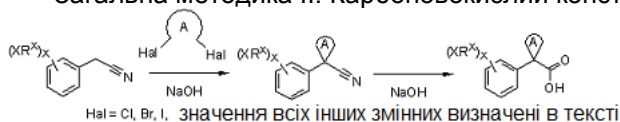
Бензилтриетиламонію хлорид (0,025 еквівалента) і придатну дигалогенову сполуку (2,5 еквівалента) додавали до заміщеного фенілацетонітрилу. Суміш нагрівали при 70 °С, а потім повільно додавали до суміші 50 % гідроксид натрію (10 еквівалентів). Реакційну суміш перемішували при 70 °С протягом 12-24 годин для гарантовано повного утворення циклоалкільного фрагмента, а потім нагрівали при 130 °С протягом 24-48 годин для гарантовано повного перетворення нітрилу до карбонової кислоти. Темно-коричневу/чорну реакційну суміш розбавляли водою й екстрагували дихлорметаном тричі для видалення побічних продуктів. Лужний водний розчин підкисляли додаванням концентрованої соляної кислоти до pH<1, і осад, що починав утворюватися при pH 4, фільтрували і двічі промивали 1М соляною кислотою. Тверду речовину розчиняли в дихлорметані і двічі екстрагували 1М соляною кислотою й однократно насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічний розчин сушили над сульфатом натрію й упарювали досуха з одержанням циклоалкілкарбонової кислоти. Величини виходу і чистоти звичайно перевищували 90 %.

Приклад 1: 1-Бензо[1,3]діоксол-5-ілциклопропанкарбонова кислота



Суміш 2-(бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)ацетонітрилу (5,10 г, 31,7 ммоль), 1-бром-2-хлоретану (9,00 мл, 109 ммоль) і бензилтриетиламонію хлориду (0,181 г, 0,795 ммоль) нагрівали при 70°C, а потім повільно додавали до суміші 50 % (мас./мас.) водний гідроксид натрію (26 мл). Реакційну суміш перемішували при 70 °С протягом 24 годин, а потім нагрівали при 130°C протягом 48 годин. Темно-коричневу реакційну суміш розбавляли водою (400 мл) і однократно екстрагували рівним об'ємом етилацетату й однократно рівним об'ємом дихлорметану. Лужний водний розчин підкисляли додаванням концентрованої соляної кислоти до pH<1, осад фільтрували і промивали 1М соляною кислотою. Тверду речовину розчиняли в дихлорметані (400 мл) і двічі екстрагували рівними об'ємами 1М соляної кислоти й однократно насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічний розчин сушили над сульфатом натрію й упарювали досуха з одержанням білої/не зовсім білої твердої речовини (5,23 г, 80 %). МС (ІЕР): *m/z* розраховано 206,1, виявлено 207,1 (*M*+1)⁺. Час утримання 2,37 хвилини. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 1,07-1,11 (м, 2H), 1,38-1,42 (м, 2H), 5,98 (с, 2H), 6,79 (м, 2H), 6,88 (м, 1H), 12,26 (с, 1H).

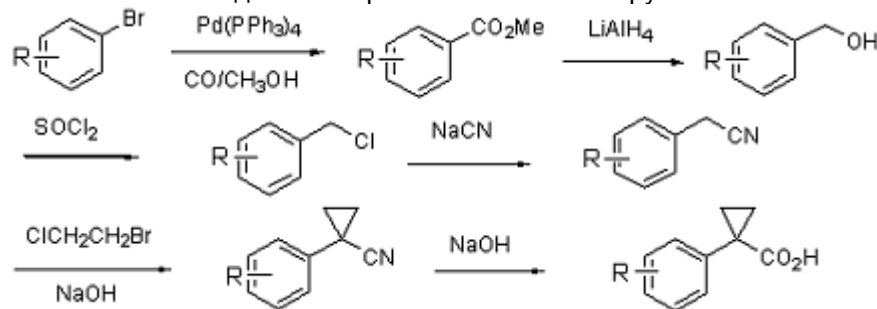
Загальна методика II: Карбоновокислий конструктивний блок



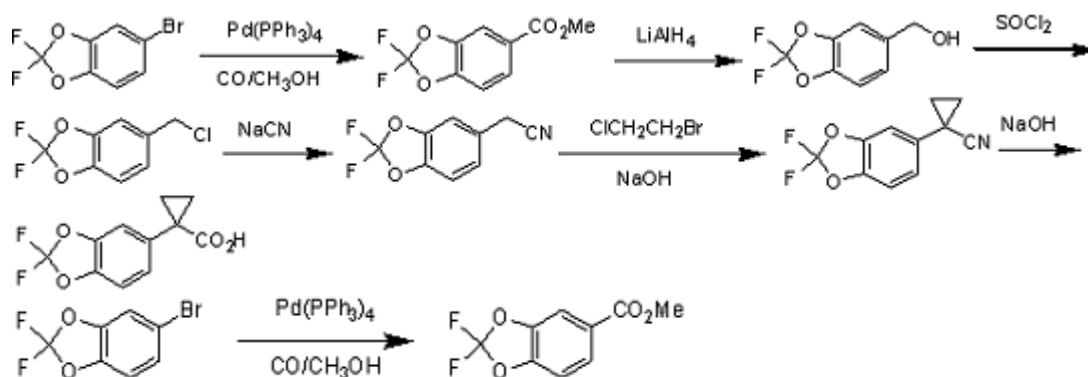
Гідроксид натрію (50 % водний розчин, 7,4 еквівалента) повільно додавали до суміші придатного ацетонітрилу, бензилтриетиламонію хлориду (1,1 еквівалента) і придатної дигалогенової сполуки (2,3 еквівалента) при 70 °С. Суміш перемішували протягом ночі при 70 °С, реакційну суміш розбавляли водою (30 мл) і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію й упарювали досуха з одержанням неочищеного циклопропанкарбонітрилу, який використовували безпосередньо на наступній стадії.

Неочищений циклопропанкарбонітрил нагрівали зі зворотним холодильником у 10 % водному гідроксиді натрію (7,4 еквівалента) протягом 2,5 годин. Охолоджену реакційну суміш промивали ефіром (100 мл) і водну фазу підкисляли до pH 2 додаванням 2М соляної кислоти. Тверду речовину, що випала в осад, фільтрували з одержанням циклопропанкарбонової кислоти у вигляді білої твердої речовини.

Загальна методика III: Карбоновокислий конструктивний блок

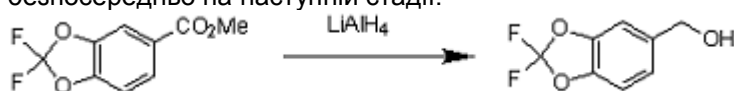


Приклад 2: 1-(2,2-Дифторбензо[1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбонова кислота



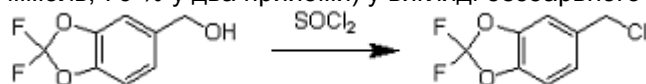
Складний метиловий ефір 2,2-дифторбензо[1,3]діоксол-5-карбонової кислоти

- 5 Розчин 5-бром-2,2-дифторбензо[1,3]діоксолу (11,8 г, 50,0 ммоль) і тетраakis(трифенілфосфін)паладію(0) [Pd(PPh₃)₄, 5,78 г, 5,00 ммоль] у метанолі (20 мл), що містить ацетонітрил (30 мл) і триетиламін (10 мл), перемішували в атмосфері окису вуглецю (55 фунт./кв.дюйм) при 75 °С (температура масляної бані) протягом 15 годин. Охолоджену реакційну суміш фільтрували, і упарювали фільтрат досуха. Залишок очищали по методу колонкової хроматографії на силікагелі з одержанням неочищеного складного метилового ефіру 2,2-дифторбензо[1,3]діоксол-5-карбонової кислоти (11,5 г), який використовували безпосередньо на наступній стадії.



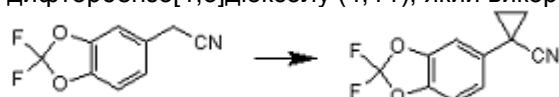
(2,2-Дифторбензо[1,3]діоксол-5-іл)метанол

- 15 Неочищений складний метиловий ефір 2,2-дифторбензо[1,3]діоксол-5-карбонової кислоти (11,5 г), розчинений у 20 мл безводного тетрагідрофурану (THF), повільно додавали до суспензії алюмогідриду літію (4,10 г, 106 ммоль) у безводному THF (100 мл) при 0 °С. Потім суміш нагрівали до кімнатної температури. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1 години, реакційну суміш охолоджували до 0 °С і обробляли водою (4,1 г), а потім гідроксидом натрію (10 % водний розчин, 4,1 мл). Одержану суспензію фільтрували і промивали
- 20 THF. Об'єднаний фільтрат упарювали досуха, і очищали залишок по методу колонкової хроматографії на силікагелі з одержанням (2,2-дифторбензо[1,3]діоксол-5-іл)метанолу (7,2 г, 38 ммоль, 76 % у два прийоми) у вигляді безбарвного масла.



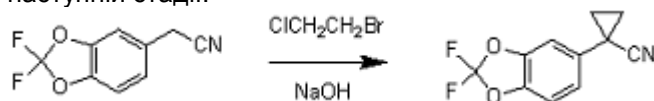
5-Хлорметил-2,2-дифторбензо[1,3]діоксол

- 25 Тіонілхлорид (45 г, 38 ммоль) повільно додавали до розчину (2,2-дифторбензо[1,3]діоксол-5-іл)метанолу (7,2 г, 38 ммоль) у дихлорметані (200 мл) при 0 °С. Одержану суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, а потім упарювали досуха. Залишок розподіляли між насиченим водним розчином бікарбонату натрію (100 мл) і дихлорметаном (100 мл). Об'єднаний водний шар екстрагували дихлорметаном (150 мл), органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували й упарювали досуха з одержанням неочищеного 5-хлорметил-2,2-дифторбензо[1,3]діоксолу (4,4 г), який використовували безпосередньо на наступній стадії.



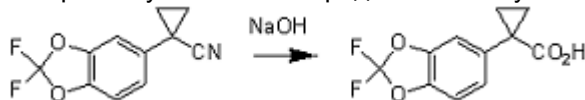
(2,2-Дифторбензо[1,3]діоксол-5-іл)ацетонітрил

- 35 Суміш неочищеного 5-хлорметил-2,2-дифторбензо[1,3]діоксолу (4,4 г) і ціаніду натрію (1,36 г, 27,8 ммоль) у диметилсульфоксиді (50 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш вливали на лід і екстрагували етилацетатом (300 мл). Органічний шар сушили над сульфатом натрію й упарювали досуха з одержанням неочищеного (2,2-дифторбензо[1,3]діоксол-5-іл)ацетонітрилу (3,3 г), який використовували безпосередньо на наступній стадії.



1-(2,2-Дифторбензо[1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбонітрил

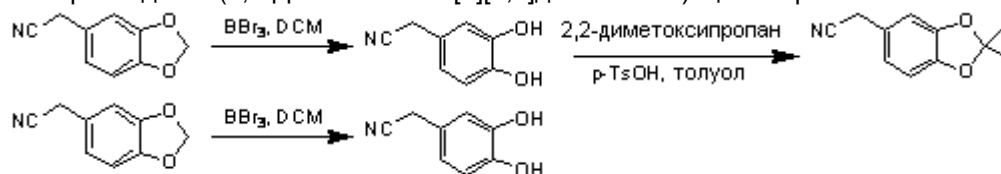
Гідроксид натрію (50 % водний розчин, 10 мл) повільно додавали до суміші неочищеного (2,2-дифторбензо[1,3]діоксол-5-іл)ацетонітрилу, бензилтриетиламонію хлориду (3,00 г, 15,3 ммоль) і 1-бром-2-хлоретану (4,9 г, 38 ммоль) при 70 °С. Суміш перемішували протягом ночі при 70 °С, після чого реакційну суміш розбавляли водою (30 мл) і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію й упарювали досуха з одержанням неочищеного 1-(2,2-дифторбензо[1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбонітрилу, який використовували безпосередньо на наступній стадії.



1-(2,2-Дифторбензо[1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбонова кислота

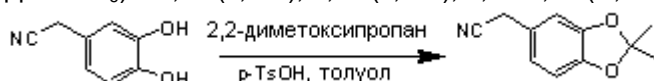
1-(2,2-Дифторбензо[1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбонітрил (неочищений, з останньої стадії) нагрівали зі зворотним холодильником у 10 % водному гідроксиді натрію (50 мл) протягом 2,5 годин. Охолоджену реакційну суміш промивали ефіром (100 мл), і підкисляли водну фазу до pH 2 додаванням 2М соляної кислоти. Тверду речовину, що випала в осад, фільтрували з одержанням 1-(2,2-дифторбензо[1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбонової кислоти у вигляді білої твердої речовини (0,15 г, 1,6 % у 4 прийоми). МС (ІЕР): m/z розраховано 242,04, виявлено 241,58 (M+1)⁺. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 7,14-7,04 (м, 2H), 6,98-6,96 (м, 1H), 1,74-1,64 (м, 2H), 1,26-1,08 (м, 2H).

Приклад 3: 2-(2,2-Диметилбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)ацетонітрил



(3,4-Дигідроксифеніл)ацетонітрил

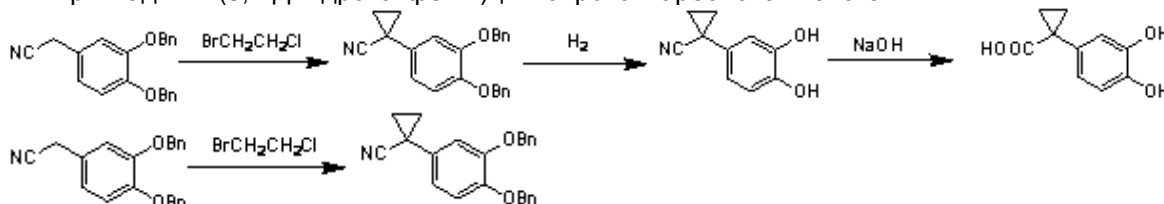
До розчину бензо[1,3]діоксол-5-іацетонітрилу (0,50 г, 3,1 ммоль) у CH_2Cl_2 (15 мл) при -78°C в атмосфері N_2 по краплях додавали VBr_3 (0,78 г, 3,1 ммоль). Суміш повільно нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом ночі. Додавали H_2O (10 мл) для гасіння реакційної суміші і розділяли CH_2Cl_2 -шар. Водну фазу екстрагували CH_2Cl_2 (2×7 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 і очищали по методу колонкової хроматографії на силікагелі (петролейний ефір/етилацетат 5/1) з одержанням (3,4-дигідроксифеніл)ацетонітрилу (0,25 г, 54 %) у вигляді білої твердої речовини. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,07 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 6,68-6,70 (м, 2H), 6,55 (дд, $J=8,0, 2,0$ Гц, 1H), 3,32 (с, 2H).



2-(2,2-Диметилбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)ацетонітрил

До розчину (3,4-дигідроксифеніл)ацетонітрилу (0,20 г, 1,3 ммоль) у толуолі (4 мл) додавали 2,2-диметоксипропан (0,28 г, 2,6 ммоль) і TsOH (0,010 г, 0,065 ммоль). Суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Реакційну суміш упарювали для видалення розчинника, і розчиняли залишок у етилацетаті. Органічний шар промивали розчином NaHCO₃, H₂O, сольовим розчином і сушили над Na₂SO₄. Розчинник випарювали в умовах зниженого тиску з одержанням залишку, який очищали по методу колонкової хроматографії на силікагелі (петролейний ефір/етилацетат 10/1) з одержанням 2-(2,2-диметилбензо[d][1,3]-діоксол-5-іл)ацетонітрилу (40 мг, 20 %). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,68-6,71 (м, 3H), 3,64 (с, 2H), 1,67 (с, 6H).

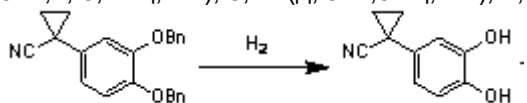
Приклад 4: 1-(3,4-Дигідроксифеніл)циклопропанкарбонова кислота



1-(3,4-Біс-бензилоксифеніл)циклопропанкарбонітрил

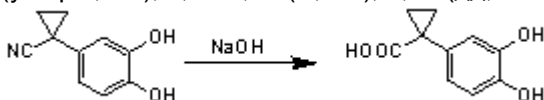
До суміші (n-C₄H₉)₄NBr (0,50 г, 1,5 ммоль), толуолу (7 мл) і (3,4-бісбензилоксифеніл)ацетонітрилу (14 г, 42 ммоль) у NaOH (50 г) і H₂O (50 мл) додавали BrCH₂CH₂Cl (30 г, 0,21 моль). Реакційну суміш перемішували при 50 °С протягом 5 год., після

чого охолоджували до кімнатної температури. Додавали толуол (30 мл), органічний шар розділяли і промивали H_2O , сольовим розчином, сушили над безводним $MgSO_4$ і концентрували. Залишок очищали на колонці із силікагелем (петролейний ефір/етилацетат 10/1) з одержанням 1-(3,4-бісбензилоксифеніл)циклопропанкарбонітрилу (10 г, 66 %). 1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO$) δ 7,46-7,30 (м, 10 H), 7,03 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,94 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,89 (дд, $J=2,4, 8,4$ Гц, 1H), 5,12 (д, $J=7,5$ Гц, 4H), 1,66-1,62 (м, 2H), 1,42-1,37 (м, 2H).



1-(3,4-Дигідроксифеніл)циклопропанкарбонітрил

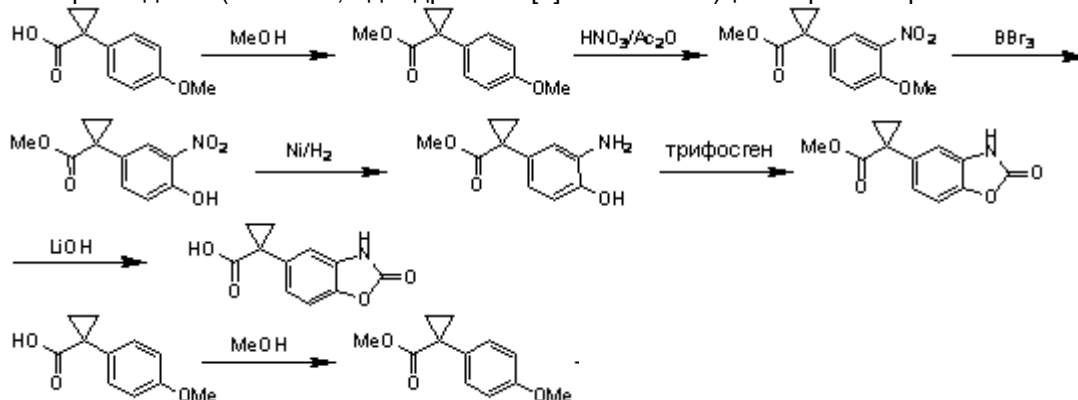
До розчину 1-(3,4-бісбензилоксифеніл)циклопропанкарбонітрилу (10 г, 28 ммоль) у $MeOH$ (50 мл) в атмосфері азоту додавали Pd/C (0,5 г). Суміш перемішували в атмосфері водню (1 атм.) при кімнатній температурі протягом 4 год. Каталізатор відфільтровували через шар целіту і фільтрат упарювали в умовах вакууму з одержанням 1-(3,4-дигідроксифеніл)циклопропанкарбонітрилу (4,5 г, 92 %). 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO$) δ 9,06 (ушир.с, 2H), 6,67-6,71 (м, 2H), 6,54 (дд, $J=2,4, 8,4$ Гц, 1H), 1,60-1,57 (м, 2H), 1,30-1,27 (м, 2H).



1-(3,4-Дигідроксифеніл)циклопропанкарбонова кислота

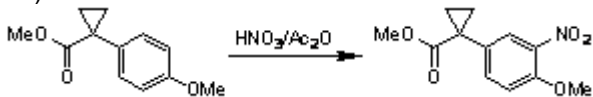
До розчину $NaOH$ (20 г, 0,50 моль) у H_2O (20 мл) додавали 1-(3,4-дигідроксифеніл)циклопропанкарбонітрил (4,4 г, 25 ммоль). Суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 3 год., після чого охолоджували до кімнатної температури. Суміш нейтралізували додаванням HCl (0,5н) до pH 3-4 і екстрагували етилацетатом (3×20 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою, сольовим розчином, сушили над безводним $MgSO_4$ і концентрували в умовах вакууму з одержанням 1-(3,4-дигідроксифеніл)циклопропанкарбонової кислоти (неочищений продукт, 4,5 г). З 900 мг неочищеного продукту по методу препаративної ВЕРХ одержували 500 мг чистої 1-(3,4-дигідроксифеніл)циклопропанкарбонової кислоти. 1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO$) δ 12,09 (ушир.с, 1H), 8,75 (ушир.с, 2H), 6,50-6,67 (м, 3H), 1,35-1,31 (м, 2H), 1,01-0,97 (м, 2H).

Приклад 5: 1-(2-Оксо-2,3-дигідробензо[d]оксазол-5-іл)циклопропанкарбонова кислота



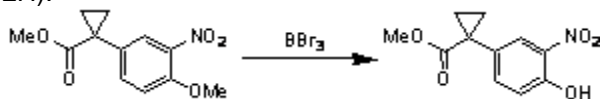
1-(4-Метоксифеніл)циклопропанкарбонової кислоти складний метиловий ефір

До розчину 1-(4-метоксифеніл)циклопропанкарбонової кислоти (50 г, 0,26 моль) у $MeOH$ (500 мл) при кімнатній температурі додавали моногідрат толуол-4-сульфонової кислоти (2,5 г, 13 ммоль). Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 20 годин. Шляхом випарювання видаляли $MeOH$ в умовах вакууму і додавали $EtOAc$ (200 мл). Органічний шар промивали нас. водн. $NaHCO_3$ (100 мл) і сольовим розчином, сушили над безводним Na_2SO_4 і упарювали в умовах вакууму з одержанням складного метилового ефіру 1-(4-метоксифеніл)циклопропанкарбонової кислоти (53 г, 99 %). 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,25-7,27 (м, 2H), 6,85 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,62 (с, 3H), 1,58 (кв, $J=3,6$ Гц, 2H), 1,15 (кв, $J=3,6$ Гц, 2H).



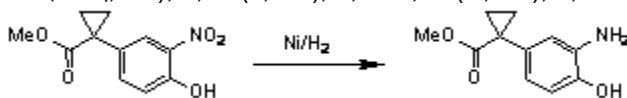
Складний метиловий ефір 1-(4-метокси-3-нітрофеніл)-циклопропанкарбонової кислоти

До розчину складного метилового ефіру 1-(4-метоксифеніл)-циклопропанкарбонової кислоти (30,0 г, 146 ммоль) у Ac_2O (300 мл) при 0 °С додавали розчин HNO_3 (14,1 г, 146 ммоль, 65 %) у AcOH (75 мл). Реакційну суміш перемішували при 0~5 °С протягом 3 год., після чого при 0 °С по краплях додавали водн. HCl (20 %). Одержану суміш екстрагували EtOAc (3×200 мл). Органічний шар промивали нас. водн. NaHCO_3 , потім сольовим розчином, сушили над безводним Na_2SO_4 і упарювали в умовах вакууму з одержанням складного метилового ефіру 1-(4-метокси-3-нітрофеніл)циклопропанкарбонової кислоти (36,0 г, 98 %), який використовували безпосередньо на наступній стадії. ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,84 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,54 (дд, $J=2,1, 8,7$ Гц, 1H), 7,05 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 3,97 (с, 3H), 3,65 (с, 3H), 1,68-1,64 (м, 2H), 1,22-1,18 (м, 2H).



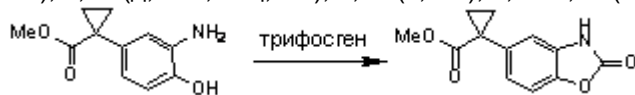
Складний метиловий ефір 1-(4-гідрокси-3-нітрофеніл)-циклопропанкарбонової кислоти

До розчину складного метилового ефіру 1-(4-метокси-3-нітрофеніл)-циклопропанкарбонової кислоти (10,0 г, 39,8 ммоль) у CH_2Cl_2 (100 мл) при -70 °С додавали BBr_3 (12,0 г, 47,8 ммоль). Суміш перемішували при -70 °С протягом 1 години, а потім залишали нагріватися до -30 °С і перемішували при цій температурі протягом 3 годин. При -20 °С по краплях додавали воду (50 мл), і одержану суміш залишали нагріватися до кімнатної температури, після чого екстрагували її EtOAc (3×200 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na_2SO_4 і упарювали в умовах вакууму з одержанням неочищеного продукту, який очищали по методу колонкової хроматографії на силікагелі (петролейний ефір/етилацетат 15/1) з одержанням складного метилового ефіру 1-(4-гідрокси-3-нітрофеніл)циклопропанкарбонової кислоти (8,3 г, 78 %). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,5 (с, 1H), 8,05 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,59 (дд, $J=2,0, 8,8$ Гц, 1H), 7,11 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 3,64 (с, 3H), 1,68-1,64 (м, 2H), 1,20-1,15 (м, 2H).



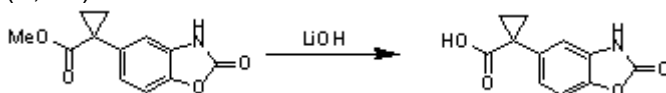
Складний метиловий ефір 1-(3-аміно-4-гідроксифеніл)-циклопропанкарбонової кислоти

До розчину складного метилового ефіру 1-(4-гідрокси-3-нітрофеніл)циклопропанкарбонової кислоти (8,3 г, 35 ммоль) у MeOH (100 мл) в атмосфері азоту додавали нікель Ренея (0,8 г). Суміш перемішували в атмосфері водню (1 атм.) при 35 °С протягом 8 годин. Каталізатор відфільтровували через шар целіту, і упарювали фільтрат в умовах вакууму з одержанням неочищеного продукту, який очищали по методу колонкової хроматографії на силікагелі (петролейний ефір/етилацетат 1/1) з одержанням складного метилового ефіру 1-(3-аміно-4-гідроксифеніл)циклопропанкарбонової кислоти (5,3 г, 74 %). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,77 (с, 1H), 6,64 (д, $J=2,0$ Гц, 2H), 3,64 (с, 3H), 1,55-1,52 (м, 2H), 1,15-1,12 (м, 2H).



Складний метиловий ефір 1-(2-оксо-2,3-дигідробензooксазол-5-іл)циклопропанкарбонової кислоти

До розчину складного метилового ефіру 1-(3-аміно-4-гідроксифеніл)-циклопропанкарбонової кислоти (2,0 г, 9,6 ммоль) у THF (40 мл) при кімнатній температурі додавали трифосген (4,2 г, 14 ммоль). Суміш перемішували протягом 20 хвилин при цій температурі, після чого при 0 °С по краплях додавали воду (20 мл). Одержану суміш екстрагували EtOAc (3×100 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na_2SO_4 і упарювали в умовах вакууму з одержанням складного метилового ефіру 1-(2-оксо-2,3-дигідробензooксазол-5-іл)циклопропанкарбонової кислоти (2,0 г, 91 %), який використовували безпосередньо на наступній стадії. ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,66 (с, 1H), 7,13-7,12 (м, 2H), 7,07 (с, 1H), 3,66 (с, 3H), 1,68-1,65 (м, 2H), 1,24-1,20 (м, 2H).

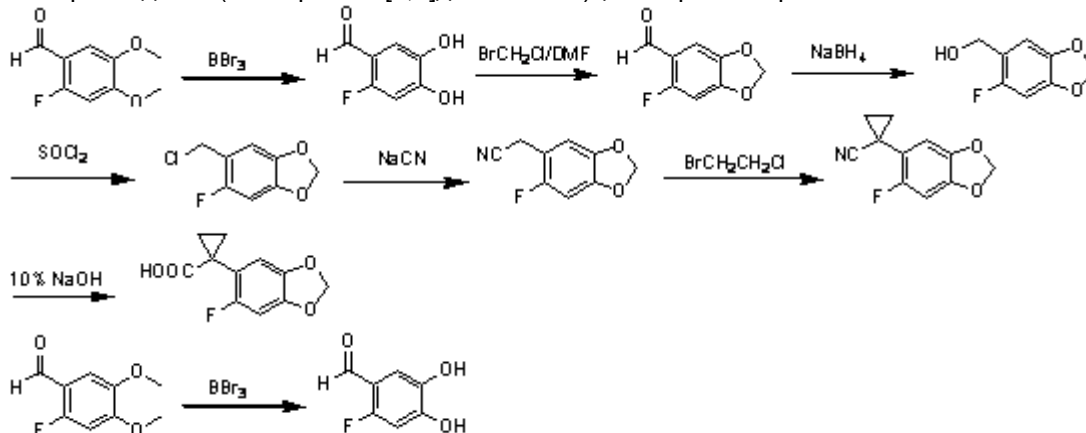


1-(2-Оксо-2,3-дигідробензо[d]оксазол-5-іл)циклопропанкарбонова кислота

До розчину складного метилового ефіру 1-(2-оксо-2,3-дигідробензooксазол-5-іл)циклопропанкарбонової кислоти (1,9 г, 8,1 ммоль) у MeOH (20 мл) і воді (2 мл) при кімнатній температурі порціями додавали $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1,7 г, 41 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 20 годин при 50 °С. Шляхом випарювання в умовах вакууму видаляли MeOH , після

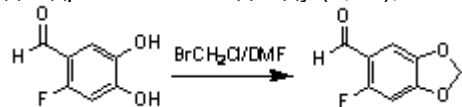
чого додавали воду (100 мл) і EtOAc (50 мл). Водний шар розділяли, підкисляли додаванням HCl (3M) і екстрагували EtOAc (3×100 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na₂SO₄ і упарювали в умовах вакууму з одержанням 1-(2-оксо-2,3-дигідробензо[d]оксазол-5-іл)циклопропанкарбонової кислоти (1,5 г, 84 %). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 12,32 (ушир.с, 1H), 11,59 (ушир.с, 1H), 7,16 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,00 (д, J=8,0 Гц, 1H), 1,44-1,41 (м, 2H), 1,13-1,10 (м, 2H). MS (IEP): m/e 218,1 (M+H⁺).

Приклад 6: 1-(6-Фторбензо[1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбонової кислота



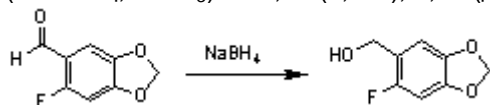
2-Фтор-4,5-дигідроксибензальдегід

До перемішаної суспензії 2-фтор-4,5-диметоксибензальдегіду (3,00 г, 16,3 ммоль) у дихлорметані (100 мл) при -78 °С в атмосфері азоту по краплях додавали BBr₃ (12,2 мл, 130 ммоль). Після додавання суміш нагрівали до -30 °С і перемішували при цій температурі протягом 5 год. Реакційну суміш вливали у воду з льодом, тверду речовину, що випала в осад, збирали шляхом фільтрації і промивали дихлорметаном з одержанням 2-фтор-4,5-дигідроксибензальдегіду (8,0 г), який використовували безпосередньо на наступній стадії.



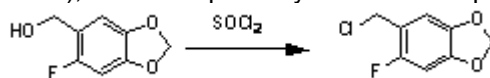
6-Фторбензо[1,3]діоксол-5-карбальдегід

До перемішаного розчину 2-фтор-4,5-дигідроксибензальдегіду (8,0 г) і BrCH₂CH₂Br (24,8 г, 190 ммоль) у безводному DMF (50 мл) порціями додавали Cs₂CO₃ (62,0 г, 190 ммоль). Одержану суміш перемішували при 60 °С протягом ночі, а потім вливали у воду. Суміш екстрагували EtOAc (3×200 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (200 мл), сушили над Na₂SO₄ і упарювали в умовах вакууму з одержанням неочищеного продукту, який очищали по методу колонкової хроматографії на силікагелі (5-20 % етилацетат/петролейний ефір) з одержанням 6-фторбензо[1,3]діоксол-5-карбальдегіду (700 мг, вихід у 2 прийоми: 24 %). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,19 (с, 1H), 7,23 (д, J=5,6, 1H), 6,63 (д, J=9,6, 1H), 6,08 (с, 2H).



(6-Фторбензо[1,3]діоксол-5-іл)метанол

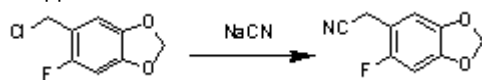
До перемішаного розчину 6-фторбензо[1,3]діоксол-5-карбальдегіду (700 мг, 4,2 ммоль) у MeOH (50 мл) при 0 °С порціями додавали NaBH₄ (320 мг, 8,4 ммоль). Суміш перемішували при цій температурі протягом 30 хв., а потім концентрували в умовах вакууму з одержанням залишку. Залишок розчиняли в EtOAc, органічний шар промивали водою, сушили над Na₂SO₄ і концентрували в умовах вакууму з одержанням (6-фторбензо[1,3]діоксол-5-іл)метанолу (650 мг, 92 %), який використовували безпосередньо на наступній стадії.



5-Хлорметил-6-фторбензо[1,3]діоксол

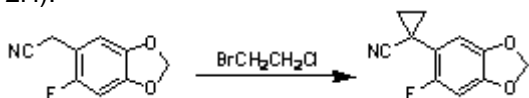
(6-Фторбензо[1,3]діоксол-5-іл)метанол (650 мг, 3,8 ммоль) при 0 °С порціями додавали до SOCl₂ (20 мл). Суміш нагрівали до кімнатної температури протягом 1 год., а потім нагрівали зі зворотним холодильником протягом 1 год. Надлишок SOCl₂ упарювали в умовах зниженого тиску з одержанням неочищеного продукту, який підлужували до pH~7 додаванням нас. розчину NaHCO₃. Водну фазу екстрагували EtOAc (3×50 мл). Об'єднані органічні шари сушили

над Na_2SO_4 і упарювали в умовах зниженого тиску з одержанням 5-хлорметил-6-фторбензо[1,3]діоксолу (640 мг, 90 %), який використовували безпосередньо на наступній стадії.



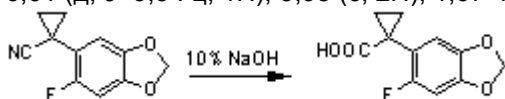
5 (6-Фторбензо[1,3]діоксол-5-іл)ацетонітрил

Суміш 5-хлорметил-6-фторбензо[1,3]діоксолу (640 мг, 3,4 ммоль) і NaCN (340 мг, 6,8 ммоль) у ДМСО (20 мл) перемішували при 30 °С протягом 1 год., а потім вливали у воду. Суміш екстрагували EtOAc (3×50 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (50 мл) і сольовим розчином (50 мл), сушили над Na_2SO_4 і упарювали в умовах зниженого тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали по методу колонкової хроматографії на силікагелі (5-10 % етилацетат/петролейний ефір) з одержанням (6-фторбензо[1,3]діоксол-5-іл)ацетонітрилу (530 мг, 70 %). ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 6,82 (д, $J=4,8$, 1H), 6,62 (д, $J=5,4$, 1H), 5,99 (с, 2H), 3,65 (с, 2H).



15 1-(6-Фторбензо[1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбонітрил

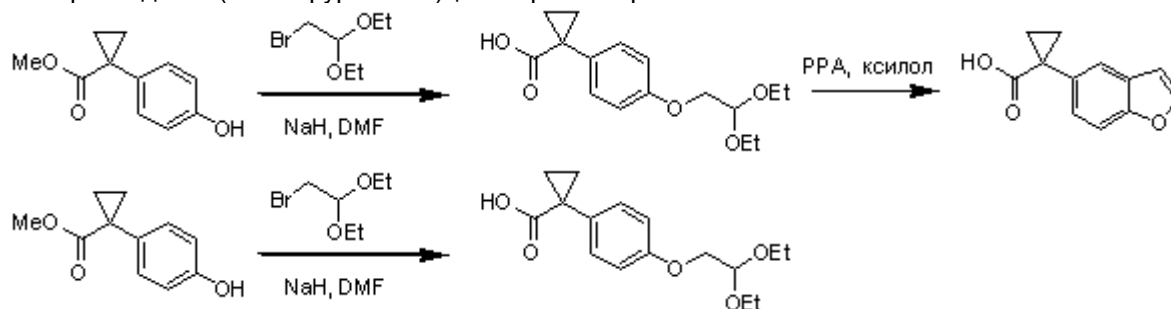
У колбу завантажували воду (10 мл), а потім швидко додавали NaOH (10 г, 0,25 моль) трьома порціями протягом 5 хв. Суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури. Потім у колбу завантажували толуол (6 мл), тетрабутиламонію бромід (50 мг, 0,12 ммоль), (6-фторбензо[1,3]діоксол-5-іл)ацетонітрил (600 мг, 3,4 ммоль) і 1-бром-2-хлоретан (1,7 г, 12 ммоль). Суміш енергійно перемішували при 50 °С протягом ночі. В охолоджену колбу додатково завантажували толуол (20 мл). Органічний шар розділяли і промивали водою (30 мл) і сольовим розчином (30 мл). Органічний шар видаляли в умовах вакууму з одержанням неочищеного продукту, який очищали по методу колонкової хроматографії на силікагелі (5-10 % етилацетат/петролейний ефір) з одержанням 1-(6-фторбензо[1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбонітрилу (400 мг, 60 %). ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 6,73 (д, $J=3,0$ Гц, 1H), 6,61 (д, $J=9,3$ Гц, 1H), 5,98 (с, 2H), 1,67-1,62 (м, 2H), 1,31-1,27 (м, 2H).



1-(6-Фторбензо[1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбонова кислота

Суміш 1-(6-фторбензо[1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбонітрилу (400 мг, 0,196 ммоль) і 10 % NaOH (10 мл) перемішували при 100 °С протягом ночі. Після охолодження реакційної суміші додавали 5 % HCl доти, поки рН не досягне <5, а потім у реакційну суміш додавали EtOAc (30 мл). Шари розділяли, і упарювали об'єднані органічні шари в умовах вакууму з одержанням 1-(6-фторбензо[1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбонової кислоти (330 мг, 76 %). ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,2 (с, 1H), 6,87-6,85 (м, 2H), 6,00 (с, 1H), 1,42-1,40 (м, 2H), 1,14-1,07 (м, 2H).

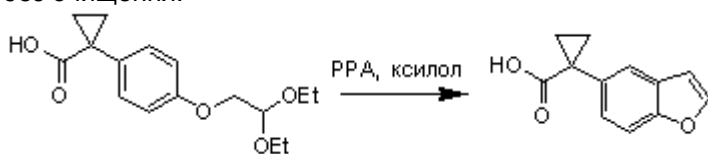
Приклад 7: 1-(Бензофуран-5-іл)циклопропанкарбонова кислота



1-[4-(2,2-Діетоксіетокси)феніл]циклопропанкарбонова кислота

До перемішаного розчину складного метилового ефіру 1-(4-гідроксифеніл)циклопропанкарбонової кислоти (15,0 г, 84,3 ммоль) у DMF (50 мл) при 0 °С додавали гідрид натрію (6,7 г, 170 ммоль, 60 % у мінеральному маслі). Після припинення виділення водню, у реакційну суміш по краплях додавали 2-бром-1,1-діетоксіетан (16,5 г, 84,3 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 160 °С протягом 15 годин. Реакційну суміш вливали на лід (100 г) і екстрагували CH_2Cl_2 . Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 . Розчинник випарювали в умовах вакууму з одержанням 1-[4-(2,2-діетоксіетокси)феніл]-

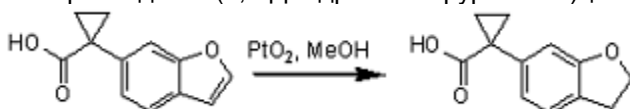
циклопропанкарбонової кислоти (10 г), яку використовували безпосередньо на наступній стадії без очищення.



1-Бензофуран-5-ілциклопропанкарбонова кислота

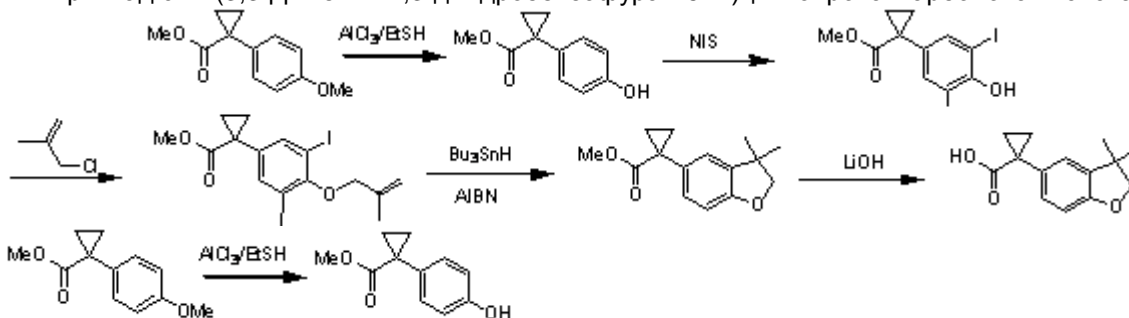
До суспензії 1-[4-(2,2-діетоксіетокси)феніл]циклопропанкарбонової кислоти (20 г, ~65 ммоль) у ксилолі (100 мл) при кімнатній температурі додавали РРА (22,2 г, 64,9 ммоль). Суміш нагрівали зі зворотним холодильником (140 °С) протягом 1 години, після чого її охолоджували до кімнатної температури і декантували з РРА. Розчинник випарювали в умовах вакууму з одержанням неочищеного продукту, який очищали по методу препаративної ВЕРХ з одержанням 1-(бензофуран-5-іл)циклопропанкарбонової кислоти (1,5 г, 5 %). ¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,25 (ушир.с, 1H), 7,95 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,56 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,47 (д, J=11,6 Гц, 1H), 7,25 (дд, J=2,4, 11,2 Гц, 1H), 6,89 (д, J=1,6 Гц, 1H), 1,47-1,44 (м, 2H), 1,17-1,14 (м, 2H).

Приклад 8: 1-(2,3-Дигідробензофуран-6-іл)циклопропанкарбонова кислота



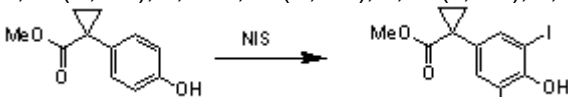
До розчину 1-(бензофуран-6-іл)циклопропанкарбонової кислоти (370 мг, 1,8 ммоль) у MeOH (50 мл) при кімнатній температурі додавали PtO₂ (75 мг, 20 %). Реакційну суміш перемішували в атмосфері водню (1 атм.) при 20 °С протягом 3 діб. Реакційну суміш фільтрували, і випарювали розчинник в умовах вакууму з одержанням неочищеного продукту, який очищали по методу препаративної ВЕРХ з одержанням 1-(2,3-дигідробензофуран-6-іл)циклопропанкарбонової кислоти (155 мг, 42 %). ¹Н-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 7,13 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,83 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,74 (с, 1H), 4,55 (т, J=8,7 Гц, 2H), 3,18 (т, J=8,7 Гц, 2H), 1,56-1,53 (м, 2H), 1,19-1,15 (м, 2H).

Приклад 9: 1-(3,3-Диметил-2,3-дигідробензофуран-5-іл)циклопропанкарбонова кислота



Складний метиловий ефір 1-(4-гідроксифеніл)циклопропанкарбонової кислоти

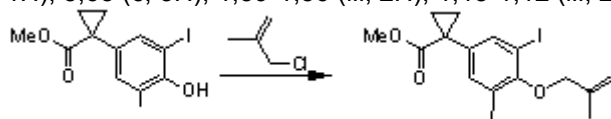
До розчину метил-1-(4-метоксифеніл)циклопропанкарбоксилату (10,0 г, 48,5 ммоль) у дихлорметані (80 мл) при охолодженні на бані з льодом додавали EtSH (16 мл). Суміш перемішували при 0 °С протягом 20 хв., після чого при 0 °С повільно додавали AlCl₃ (19,5 г, 0,15 ммоль). Суміш перемішували при 0 °С протягом 30 хв. Реакційну суміш вливали у воду з льодом, органічний шар розділяли, і екстрагували водну фазу дихлорметаном (3×50 мл). Об'єднані органічні шари промивали H₂O, сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄ і упарювали в умовах вакууму з одержанням складного метилового ефіру 1-(4-гідроксифеніл)циклопропанкарбонової кислоти (8,9 г, 95 %). ¹Н-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,20-7,17 (м, 2H), 6,75-6,72 (м, 2H), 5,56 (с, 1H), 3,63 (с, 3H), 1,60-1,57 (м, 2H), 1,17-1,15 (м, 2H).



Складний метиловий ефір 1-(4-гідрокси-3,5-дйодофеніл)циклопропанкарбонової кислоти

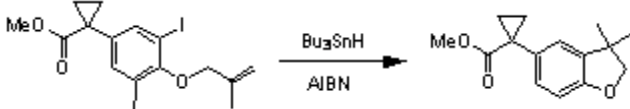
До розчину складного метилового ефіру 1-(4-гідроксифеніл)-циклопропанкарбонової кислоти (8,9 г, 46 ммоль) у CH₃CN (80 мл) додавали NIS (15,6 г, 69 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували, і очищали залишок по методу колонкової хроматографії на силікагелі (петролейний ефір/етилацетат 10/1) з одержанням складного метилового ефіру 1-(4-гідрокси-3,5-дйодофеніл)-

циклопропанкарбонової кислоти (3,5 г, 18 %). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,65 (с, 2H), 5,71 (с, 1H), 3,63 (с, 3H), 1,59-1,56 (м, 2H), 1,15-1,12 (м, 2H).



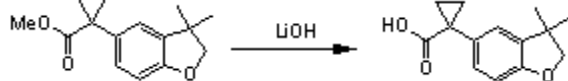
Складний метиловий ефір 1-[3,5-дйодо-4-(2-метилалілокси)феніл]циклопропанкарбонової кислоти

Суміш складного метилового ефіру 1-(4-гідрокси-3,5-дйодофеніл)циклопропанкарбонової кислоти (3,2 г, 7,2 ммоль), 3-хлор-2-метилпропену (1,0 г, 11 ммоль), K_2CO_3 (1,2 г, 8,6 ммоль), NaI (0,1 г, 0,7 ммоль) в ацетоні (20 мл) перемішували при 20 °C протягом ночі. Тверду речовину відфільтровували, і концентрували фільтрат в умовах вакууму з одержанням складного метилового ефіру 1-[3,5-дйодо-4-(2-метилалілокси)феніл]циклопропанкарбонової кислоти (3,5 г, 97 %). ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,75 (с, 2H), 5,26 (с, 1H), 5,06 (с, 1H), 4,38 (с, 2H), 3,65 (с, 3H), 1,98 (с, 3H), 1,62-1,58 (м, 2H), 1,18-1,15 (м, 2H).



Складний метиловий ефір 1-(3,3-диметил-2,3-дигідробензофуран-5-іл)циклопропанкарбонової кислоти

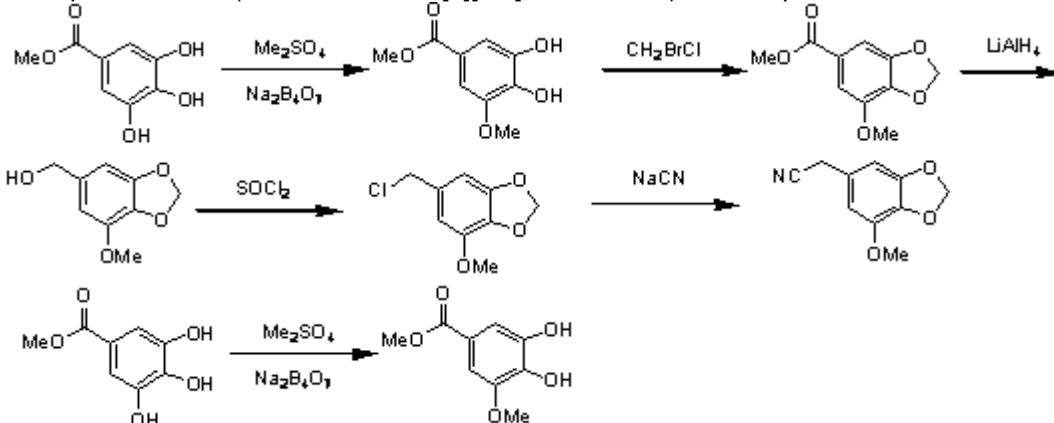
До розчину складного метилового ефіру 1-[3,5-дйодо-4-(2-метилалілокси)феніл]циклопропанкарбонової кислоти (3,5 г, 7,0 ммоль) у толуолі (15 мл) додавали Bu_3SnH (2,4 г, 8,4 ммоль) і AIBN (0,1 г, 0,7 ммоль). Суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Реакційну суміш концентрували в умовах вакууму, і очищали залишок по методу колонкової хроматографії на силікагелі (петролейний ефір/етилацетат 20/1) з одержанням складного метилового ефіру 1-(3,3-диметил-2,3-дигідробензофуран-5-іл)циклопропанкарбонової кислоти (1,05 г, 62 %). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,10-7,07 (м, 2H), 6,71 (д, $J=8$ Гц, 1H), 4,23 (с, 2H), 3,62 (с, 3H), 1,58-1,54 (м, 2H), 1,34 (с, 6H), 1,17-1,12 (м, 2H).



1-(3,3-Диметил-2,3-дигідробензофуран-5-іл)циклопропанкарбонова кислота

До розчину складного метилового ефіру 1-(3,3-диметил-2,3-дигідробензофуран-5-іл)циклопропанкарбонової кислоти (1,0 г, 4,0 ммоль) у MeOH (10 мл) додавали LiOH (0,40 г, 9,5 ммоль). Суміш перемішували при 40 °C протягом ночі. Повільно додавали HCl (10 %) для коректування pH до 5. Одержану суміш екстрагували етилацетатом (3×10 мл). Екстракти промивали сольовим розчином і сушили над Na_2SO_4 . Розчинник видаляли в умовах вакууму і неочищений продукт очищали по методу препаративної ВЕРХ з одержанням 1-(3,3-диметил-2,3-дигідробензофуран-5-іл)циклопропанкарбонової кислоти (0,37 г, 41 %). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,11-7,07 (м, 2H), 6,71 (д, $J=8$ Гц, 1H), 4,23 (с, 2H), 1,66-1,63 (м, 2H), 1,32 (с, 6H), 1,26-1,23 (м, 2H).

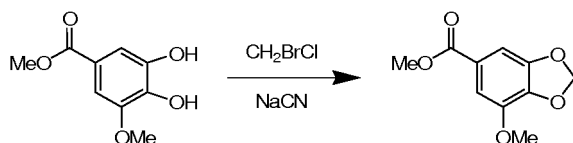
Приклад 10: 2-(7-Метоксибензо[d][1,3]діоксол-5-іл)ацетонітрил



3,4-Дигідрокси-5-метоксибензоат

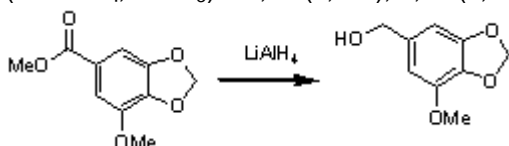
До розчину складного метилового ефіру 3,4,5-тригідроксибензойної кислоти (50 г, 0,27 моль) і $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$ (50 г) у воді (1000 мл) при кімнатній температурі послідовно додавали Me_2SO_4 (120

мл) і водний розчин NaOH (25 %, 200 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 6 год., після чого охолоджували її до 0 °С. Суміш підкисляли до pH~2 додаванням конц. H₂SO₄, а потім фільтрували. Фільтрат екстрагували EtOAc (3×500 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na₂SO₄ і упарювали в умовах зниженого тиску з одержанням метил-3,4-дигідрокси-5-метоксибензоату (15,3 г, 47 %), який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.



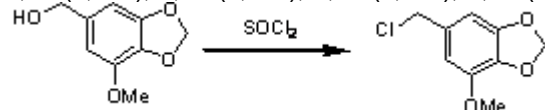
Метил-7-метоксибензо[d][1,3]діоксол-5-карбоксилат

До розчину метил-3,4-дигідрокси-5-метоксибензоату (15,3 г, 0,0780 моль) в ацетоні (500 мл) при 80 °С додавали CH₂BrCl (34,4 г, 0,270 моль) і K₂CO₃ (75,0 г, 0,540 моль). Одержану суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 4 год. Суміш охолоджували до кімнатної температури, і відфільтровували твердий K₂CO₃. Фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску, і залишок розчиняли в EtOAc (100 мл). Органічний шар промивали водою, сушили над безводним Na₂SO₄ і упарювали в умовах зниженого тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали по методу колонкової хроматографії на силікагелі (петролейний ефір/етилацетат 10/1) з одержанням метил-7-метоксибензо[d][1,3]діоксол-5-карбоксилату (12,6 г, 80 %). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,32 (с, 1H), 7,21 (с, 1H), 6,05 (с, 2H), 3,93 (с, 3H), 3,88 (с, 3H).



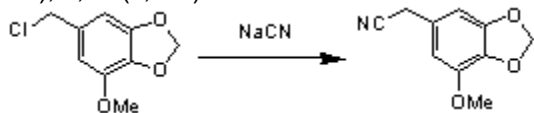
(7-Метоксибензо[d][1,3]діоксол-5-іл)метанол

До розчину метил-7-метоксибензо[d][1,3]діоксол-5-карбоксилату (14 г, 0,040 моль) у THF (100 мл) при кімнатній температурі порціями додавали LiAlH₄ (3,1 г, 0,080 моль). Суміш перемішували протягом 3 год. при кімнатній температурі. Реакційну суміш охолоджували до 0 °С і послідовно обробляли водою (3,1 г) і NaOH (10 %, 3,1 мл). Завись відфільтровували і промивали THF. Об'єднані фільтрати упарювали в умовах зниженого тиску з одержанням (7-метоксибензо[d][1,3]діоксол-5-іл)метанолу (7,2 г, 52 %). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,55 (с, 1H), 6,54 (с, 1H), 5,96 (с, 2H), 4,57 (с, 2H), 3,90 (с, 3H).



6-(Хлорметил)-4-метоксибензо[d][1,3]діоксол

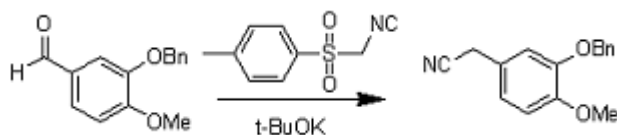
До розчину SOCl₂ (150 мл) при 0 °С порціями додавали (7-метоксибензо[d][1,3]діоксол-5-іл)метанол (9,0 г, 54 ммоль). Суміш перемішували протягом 0,5 год. Надлишок SOCl₂ випарювали в умовах зниженого тиску з одержанням неочищеного продукту, який підлговували до pH~7 додаванням нас. водн. NaHCO₃. Водну фазу екстрагували EtOAc (3×100 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na₂SO₄ і упарювали з одержанням 6-(хлорметил)-4-метоксибензо[d][1,3]діоксолу (10 г, 94 %), який використовували на наступній стадії без додаткового очищення. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,58 (с, 1H), 6,57 (с, 1H), 5,98 (с, 2H), 4,51 (с, 2H), 3,90 (с, 3H).



2-(7-Метоксибензо[d][1,3]діоксол-5-іл)ацетонітрил

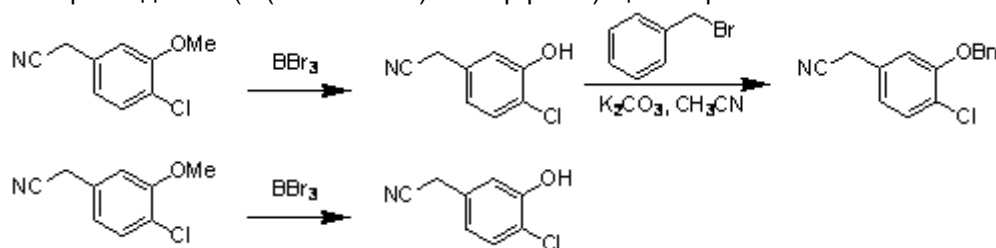
До розчину 6-(хлорметил)-4-метоксибензо[d][1,3]діоксолу (10 г, 40 ммоль) у ДМСО (100 мл) при кімнатній температурі додавали NaCN (2,4 г, 50 ммоль). Суміш перемішували протягом 3 год. і вливали у воду (500 мл). Водну фазу екстрагували EtOAc (3×100 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na₂SO₄ і упарювали з одержанням неочищеного продукту, який промивали ефіром з одержанням 2-(7-метоксибензо[d][1,3]діоксол-5-іл)ацетонітрилу (4,6 г, 45 %). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,49 (с, 2H), 5,98 (с, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,65 (с, 2H). ¹³C-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 148,9, 143,4, 134,6, 123,4, 117,3, 107,2, 101,8, 101,3, 56,3, 23,1.

Приклад 11: 2-(3-(Бензилокси)-4-метоксифеніл)ацетонітрил



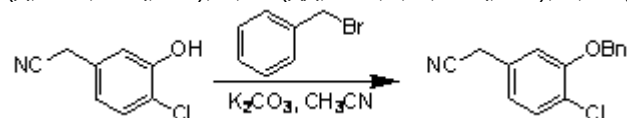
До суспензії t-BuOK (20,2 г, 0,165 моль) у THF (250 мл) при -78 °С додавали розчин TosMIC (16,1 г, 82,6 ммоль) у THF (100 мл). Суміш перемішували протягом 15 хвилин, по краплях обробляли розчином 3-бензилокси-4-метоксибензальдегіду (10,0 г, 51,9 ммоль) у THF (50 мл) і продовжували перемішування протягом 1,5 години при -78 °С. До охолодженої реакційної суміші додавали метанол (50 мл). Суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 30 хвилин. Видаляли розчинник з одержанням неочищеного продукту, який розчиняли у воді (300 мл). Водну фазу екстрагували EtOAc (3×100 мл). Об'єднані органічні шари сушили й упарювали в умовах зниженого тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали по методу колонкової хроматографії (петролейний ефір/етилацетат 10/1) з одержанням 2-(3-(бензилокси)-4-метоксифеніл)ацетонітрилу (5,0 г, 48 %). ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,48-7,33 (м, 5H), 6,89-6,86 (м, 3H), 5,17 (с, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,66 (с, 2H). ¹³C-ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ 149,6, 148,6, 136,8, 128,8, 128,8, 128,2, 127,5, 127,5, 122,1, 120,9, 118,2, 113,8, 112,2, 71,2, 56,2, 23,3.

Приклад 12: 2-(3-(Бензилокси)-4-хлорфеніл)ацетонітрил



(4-Хлор-3-гідроксифеніл)ацетонітрил

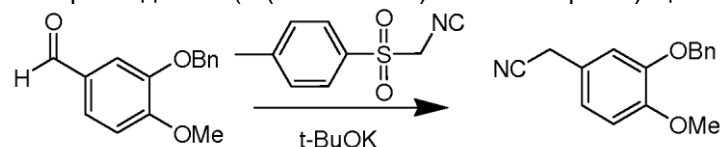
До розчину 2-(4-хлор-3-метоксифеніл)ацетонітрилу (12 г, 66 ммоль) у дихлорметані (120 мл) при -78 °С в атмосфері N₂ повільно додавали BBr₃ (17 г, 66 ммоль). Реакційну температуру повільно підвищували до кімнатної температури. Реакційну суміш перемішували протягом ночі, а потім вливали у воду з льодом. Органічний шар розділяли, і екстрагували водний шар дихлорметаном (3×40 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою, сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄ і концентрували в умовах вакууму з одержанням (4-хлор-3-гідроксифеніл)ацетонітрилу (9,3 г, 85 %). ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,34 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,02 (д, J=2,1 Гц, 1H), 6,87 (дд, J=2,1, 8,4 Гц, 1H), 5,15 (ушир.с, 1H), 3,72 (с, 2H).



2-(3-(Бензилокси)-4-хлорфеніл)ацетонітрил

До розчину (4-хлор-3-гідроксифеніл)ацетонітрилу (6,2 г, 37 ммоль) у CH₃CN (80 мл) додавали K₂CO₃ (10 г, 74 ммоль) і BnBr (7,6 г, 44 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Тверді речовини відфільтровували, і упарювали фільтрат в умовах вакууму. Залишок очищали по методу колонкової хроматографії на силікагелі (петролейний ефір/етилацетат 50/1) з одержанням 2-(3-(бензилокси)-4-хлорфеніл)ацетонітрилу (5,6 г, 60 %). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,48-7,32 (м, 6H), 6,94 (д, J=2 Гц, 2H), 6,86 (дд, J=2,0, 8,4 Гц, 1H), 5,18 (с, 2H), 3,71 (с, 2H).

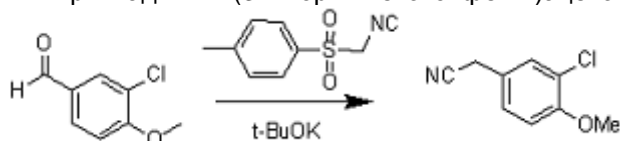
Приклад 13: 2-(3-(Бензилокси)-4-метоксифеніл)ацетонітрил



До суспензії t-BuOK (20,2 г, 0,165 моль) у THF (250 мл) при -78 °С додавали розчин TosMIC (16,1 г, 82,6 ммоль) у THF (100 мл). Суміш перемішували протягом 15 хвилин, по краплях обробляли розчином 3-бензилокси-4-метоксибензальдегіду (10,0 г, 51,9 ммоль) у THF (50 мл) і продовжували перемішування протягом 1,5 години при -78 °С. До охолодженої реакційної суміші додавали метанол (50 мл). Суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 30 хвилин. Розчинник реакційної суміші видаляли з одержанням неочищеного продукту, який розчиняли у воді (300 мл). Водну фазу екстрагували EtOAc (3×100 мл). Об'єднані органічні шари сушили й упарювали в умовах зниженого тиску з одержанням неочищеного продукту, який

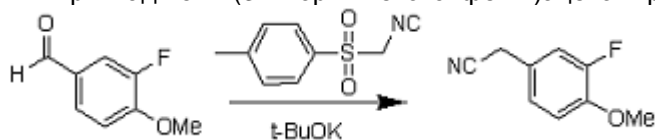
очищали по методу колонкової хроматографії (петролейний ефір/етилацетат 10/1) з одержанням 2-(3-(бензилокси)-4-метоксифеніл)-ацетонітрилу (5,0 г, 48 %). ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,48-7,33 (м, 5H), 6,89-6,86 (м, 3H), 5,17 (с, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,66 (с, 2H). ^{13}C -ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 149,6, 148,6, 136,8, 128,8, 128,8, 128,2, 127,5, 127,5, 122,1, 120,9, 118,2, 113,8, 112,2, 71,2, 56,2, 23,3.

Приклад 14: 2-(3-Хлор-4-метоксифеніл)ацетонітрил



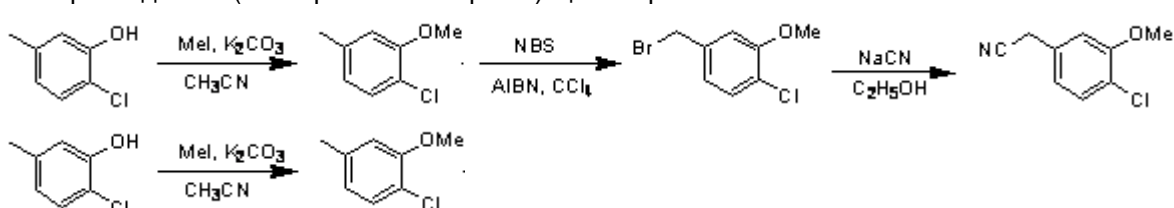
До суспензії $t\text{-BuOK}$ (4,8 г, 40 ммоль) у THF (30 мл) при -78°C додавали розчин TosMIC (3,9 г, 20 ммоль) у THF (10 мл). Суміш перемішували протягом 10 хвилин, по краплях обробляли розчином 3-хлор-4-метоксибензальдегіду (1,7 г, 10 ммоль) у THF (10 мл) і продовжували перемішування протягом 1,5 години при -78°C . До охолодженої реакційної суміші додавали метанол (10 мл). Суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 30 хвилин. Розчинник реакційної суміші видаляли з одержанням неочищеного продукту, який розчиняли у воді (20 мл). Водну фазу екстрагували EtOAc (3×20 мл). Об'єднані органічні шари сушили й упарювали в умовах зниженого тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали по методу колонкової хроматографії (петролейний ефір/етилацетат 10/1) з одержанням 2-(3-хлор-4-метоксифеніл)ацетонітрилу (1,5 г, 83 %). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,33 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,20 (дд, $J=2,4, 8,4$ Гц, 1H), 6,92 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,68 (с, 2H). ^{13}C -ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ 154,8, 129,8, 127,3, 123,0, 122,7, 117,60, 112,4, 56,2, 22,4.

Приклад 15: 2-(3-Фтор-4-метоксифеніл)ацетонітрил



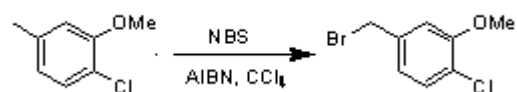
До суспензії $t\text{-BuOK}$ (25,3 г, 0,207 моль) у THF (150 мл) при -78°C додавали розчин TosMIC (20,3 г, 0,104 моль) у THF (50 мл). Суміш перемішували протягом 15 хвилин, по краплях обробляли розчином 3-фтор-4-метоксибензальдегіду (8,00 г, 51,9 ммоль) у THF (50 мл) і продовжували перемішування протягом 1,5 години при -78°C . До охолодженої реакційної суміші додавали метанол (50 мл). Суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 30 хвилин. Розчинник реакційної суміші видаляли з одержанням неочищеного продукту, який розчиняли у воді (200 мл). Водну фазу екстрагували EtOAc (3×100 мл). Об'єднані органічні шари сушили й упарювали в умовах зниженого тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали по методу колонкової хроматографії (петролейний ефір/етилацетат 10/1) з одержанням 2-(3-фтор-4-метоксифеніл)ацетонітрилу (5,0 г, 58 %). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,02-7,05 (м, 2H), 6,94 (т, $J=8,4$ Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,67 (с, 2H). ^{13}C -ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ 152,3, 147,5, 123,7, 122,5, 117,7, 115,8, 113,8, 56,3, 22,6.

Приклад 16: 2-(4-Хлор-3-метоксифеніл)ацетонітрил



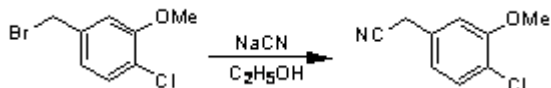
Хлор-2-метокси-4-метилбензол

До розчину 2-хлор-5-метилфенолу (93 г, 0,65 моль) у CH_3CN (700 мл) додавали CH_3I (110 г, 0,78 моль) і K_2CO_3 (180 г, 1,3 моль). Суміш перемішували при 25°C протягом ночі. Тверду речовину відфільтровували, і упарювали фільтрат в умовах вакууму з одержанням 1-хлор-2-метокси-4-метилбензолу (90 г, 89 %). ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,22 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,74-6,69 (м, 2H), 3,88 (с, 3H), 2,33 (с, 3H).



4-Бромметил-1-хлор-2-метоксибензол

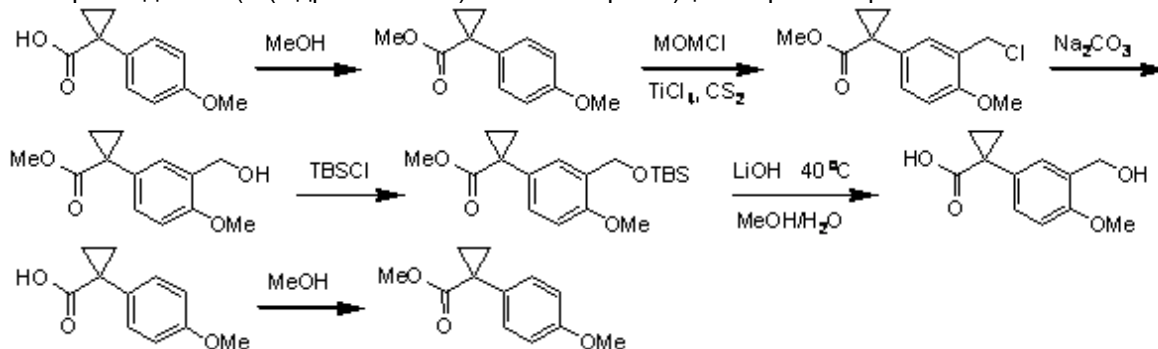
До розчину 1-хлор-2-метокси-4-метилбензолу (50 г, 0,32 моль) у CCl_4 (350 мл) додавали NBS (57 г, 0,32 моль) і AIBN (10 г, 60 ммоль). Суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Розчинник випарювали в умовах вакууму, і очищали залишок по методу колонкової хроматографії на силікагелі (петролейний ефір/етилацетат 20/1) з одержанням 4-бромметил-1-хлор-2-метоксибензолу (69 г, 92 %). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,33-7,31 (м, 1H), 6,95-6,91 (м, 2H), 4,46 (с, 2H), 3,92 (с, 3H).



2-(4-Хлор-3-метоксифеніл)ацетонітрил

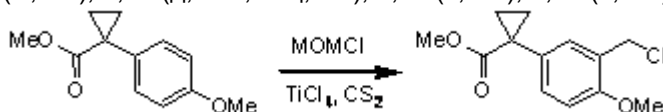
До розчину 4-бромметил-1-хлор-2-метоксибензолу (68,5 г, 0,290 моль) у $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ (90 %, 500 мл) додавали NaCN (28,5 г, 0,580 моль). Суміш перемішували при 60 °C протягом ночі. Етанол упарювали, і розчиняли залишок у H_2O . Суміш екстрагували етилацетатом (3×300 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 і очищали по методу колонкової хроматографії на силікагелі (петролейний ефір/етилацетат 30/1) з одержанням 2-(4-хлор-3-метоксифеніл)ацетонітрилу (25 г, 48 %). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,36 (д, $J=8$ Гц, 1H), 6,88-6,84 (м, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,74 (с, 2H). ^{13}C -ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ 155,4, 130,8, 129,7, 122,4, 120,7, 117,5, 111,5, 56,2, 23,5.

Приклад 17: 1-(3-(Гідроксиметил)-4-метоксифеніл)циклопропанкарбонова кислота



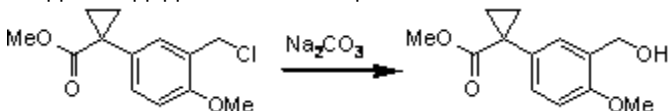
Складний метиловий ефір 1-(4-метоксифеніл)циклопропанкарбонової кислоти

До розчину 1-(4-метоксифеніл)циклопропанкарбонової кислоти (50 г, 0,26 моль) у MeOH (500 мл) при кімнатній температурі додавали моногідрат толуол-4-сульфонової кислоти (2,5 г, 13 ммоль). Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 20 годин. Шляхом випарювання в умовах вакууму видаляли MeOH і додавали EtOAc (200 мл). Органічний шар промивали нас. водн. NaHCO_3 (100 мл) і сольовим розчином, сушили над безводним Na_2SO_4 і упарювали в умовах вакууму з одержанням складного метилового ефіру 1-(4-метоксифеніл)циклопропанкарбонової кислоти (53 г, 99 %). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,25-7,27 (м, 2H), 6,85 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,62 (с, 3H), 1,58 (м, 2H), 1,15 (м, 2H).



Складний метиловий ефір 1-(3-хлорметил-4-метоксифеніл)циклопропанкарбонової кислоти

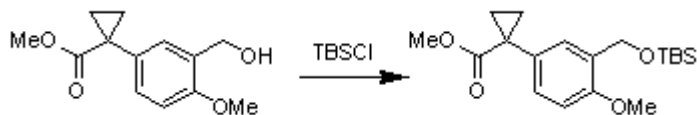
До розчину складного метилового ефіру 1-(4-метоксифеніл)-циклопропанкарбонової кислоти (30,0 г, 146 ммоль) і MOMCl (29,1 г, 364 ммоль) у CS_2 (300 мл) при 5 °C додавали TiCl_4 (8,30 г, 43,5 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 30 °C протягом 1 доби і вливали у воду з льодом. Суміш екстрагували CH_2Cl_2 (3×150 мл). Об'єднані органічні екстракти упарювали в умовах вакууму з одержанням складного метилового ефіру 1-(3-хлорметил-4-метоксифеніл)циклопропанкарбонової кислоти (38,0 г), який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.



Складний метиловий ефір 1-(3-гідроксиметил-4-метоксифеніл)циклопропанкарбонової кислоти

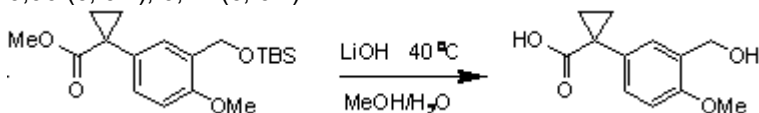
До суспензії складного метилового ефіру 1-(3-хлорметил-4-метоксифеніл)-циклопропанкарбонової кислоти (20 г) у воді (350 мл) при кімнатній температурі додавали Bu_4NBr (4,0 г) і Na_2CO_3 (90 г, 0,85 моль). Реакційну суміш нагрівали при 65 °C протягом ночі.

Одержаний розчин підкисляли додаванням водн. HCl (2M) і екстрагували EtOAc (3×200 мл). Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄ і упарювали в умовах вакууму з одержанням неочищеного продукту, який очищали на колонці (петролейний ефір/етилацетат 15/1) з одержанням складного метилового ефіру 1-(3-гідроксиметил-4-метоксифеніл)циклопропанкарбонової кислоти (8,0 г, 39 %). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,23-7,26 (м, 2H), 6,83 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,67 (с, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,62 (с, 3H), 1,58 (кв, J=3,6 Гц, 2H), 1,14-1,17 (м, 2H).



Складний метиловий ефір 1-[3-(трет-бутилдиметилсиланілоксиметил)-4-метоксифеніл]циклопропанкарбонової кислоти

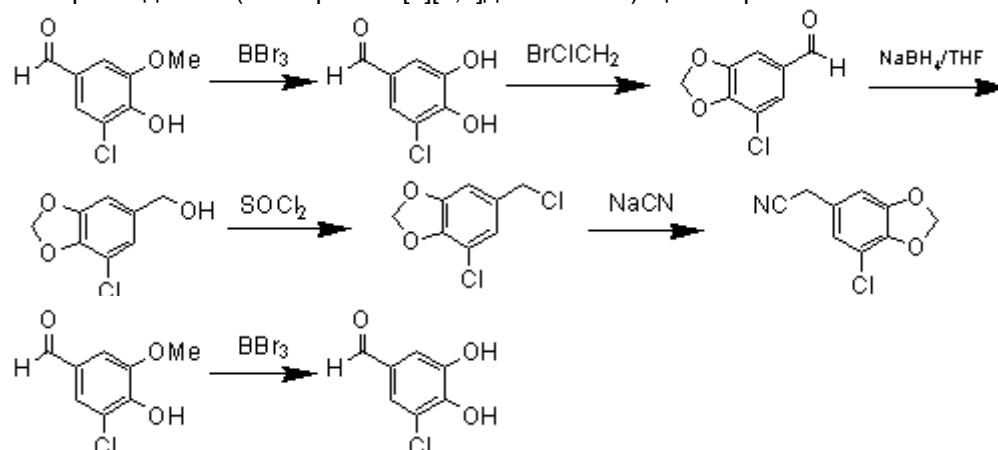
До розчину складного метилового ефіру 1-(3-гідроксиметил-4-метоксифеніл)циклопропанкарбонової кислоти (8,0 г, 34 ммоль) у CH₂Cl₂ (100 мл) при кімнатній температурі додавали імідазол (5,8 г, 85 ммоль) і TBSCl (7,6 г, 51 ммоль). Суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄ і упарювали в умовах вакууму з одержанням неочищеного продукту, який очищали на колонці (петролейний ефір/етилацетат 30/1) з одержанням складного метилового ефіру 1-[3-(трет-бутилдиметилсиланілоксиметил)-4-метоксифеніл]циклопропанкарбонової кислоти (6,7 г, 56 %). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,44-7,45 (м, 1H), 7,19 (дд, J=2,0, 8,4 Гц, 1H), 6,76 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,75 (с, 2H), 3,81 (с, 3H), 3,62 (с, 3H), 1,57-1,60 (м, 2H), 1,15-1,18 (м, 2H), 0,96 (с, 9H), 0,11 (с, 6H).



1-(3-Гідроксиметил-4-метоксифеніл)циклопропанкарбонова кислота

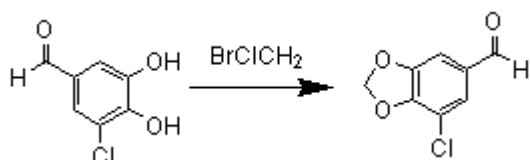
До розчину складного метилового ефіру 1-[3-(трет-бутилдиметилсиланілоксиметил)-4-метоксифеніл]циклопропанкарбонової кислоти (6,2 г, 18 ммоль) у MeOH (75 мл) при 0 °C додавали розчин LiOH·H₂O (1,5 г, 36 ммоль) у воді (10 мл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 40 °C. Шляхом випарювання в умовах вакууму видаляли MeOH. Додавали AcOH (1M, 40 мл) і EtOAc (200 мл). Органічний шар розділяли, промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄ і упарювали в умовах вакууму з одержанням 1-(3-гідроксиметил-4-метоксифеніл)циклопропанкарбонової кислоти (5,3 г).

Приклад 18: 2-(7-Хлорбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)ацетонітрил



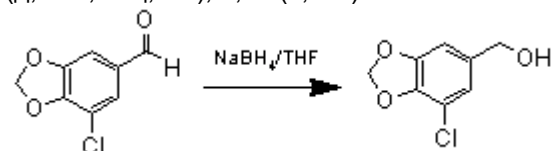
3-Хлор-4,5-дигідроксибензальдегід

До суспензії 3-хлор-4-гідрокси-5-метоксибензальдегіду (10 г, 54 ммоль) у дихлорметані (300 мл) при -40 °C в атмосфері N₂ по краплях додавали BBr₃ (26,7 г, 107 ммоль). Після додавання суміш перемішували при цій температурі протягом 5 год., а потім вливали у воду з льодом. Тверду речовину, що випала в осад, фільтрували і промивали петролейним ефіром. Фільтрат упарювали в умовах зниженого тиску з одержанням 3-хлор-4,5-дигідроксибензальдегіду (9,8 г, 89 %), який використовували безпосередньо на наступній стадії.



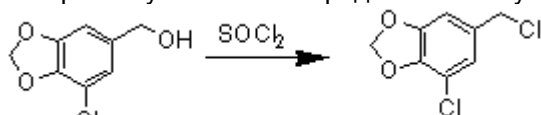
7-Хлорбензо[d][1,3]діоксол-5-карбальдегід

До розчину 3-хлор-4,5-дигідроксибензальдегіду (8,0 г, 46 ммоль) і BrClCH_2 (23,9 г, 185 ммоль) у безводному DMF (100 мл) додавали Cs_2CO_3 (25 г, 190 ммоль). Суміш перемішували при 60 °С протягом ночі, а потім вливали у воду. Одержану суміш екстрагували EtOAc (3×50 мл). Об'єднані екстракти промивали сольовим розчином (100 мл), сушили над Na_2SO_4 і концентрували в умовах зниженого тиску з одержанням 7-хлорбензо[d][1,3]діоксол-5-карбальдегіду (6,0 г, 70 %). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,74 (с, 1H), 7,42 (д, $J=0,4$ Гц, 1H), 7,26 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 6,15 (с, 2H).



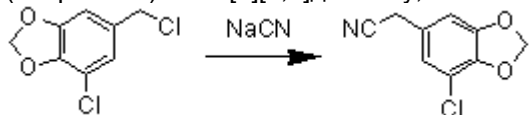
(7-Хлорбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)метанол

До розчину 7-хлорбензо[d][1,3]діоксол-5-карбальдегіду (6,0 г, 33 ммоль) у THF (50 мл) при 0 °С порціями додавали NaBH_4 (2,5 г, 64 ммоль). Суміш перемішували при цій температурі протягом 30 хв., а потім вливали у водний розчин NH_4Cl . Органічний шар розділяли, і екстрагували водну фазу EtOAc (3×50 мл). Об'єднані екстракти сушили над Na_2SO_4 і упарювали в умовах зниженого тиску з одержанням (7-хлорбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)метанолу, який використовували безпосередньо на наступній стадії.



4-Хлор-6-(хлорметил)бензо[d][1,3]діоксол

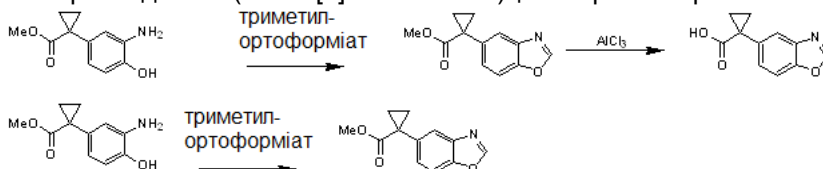
Суміш (7-хлорбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)метанолу (5,5 г, 30 ммоль) і SOCl_2 (5,0 мл, 67 ммоль) у дихлорметані (20 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., а потім вливали у воду з льодом. Органічний шар розділяли, і екстрагували водну фазу дихлорметаном (3×50 мл). Об'єднані екстракти промивали водою і водним розчином NaHCO_3 , сушили над Na_2SO_4 і упарювали в умовах зниженого тиску з одержанням 4-хлор-6-(хлорметил)бензо[d][1,3]діоксолу, який використовували безпосередньо на наступній стадії.



2-(7-Хлорбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)ацетонітрил

Суміш 4-хлор-6-(хлорметил)бензо[d][1,3]діоксолу (6,0 г, 29 ммоль) і NaCN (1,6 г, 32 ммоль) у ДМСО (20 мл) перемішували при 40 °С протягом 1 год., а потім вливали у воду. Суміш екстрагували EtOAc (3×30 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою і сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 і упарювали в умовах зниженого тиску з одержанням 2-(7-хлорбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)ацетонітрилу (3,4 г, 58 %). ^1H -ЯМР δ 6,81 (с, 1H), 6,71 (с, 1H), 6,07 (с, 2H), 3,64 (с, 2H). ^{13}C -ЯМР δ 149,2, 144,3, 124,4, 122,0, 117,4, 114,3, 107,0, 102,3, 23,1.

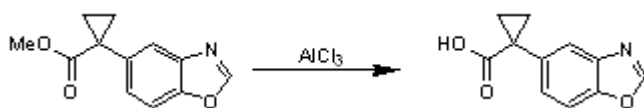
Приклад 19: 1-(Бензо[d]оксазол-5-іл)циклопропанкарбонова кислота



Складний метиловий ефір 1-бензооксазол-5-ілциклопропанкарбонової кислоти

До розчину складного метилового ефіру 1-(3-аміно-4-гідроксифеніл)циклопропанкарбонової кислоти (3,00 г, 14,5 ммоль) у DMF при кімнатній температурі додавали триметилортоформіат (5,30 г, 14,5 ммоль) і каталітичну кількість моногідрату пара-толуолсульфонової кислоти (0,3 г). Суміш перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі. Суміш розбавляли водою й

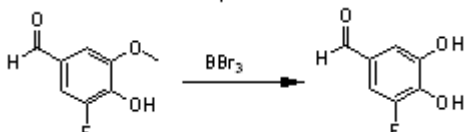
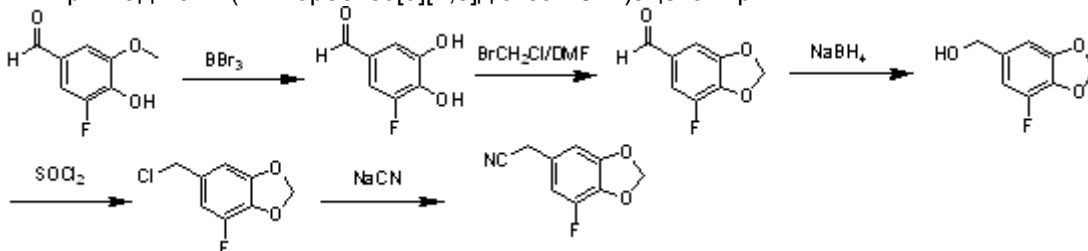
екстрагували EtOAc (3×100 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na₂SO₄ і упарювали в умовах вакууму з одержанням складного метилового ефіру 1-бензооксазол-5-ілциклопропанкарбонової кислоти (3,1 г), який використовували безпосередньо на наступній стадії. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,09 (с, 1), 7,75 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,53-7,51 (м, 1H), 7,42-7,40 (м, 1H), 3,66 (с, 3H), 1,69-1,67 (м, 2H), 1,27-1,24 (м, 2H).



1-(Бензо[d]оксазол-5-іл)циклопропанкарбонова кислота

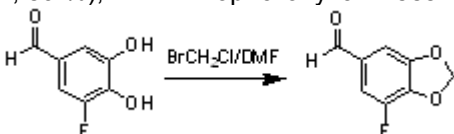
До розчину складного метилового ефіру 1-бензооксазол-5-ілциклопропанкарбонової кислоти (2,9 г) у EtSH (30 мл) при 0 °С порціями додавали AlCl_3 (5,3 г, 40 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 18 годин при кімнатній температурі. При 0 °С по краплях додавали воду (20 мл). Одержану суміш екстрагували EtOAc (3×100 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na_2SO_4 і упарювали в умовах вакууму з одержанням неочищеного продукту, який очищали по методу колонкової хроматографії на силікагелі (петролейний ефір/етилацетат 1/2) з одержанням 1-(бензо[d]оксазол-5-іл)циклопропанкарбонової кислоти (280 мг, 11 % у два прийоми). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 12,25 (ушир.с, 1H), 8,71 (с, 1H), 7,70-7,64 (м, 2H), 7,40 (дд, $J=1,6, 8,4$ Гц, 1H), 1,49-1,46 (м, 2H), 1,21-1,18 (м, 2H). МС (ІЕР): m/e 204,4 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 20: 2-(7-Фторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)ацетонітрил



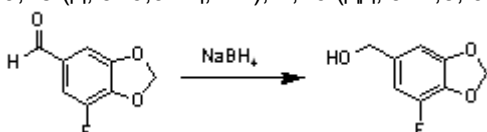
3-Фтор-4,5-дигідроксибензальдегід

До суспензії 3-фтор-4-гідрокси-5-метоксибензальдегіду (1,35 г, 7,94 ммоль) у дихлорметані (100 мл) при -78 °С в атмосфері N₂ по краплях додавали VBr₃ (1,5 мл, 16 ммоль). Після додавання суміш нагрівали до -30 °С, і перемішували її при цій температурі протягом 5 год. Реакційну суміш вливали у воду з льодом. Тверду речовину, що випала в осад, збирали шляхом фільтрації і промивали дихлорметаном з одержанням 3-фтор-4,5-дигідроксибензальдегіду (1,1 г, 89 %), який використовували безпосередньо на наступній стадії.



7-Фторбензо[1,3]діоксол-5-карбальдегід

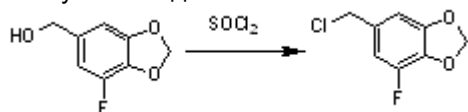
До розчину 3-фтор-4,5-дигідроксibenзальдегіду (1,5 г, 9,6 ммоль) і $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ (4,9 г, 38,5 ммоль) у безводному DMF (50 мл) додавали Cs_2CO_3 (12,6 г, 39 ммоль). Суміш перемішували при 60 °C протягом ночі, а потім вливали у воду. Одержану суміш екстрагували EtOAc (3×50 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (100 мл), сушили над Na_2SO_4 і упарювали в умовах зниженого тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали по методу колонкової хроматографії на силікагелі (петролейний ефір/етилацетат 10/1) з одержанням 7-фторбензо[1,3]діоксол-5-карбальдегіду (0,80 г, 49 %). ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 9,78 (д, $J=0,9$ Гц, 1H), 7,26 (дд, $J=1,5, 9,3$ Гц, 1H), 7,19 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 6,16 (с, 2H).



(7-Фторбензо[1,3]діоксол-5-іл)метанол

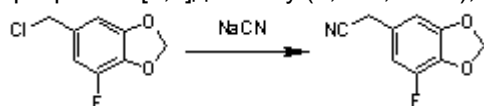
До розчину 7-фторбензо[1,3]діоксол-5-карбальдегіду (0,80 г, 4,7 ммоль) у MeOH (50 мл) при 0 °С порціями додавали NaBH₄ (0,36 г, 9,4 ммоль). Суміш перемішували при цій температурі протягом 30 хв., а потім концентрували досуха. Залишок розчиняли в EtOAc. Шар EtOAc

промивали водою, сушили над Na_2SO_4 і концентрували досуха з одержанням (7-фторбензо[1,3]діоксол-5-іл)метанолу (0,80 г, 98 %), який використовували безпосередньо на наступній стадії.



5 6-Хлорметил-4-фторбензо[1,3]діоксол

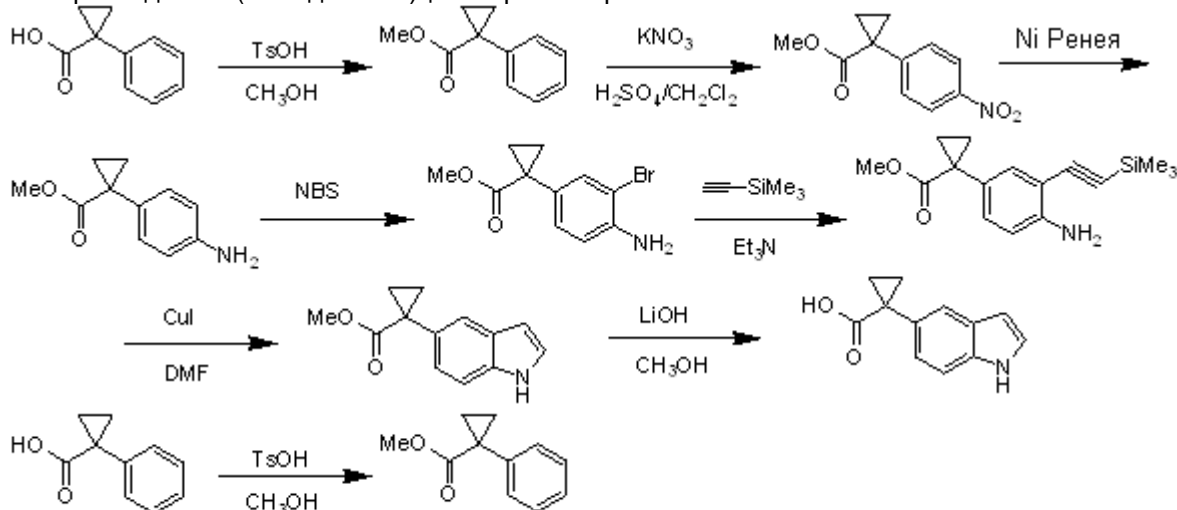
До SOCl_2 (20 мл) при 0 °С порціями додавали (7-фторбензо[1,3]діоксол-5-іл)метанол (0,80 г, 4,7 ммоль). Суміш нагрівали до кімнатної температури протягом 1 год., а потім нагрівали зі зворотним холодильником протягом 1 год. Надлишок SOCl_2 упарювали в умовах зниженого тиску з одержанням неочищеного продукту, який підлговували до pH~7 додаванням насиченого водного NaHCO_3 . Водну фазу екстрагували EtOAc (3×50 мл). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 і упарювали в умовах зниженого тиску з одержанням 6-хлорметил-4-фторбензо[1,3]діоксолу (0,80 г, 92 %), який використовували безпосередньо на наступній стадії.



15 2-(7-Фторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)ацетонітрил

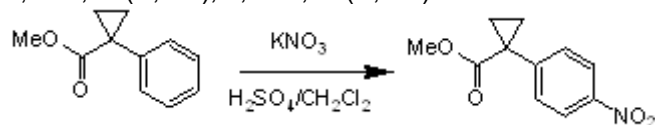
Суміш 6-хлорметил-4-фторбензо[1,3]діоксолу (0,80 г, 4,3 ммоль) і NaCN (417 мг, 8,51 ммоль) у DMCO (20 мл) перемішували при 30 °С протягом 1 год., а потім вливали у воду. Суміш екстрагували EtOAc (3×50 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (50 мл) і сольовим розчином (50 мл), сушили над Na_2SO_4 і упарювали в умовах зниженого тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали по методу колонкової хроматографії на силікагелі (петролейний ефір/етилацетат 10/1) з одержанням 2-(7-фторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)ацетонітрилу (530 мг, 70 %). ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 6,68-6,64 (м, 2H), 6,05 (с, 2H), 3,65 (с, 2H). ^{13}C -ЯМР δ 151,1, 146,2, 134,1, 124,2, 117,5, 110,4, 104,8, 102,8, 23,3.

Приклад 21: 1-(1H-індол-5-іл)циклопропанкарбонова кислота



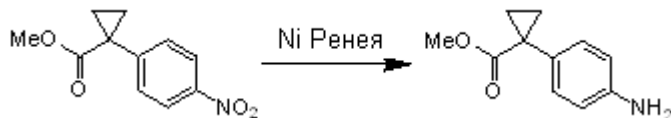
25 Метил-1-фенілциклопропанкарбоксилат

До розчину 1-фенілциклопропанкарбонової кислоти (25 г, 0,15 моль) у CH_3OH (200 мл) при кімнатній температурі додавали TsOH (3 г, 0,1 моль). Суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Розчинник випарювали в умовах зниженого тиску з одержанням неочищеного продукту, який розчиняли введенням у EtOAc . Шар EtOAc промивали водн. нас. NaHCO_3 . Органічний шар сушили над безводним Na_2SO_4 і упарювали в умовах зниженого тиску з одержанням метил-1-фенілциклопропанкарбоксилату (26 г, 96 %), який використовували безпосередньо на наступній стадії. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,37-7,26 (м, 5H), 3,63 (с, 3H), 1,63-1,60 (м, 2H), 1,22-1,19 (м, 2H).



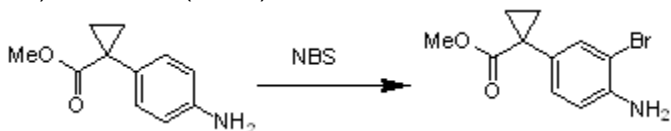
35 Метил-1-(4-нітрофеніл)циклопропанкарбоксилат

До розчину 1-фенілциклопропанкарбоксилату (20,62 г, 0,14 моль) у $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (40 мл/40 мл) при 0 °С порціями додавали KNO_3 (12,8 г, 0,13 моль). Суміш перемішували протягом 0,5 год. при 0 °С. Додавали воду з льодом, і екстрагували суміш EtOAc (3×100 мл). Органічні шари сушили безводним Na_2SO_4 і упарювали з одержанням метил-1-(4-нітрофеніл)циклопропанкарбоксилату (21 г, 68 %), який використовували безпосередньо на наступній стадії. ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,18 (дд, $J=2,1$, 6,9 Гц, 2H), 7,51 (дд, $J=2,1$, 6,9 Гц, 2H), 3,64 (с, 3H), 1,72-1,69 (м, 2H), 1,25-1,22 (м, 2H).



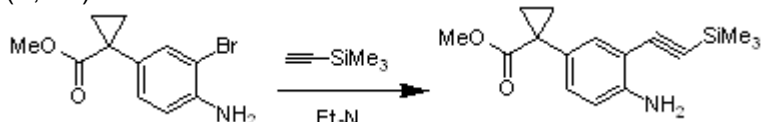
Метил-1-(4-амінофеніл)циклопропанкарбоксилат

До розчину метил-1-(4-нітрофеніл)циклопропанкарбоксилату (20 г, 0,09 моль) у MeOH (400 мл) в атмосфері азоту додавали Ni (2 г). Суміш перемішували в атмосфері водню (1 атм.) при кімнатній температурі протягом ночі. Каталізатор відфільтровували через шар целіту, і упарювали фільтрат в умовах вакууму з одержанням неочищеного продукту, який очищали по методу колонкової хроматографії на силікагелі (петролейний ефір/етилацетат 10/1) з одержанням метил-1-(4-амінофеніл)циклопропанкарбоксилату (11,38 г, 66 %). ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,16 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 6,86 (д, $J=7,8$ Гц, 2H), 4,31 (ушир., 2H), 3,61 (с, 3H), 1,55-1,50 (м, 2H), 1,30-1,12 (м, 2H).



Метил-1-(4-аміно-3-бромфеніл)циклопропанкарбоксилат

До розчину метил-1-(4-амінофеніл)циклопропанкарбоксилату (10,38 г, 0,05 моль) в ацетонітрилі (200 мл) при кімнатній температурі додавали NBS (9,3 г, 0,05 моль). Суміш перемішували протягом ночі. Додавали воду (200 мл). Органічний шар розділяли, і екстрагували водну фазу EtOAc (3×80 мл). Органічні шари сушили безводним Na_2SO_4 і упарювали з одержанням метил-1-(4-аміно-3-бромфеніл)циклопропанкарбоксилату (10,6 г, 78 %), який використовували безпосередньо на наступній стадії. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,38 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,08 (дд, $J=1,6$, 8,4 Гц, 1H), 6,70 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 3,62 (с, 3H), 1,56-1,54 (м, 2H), 1,14-1,11 (м, 2H).



Метил-1-(4-аміно-3-((триметилсиліл)етиніл)феніл)циклопропанкарбоксилат

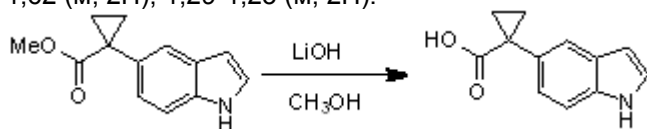
До дегазованого розчину метил-1-(4-аміно-3-бромфеніл)-циклопропанкарбоксилату (8 г, 0,03 моль) у Et_3N (100 мл) в атмосфері N_2 додавали етинілтриметилсилан (30 г, 0,3 моль), DMAP (5 % моль) і $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (5 % моль). Суміш нагрівали зі зворотним холодильником при 70 °С протягом ночі. Нерозчинену тверду речовину відфільтровували і промивали EtOAc (3×100 мл). Фільтрат упарювали в умовах зниженого тиску з одержанням залишку, який очищали по методу колонкової хроматографії на силікагелі (петролейний ефір/етилацетат 20/1) з одержанням метил-1-(4-аміно-3-((триметилсиліл)етиніл)-феніл)циклопропанкарбоксилату (4,8 г, 56 %). ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,27 (с, 1H), 7,10 (дд, $J=2,1$, 8,4 Гц, 1H), 6,64 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 3,60 (с, 3H), 1,55-1,51 (м, 2H), 1,12-1,09 (м, 2H), 0,24 (с, 9H).



Метил-1-(1H-індол-5-іл)циклопропанкарбоксилат

До дегазованого розчину метил-1-(4-аміно-3-((триметилсиліл)етиніл)-феніл)циклопропанкарбоксилату (4,69 г, 0,02 моль) у DMF (20 мл) в атмосфері N_2 при кімнатній температурі додавали CuI (1,5 г, 0,008 моль). Суміш перемішували протягом 3 год. при кімнатній температурі. Нерозчинену тверду речовину відфільтровували і промивали EtOAc (3×50 мл). Фільтрат упарювали в умовах зниженого тиску з одержанням залишку, який очищали по методу колонкової хроматографії на силікагелі (петролейний ефір/етилацетат 20/1) з одержанням метил-1-(1H-індол-5-іл)циклопропанкарбоксилату (2,2 г, 51 %). ^1H -ЯМР (400 МГц,

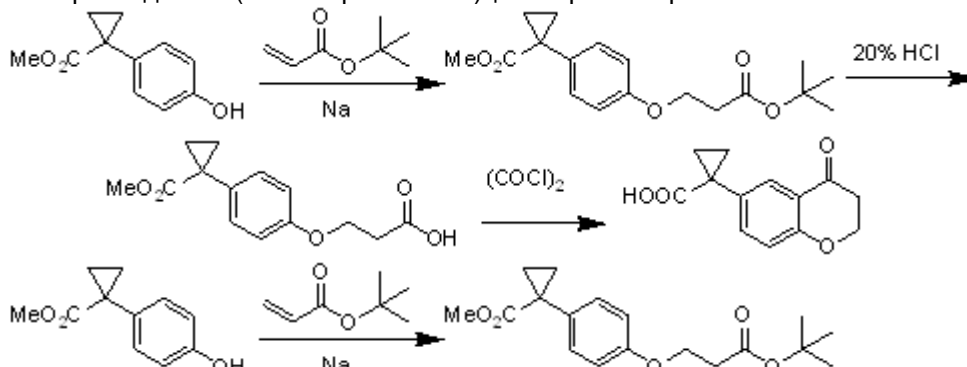
CDCl_3) δ 7,61 (с, 1H), 7,33 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,23-7,18 (м, 2H), 6,52-6,51 (м, 1H) 3,62 (с, 3H), 1,65-1,62 (м, 2H), 1,29-1,23 (м, 2H).



1-(1H-індол-5-іл)циклопропанкарбонова кислота

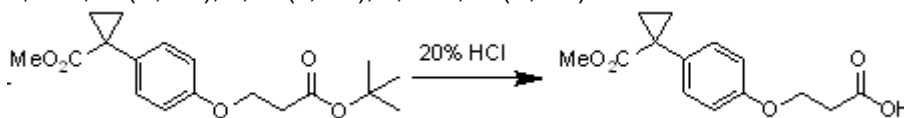
До розчину метил-1-(1H-індол-5-іл)циклопропанкарбоксилату (1,74 г, 8 ммоль) у CH_3OH (50 мл) і воді (20 мл) додавали LiOH (1,7 г, 0,04 моль). Суміш нагрівали при 45°C протягом 3 год. Додавали воду, і підкисляли суміш до $\text{pH}\sim 3$ додаванням концентрованої HCl , після чого екстрагували EtOAc (3×20 мл). Органічні шари сушили над безводним Na_2SO_4 і упарювали з одержанням 1-(1H-індол-5-іл)циклопропанкарбонової кислоти (1,4 г, 87 %). ^1H -ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) 7,43 (с, 1H), 7,30-7,26 (м, 2H), 7,04 (дд, $J=1,5, 8,4$ Гц, 1H), 6,35 (с, 1H), 1,45-1,41 (м, 2H), 1,14-1,10 (м, 2H).

Приклад 22: 1-(4-Оксохроман-6-іл)циклопропанкарбонова кислота



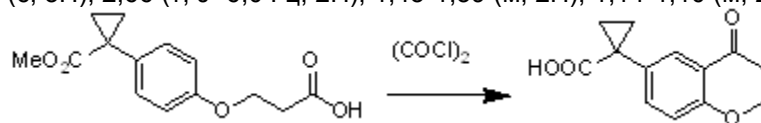
Складний метиловий ефір 1-[4-(2-трет-бутоксикарбонілетокси)-феніл]циклопропанкарбонової кислоти

До розчину складного метилового ефіру 1-(4-гідроксифеніл)-циклопропанкарбонової кислоти (7,0 г, 3,6 ммоль) у складному трет-бутиловому ефірі акрилової кислоти (50 мл) при кімнатній температурі додавали Na (42 мг, 1,8 ммоль). Суміш нагрівали при 110°C протягом 1 год. Після охолодження до кімнатної температури одержану суміш гасили водою й екстрагували EtOAc (3×100 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним Na_2SO_4 і упарювали в умовах вакууму з одержанням неочищеного продукту, який очищали по методу колонкової хроматографії на силікагелі (петролейний ефір/етилацетат 20/1) з одержанням складного метилового ефіру 1-[4-(2-трет-бутоксикарбонілетокси)феніл]циклопропанкарбонової кислоти (6,3 г, 54 %) і вихідної речовини, що не прореагувала (3,0 г). ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,24 (д, $J=8,7$ Гц, 2H), 6,84 (д, $J=8,7$ Гц, 2H), 4,20 (т, $J=6,6$ Гц, 2H), 3,62 (с, 3H), 2,69 (т, $J=6,6$ Гц, 2H), 1,59-1,56 (м, 2H), 1,47 (с, 9H), 1,17-1,42 (м, 2H).



Складний метиловий ефір 1-[4-(2-карбоксіетокси)феніл]-циклопропанкарбонової кислоти

Розчин складного метилового ефіру 1-[4-(2-трет-бутоксикарбонілетокси)-феніл]циклопропанкарбонової кислоти (6,3 г, 20 ммоль) у HCl (20 %, 200 мл) нагрівали при 110°C протягом 1 год. Після охолодження до кімнатної температури одержану суміш фільтрували. Тверду речовину промивали водою і сушили в умовах вакууму з одержанням складного метилового ефіру 1-[4-(2-карбоксіетокси)феніл]циклопропанкарбонової кислоти (5,0 г, 96 %). ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO) δ 7,23-7,19 (м, 2H), 6,85-6,81 (м, 2H), 4,13 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,51 (с, 3H), 2,66 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 1,43-1,39 (м, 2H), 1,14-1,10 (м, 2H).

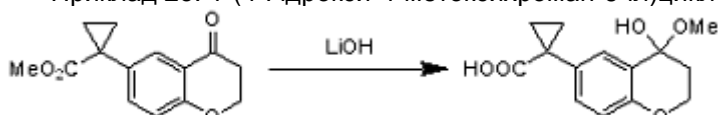


1-(4-Оксохроман-6-іл)циклопропанкарбонова кислота

До розчину складного метилового ефіру 1-[4-(2-карбоксіетокси)феніл]-циклопропанкарбонової кислоти (5,0 г, 20 ммоль) у CH_2Cl_2 (50 мл) при 0°C додавали оксалілхлорид (4,8 г, 38 ммоль) і дві краплі DMF . Суміш перемішували при $0\sim 5^\circ\text{C}$ протягом 1

год., а потім упарювали в умовах вакууму. До одержаної суміші при 0 °С додавали CH_2Cl_2 (50 мл) і продовжували перемішування при 0~5 °С протягом 1 год. Реакційну суміш повільно гасили водою й екстрагували EtOAc (3×50 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним Na_2SO_4 і упарювали в умовах вакууму з одержанням неочищеного продукту, який очищали по методу колонкової хроматографії на силікагелі (петролейний ефір/етилацетат 20/1-2/1) з одержанням 1-(4-оксохроман-6-іл)циклопропанкарбонової кислоти (830 мг, 19 %) і метил-1-(4-оксохроман-6-іл)циклопропанкарбоксилату (1,8 г, 38 %). 1-(4-Оксохроман-6-іл)циклопропанкарбонової кислота: ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 12,33 (ушир.с, 1H), 7,62 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,50 (дд, $J=2,4, 8,4$ Гц, 1H), 6,95 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,50 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,75 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 1,44-1,38 (м, 2H), 1,10-1,07 (м, 2H). МС (ІЕР): m/z 231,4 ($\text{M}+\text{H}^+$). 1-(4-Оксохроман-6-іл)циклопропанкарбоксилат: ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,83 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,48 (дд, $J=2,4, 8,4$ Гц, 1H), 6,93 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,55-4,52 (м, 2H), 3,62 (с, 3H), 2,80 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 1,62-1,56 (м, 2H), 1,18-1,15 (м, 2H).

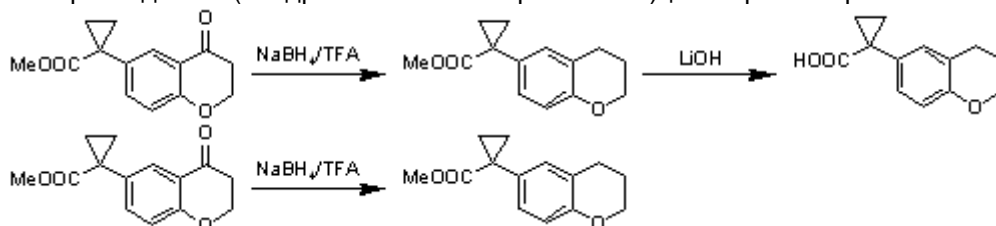
Приклад 23: 1-(4-Гідрокси-4-метоксихроман-6-іл)циклопропанкарбонової кислота



1-(4-Гідрокси-4-метоксихроман-6-іл)циклопропанкарбонової кислота

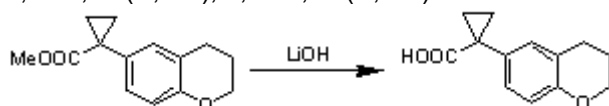
До розчину метил-1-(4-оксохроман-6-іл)циклопропанкарбоксилату (1,0 г, 4,1 ммоль) у MeOH (20 мл) і воді (20 мл) при кімнатній температурі порціями додавали $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0,70 г, 16 ммоль). Суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, після чого видаляли MeOH шляхом випарювання в умовах вакууму. До залишку додавали воду і Et_2O , водний шар розділяли, підкисляли додаванням HCl і екстрагували EtOAc (3×50 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним Na_2SO_4 і упарювали в умовах вакууму з одержанням 1-(4-гідрокси-4-метоксихроман-6-іл)циклопропанкарбонової кислоти (480 мг, 44 %). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 12,16 (с, 1H), 7,73 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,47 (дд, $J=2,0, 8,4$ Гц, 1H), 6,93 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 3,83-3,80 (м, 2H), 3,39 (с, 3H), 3,28-3,25 (м, 2H), 1,71-1,68 (м, 2H), 1,25-1,22 (м, 2H). МС (ІЕР): m/z 263,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 24: 1-(4-Гідрокси-4-метоксихроман-6-іл)циклопропанкарбонової кислота



Складний метиловий ефір 1-хроман-6-ілциклопропанкарбонової кислоти

До трифтороцтової кислоти (20 мл) при 0 °С в атмосфері N_2 порціями додавали NaBH_4 (0,70 г, 130 ммоль). Після перемішування протягом 5 хв., при 15 °С додавали розчин складного метилового ефіру 1-(4-оксохроман-6-іл)циклопропанкарбонової кислоти (1,6 г, 6,5 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі, після чого повільно гасили водою. Одержану суміш екстрагували EtOAc (3×50 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним Na_2SO_4 і упарювали в умовах вакууму з одержанням складного метилового ефіру 1-хроман-6-ілциклопропанкарбонової кислоти (1,4 г, 92 %), який використовували безпосередньо на наступній стадії. ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,07-7,00 (м, 2H), 6,73 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,17 (т, $J=5,1$ Гц, 2H), 3,62 (с, 3H), 2,79-2,75 (м, 2H), 2,05-1,96 (м, 2H), 1,57-1,54 (м, 2H), 1,16-1,13 (м, 2H).

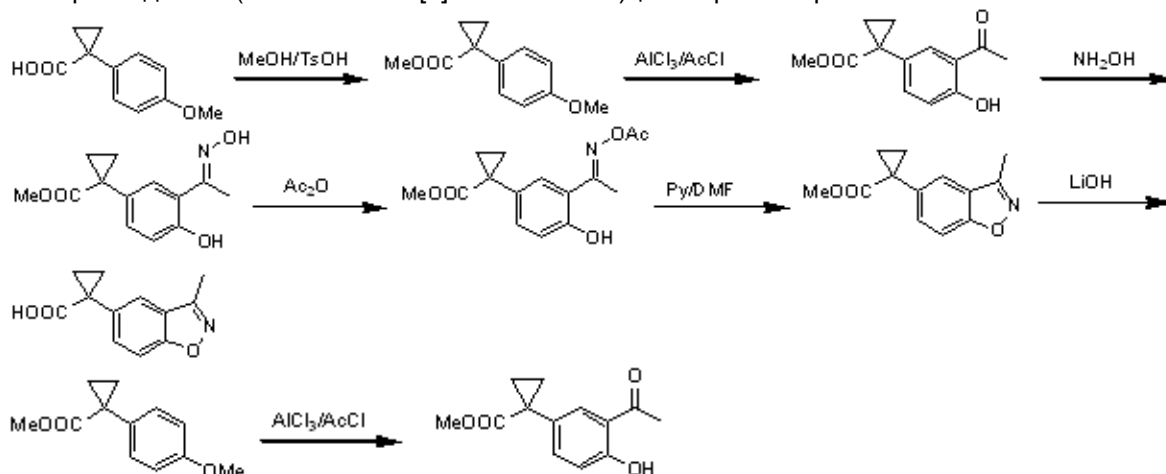


1-(4-Гідрокси-4-метоксихроман-6-іл)циклопропанкарбонової кислота

До розчину складного метилового ефіру 1-хроман-6-ілциклопропанкарбонової кислоти (1,4 г, 60 ммоль) у MeOH (20 мл) і воді (20 мл) при кімнатній температурі порціями додавали $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (1,0 г, 240 ммоль). Суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, після чого видаляли MeOH шляхом випарювання в умовах вакууму. Додавали воду і Et_2O , водний шар розділяли, підкисляли додаванням HCl і екстрагували EtOAc (3×50 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним Na_2SO_4 і упарювали в умовах вакууму з одержанням 1-(4-гідрокси-4-метоксихроман-6-іл)циклопропанкарбонової кислоти (1,0 г, 76 %). ^1H -ЯМР (400 МГц,

ДМСО) δ 12,10 (ушир.с, 1H), 6,95 (д, $J=2,4$ Гц, 2H), 6,61-6,59 (м, 1H), 4,09-4,06 (м, 2H), 2,70-2,67 (м, 2H), 1,88-1,86 (м, 2H), 1,37-1,35 (м, 2H), 1,04-1,01 (м, 2H). МС (ІЕР): m/z 217,4 ($M+H^+$).

Приклад 25: 1-(3-Метилбензо[*d*]ізоксазол-5-іл)циклопропанкарбонова кислота

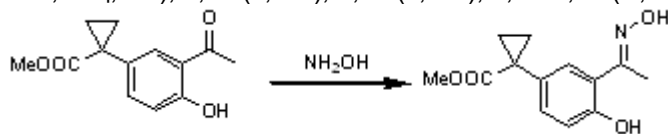


5

Складний метиловий ефір 1-(3-ацетил-4-гідроксифеніл)-циклопропанкарбонової кислоти

До перемішаної суспензії $AlCl_3$ (58 г, 440 ммоль) у CS_2 (500 мл) при кімнатній температурі додавали ацетилхлорид (7,4 г, 95 ммоль). Після перемішування протягом 5 хв., додавали метил-1-(4-метоксифеніл)-циклопропанкарбоксилат (15 г, 73 ммоль). Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2 год., після чого до суміші при кімнатній температурі обережно додавали воду з льодом. Одержану суміш екстрагували $EtOAc$ (3×150 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним Na_2SO_4 і упарювали в умовах зниженого тиску з одержанням складного метилового ефіру 1-(3-ацетил-4-гідроксифеніл)-циклопропанкарбонової кислоти (15 г, 81 %), який використовували на наступній стадії без додаткового очищення. 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 12,28 (с, 1H), 7,67 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,47 (дд, $J=2,0, 8,4$ Гц, 1H), 6,94 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 3,64 (с, 3H), 2,64 (с, 3H), 1,65-1,62 (м, 2H), 1,18-1,16 (м, 2H).

15

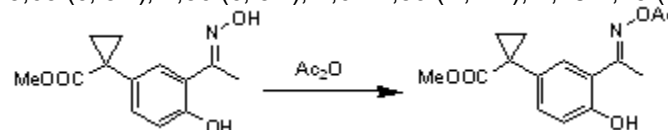


Складний метиловий ефір 1-[4-гідрокси-3-(1-гідроксііміноетил)феніл]-циклопропанкарбонової кислоти

20

До перемішаного розчину складного метилового ефіру 1-(3-ацетил-4-гідроксифеніл)-циклопропанкарбонової кислоти (14,6 г, 58,8 ммоль) у $EtOH$ (500 мл) при кімнатній температурі додавали гідроксиламіну гідрохлорид (9,00 г, 129 ммоль) і ацетат натрію (11,6 г, 141 ммоль). Одержану суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Після видалення $EtOH$ в умовах вакууму, додавали воду (200 мл) і $EtOAc$ (200 мл). Органічний шар розділяли, і екстрагували водний шар $EtOAc$ (3×100 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na_2SO_4 і упарювали в умовах вакууму з одержанням складного метилового ефіру 1-[4-гідрокси-3-(1-гідроксііміноетил)феніл]-циклопропанкарбонової кислоти (14,5 г, 98 %), який використовували на наступній стадії без додаткового очищення. 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 11,09 (с, 1H), 7,39 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,23 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 6,91 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 3,63 (с, 3H), 2,36 (с, 3H), 1,62-1,59 (м, 2H), 1,18-1,15 (м, 2H).

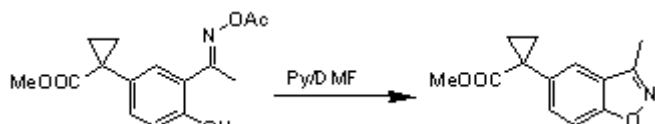
30



(Е)-метил-1-(3-(1-(ацетоксііміно)етил)-4-гідроксифеніл)-циклопропанкарбоксилат

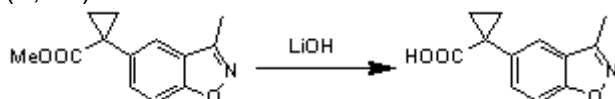
Розчин складного метилового ефіру 1-[4-гідрокси-3-(1-гідроксііміноетил)феніл]-циклопропанкарбонової кислоти (10,0 г, 40,1 ммоль) у Ac_2O (250 мл) нагрівали при $45^\circ C$ протягом 4 год. Видаляли Ac_2O шляхом випарювання в умовах вакууму, після чого додавали воду (100 мл) і $EtOAc$ (100 мл). Органічний шар розділяли, і екстрагували водний шар $EtOAc$ (2×100 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na_2SO_4 і упарювали в умовах вакууму з одержанням (Е)-метил-1-(3-(1-(ацетоксііміно)етил)-4-гідроксифеніл)-циклопропанкарбоксилату (10,5 г, 99 %), який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

40



Метил-1-(3-метилбензо[d]ізоксазол-5-іл)циклопропанкарбоксилат

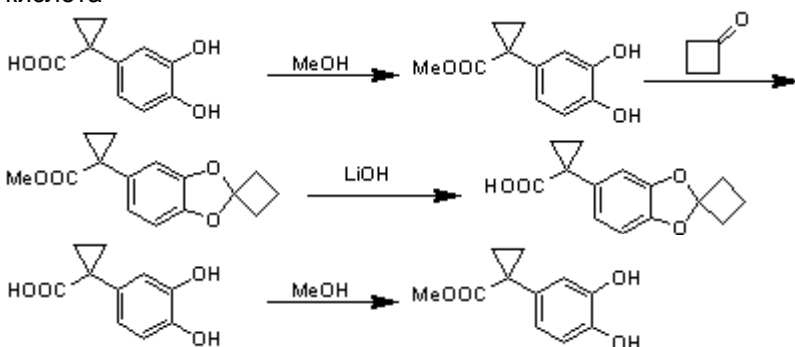
Розчин (Е)-метил-1-(3-(1-(ацетоксіміно)етил)-4-гідроксифеніл)-циклопропанкарбоксилату (10,5 г, 39,6 ммоль) і піридину (31,3 г, 396 ммоль) у DMF (150 мл) нагрівали при 125 °С протягом 10 год. Охолоджену реакційну суміш вливали у воду (250 мл) і екстрагували EtOAc (3×100 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na₂SO₄ і упарювали в умовах вакууму з одержанням неочищеного продукту, який очищали по методу колонкової хроматографії на силікагелі (петролейний ефір/етилацетат 50/1) з одержанням метил-1-(3-метилбензо[d]ізоксазол-5-іл)циклопропанкарбоксилату (7,5 г, 82 %). ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,58-7,54 (м, 2H), 7,48 (дд, J=1,5, 8,1 Гц, 1H), 3,63 (с, 3H), 2,58 (с, 3H), 1,71-1,68 (м, 2H), 1,27-1,23 (м, 2H).



1-(3-Метилбензо[d]ізоксазол-5-іл)циклопропанкарбонова кислота

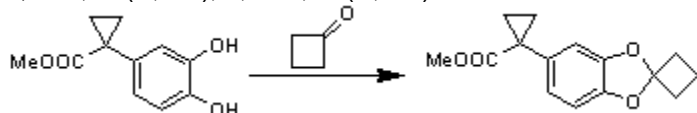
До розчину метил-1-(3-метилбензо[d]ізоксазол-5-іл)циклопропанкарбоксилату (1,5 г, 6,5 ммоль) у MeOH (20 мл) і воді (2 мл) при кімнатній температурі порціями додавали LiOH·H₂O (0,80 г, 19 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, після чого видаляли MeOH шляхом випарювання в умовах вакууму. Додавали воду і Et₂O, водний шар розділяли, підкисляли додаванням HCl і екстрагували EtOAc (3×50 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним Na₂SO₄ і упарювали в умовах вакууму з одержанням 1-(3-метилбензо[d]ізоксазол-5-іл)циклопропанкарбонової кислоти (455 мг, 32 %). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 12,40 (ушир.с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,60-7,57 (м, 2H), 2,63 (с, 3H), 1,52-1,48 (м, 2H), 1,23-1,19 (м, 2H). MS (IEP): m/z 218,1 (M+H⁺).

Приклад 26: 1-(Спіро[бензо[d][1,3]діоксол-2,1'-циклобутан]-5-іл)циклопропанкарбонова кислота



Складний метиловий ефір 1-(3,4-дигідроксифеніл)циклопропанкарбонової кислоти

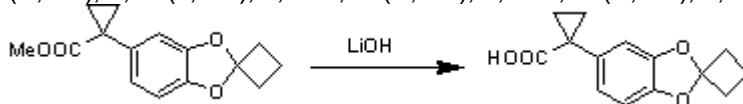
До розчину 1-(3,4-дигідроксифеніл)циклопропанкарбонової кислоти (4,5 г) у MeOH (30 мл) додавали TsOH (0,25 г, 1,3 ммоль). Перемішування продовжували при 50 °С протягом ночі, після чого суміш охолоджували до кімнатної температури. Суміш концентрували в умовах вакууму й очищали залишок по методу колонкової хроматографії на силікагелі (петролейний ефір/етилацетат 3/1) з одержанням складного метилового ефіру 1-(3,4-дигідроксифеніл)циклопропанкарбонової кислоти (2,1 г). ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO) δ 8,81 (ушир.с, 2H), 6,66 (д, J=2,1 Гц, 1H), 6,61 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,53 (дд, J=2,1, 8,1 Гц, 1H), 3,51 (с, 3H), 1,38-1,35 (м, 2H), 1,07-1,03 (м, 2H).



Метил-1-(спіро[бензо[d][1,3]діоксол-2,1'-циклобутан]-5-іл)циклопропанкарбоксилат

До розчину складного метилового ефіру 1-(3,4-дигідроксифеніл)-циклопропанкарбонової кислоти (1,0 г, 4,8 ммоль) у толуолі (30 мл) додавали TsOH (0,10 г, 0,50 ммоль) і циклобутанон (0,70 г, 10 ммоль). Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2 год., після чого концентрували в умовах вакууму. Залишок очищали по методу хроматографії на силікагелі (петролейний ефір/етилацетат 15/1) з одержанням метил-1-(спіро[бензо[d][1,3]діоксол-2,1'-

циклобутан]-5-іл)циклопропанкарбоксилату (0,6 г, 50 %). ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 6,78-6,65 (м, 3H), 3,62 (с, 3H), 2,64-2,58 (м, 4H), 1,89-1,78 (м, 2H), 1,56-1,54 (м, 2H), 1,53-1,12(м, 2H).

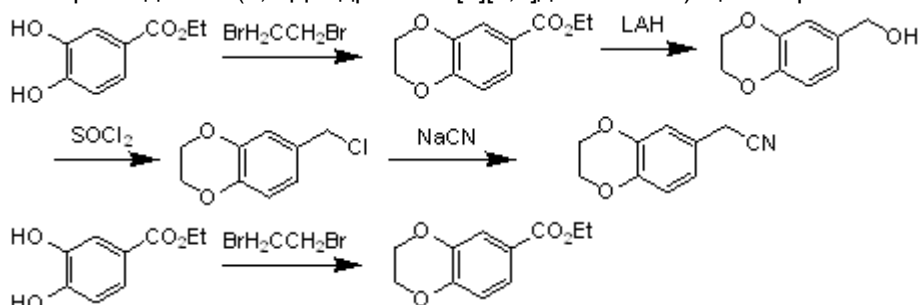


1-(Спіро[бензо[*d*][1,3]діоксол-2,1'-циклобутан]-5-іл)циклопропанкарбонова кислота

5 До суміші метил-1-(спіро[бензо[*d*][1,3]діоксол-2,1'-циклобутан]-5-іл)циклопропанкарбоксилату (0,60 г, 2,3 ммоль) у THF/ H_2O (4/1, 10 мл) додавали LiOH (0,30 г, 6,9 ммоль). Суміш перемішували при 60 °C протягом 24 год. До суміші при 0 °C повільно додавали HCl (0,5н) до pH 2-3. Суміш екстрагували EtOAc (3×10 мл). Об'єднані органічні фази промивали сольовим розчином, сушили над безводним MgSO_4 і промивали петролейним ефіром з одержанням 1-(спіро[бензо[*d*][1,3]діоксол-2,1'-циклобутан]-5-іл)циклопропанкарбонової кислоти (330 мг, 59 %).

10 ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,78-6,65 (м, 3H), 2,65-2,58 (м, 4H), 1,86-1,78 (м, 2H), 1,63-1,60 (м, 2H), 1,26-1,19 (м, 2H).

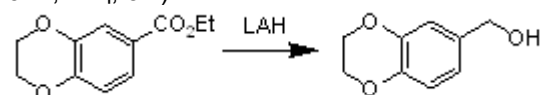
Приклад 27: 2-(2,3-Дигідробензо[*b*][1,4]діоксин-6-іл)ацетонітрил



15 Складний етиловий ефір 2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-карбонової кислоти

До суспензії Cs_2CO_3 (270 г, 1,49 моль) у DMF (1000 мл) при кімнатній температурі додавали складний етиловий ефір 3,4-дигідроксибензойної кислоти (54,6 г, 0,3 моль) і 1,2-диброметан (54,3 г, 0,29 моль). Одержану суміш перемішували при 80 °C протягом ночі, а потім вливали у воду з льодом. Суміш екстрагували EtOAc (3×200 мл). Об'єднані органічні фази промивали водою (3×200 мл) і сольовим розчином (100 мл), сушили над Na_2SO_4 і концентрували досуха. Залишок очищали на колонці із силікагелем (петролейний ефір/етилацетат 50/1) з одержанням складного етилового ефіру 2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-карбонової кислоти (18 г, 29 %).

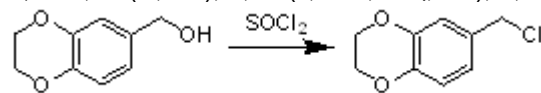
25 ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,53 (дд, $J=1,8, 7,2$ Гц, 2H), 6,84-6,87 (м, 1H), 4,22-4,34 (м, 6H), 1,35 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).



(2,3-Дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)метанол

До суспензії LiAlH_4 (2,8 г, 74 ммоль) у THF (20 мл) при 0 °C в атмосфері N_2 по краплях додавали розчин складного етилового ефіру 2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-карбонової кислоти (15 г, 72 ммоль) у THF (10 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., а потім обережно гасили додаванням води (2,8 мл) і NaOH (10 %, 28 мл) при охолодженні. Тверду речовину, що випала в осад, відфільтровували, і упарювали фільтрат досуха з одержанням (2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)метанолу (10,6 г).

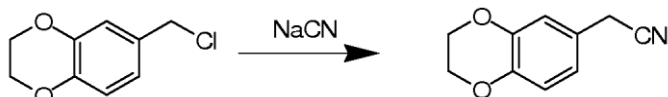
30 ^1H -ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6,73-6,78 (м, 3H), 5,02 (т, $J=5,7$ Гц, 1H), 4,34 (д, $J=6,0$ Гц, 2H), 4,17-4,20 (м, 4H).



35 6-Хлорметил-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин

Суміш (2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)метанолу (10,6 г) у SOCl_2 (10 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хв., а потім вливали у воду з льодом. Органічний шар розділяли, і екстрагували водну фазу дихлорметаном (3×50 мл). Об'єднані органічні фази промивали NaHCO_3 (нас. розчин), водою і сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 і концентрували досуха з одержанням 6-хлорметил-2,3-дигідробензо[1,4]діоксину (12 г, 88 % у два прийоми), який використовували безпосередньо на наступній стадії.

40



2-(2,3-Дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-іл)ацетонітрил

Суміш 6-хлорметил-2,3-дигідробензо[1,4]діоксину (12,5 г, 67,7 ммоль) і NaCN (4,30 г, 87,8 ммоль) у ДМСО (50 мл) перемішували при к.т. протягом 1 год. Суміш вливали у воду (150 мл), а потім екстрагували дихлорметаном (4×50 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (2×50 мл) і сольовим розчином (50 мл), сушили над Na₂SO₄ і концентрували досуха. Залишок очищали на колонці із силікагелем (петролейний ефір/етилацетат 50/1) з одержанням 2-(2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-іл)ацетонітрилу у вигляді жовтого масла (10,2 г, 86 %). ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 6,78-6,86 (м, 3H), 4,25 (с, 4H), 3,63 (с, 2H).

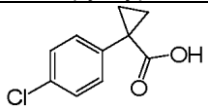
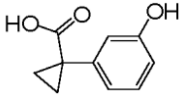
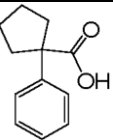
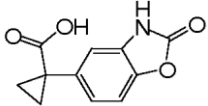
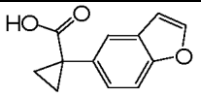
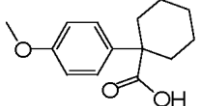
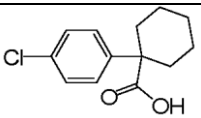
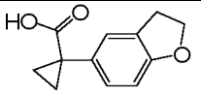
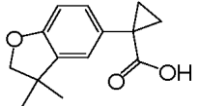
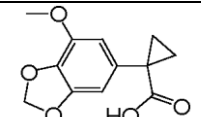
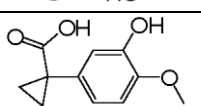
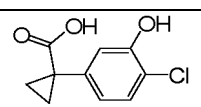
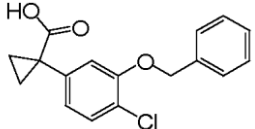
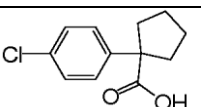
У наступній Таблиці 2 представлений перелік карбонових кислот конструктивних блоків, які були комерційно доступними або приготувалися відповідно до одного із трьох способів, описаних вище.

Таблиця 2

Карбонові кислоти конструктивні блоки

Назва	Структура
1-бензо[1,3]діоксол-5-ілциклопропан-1-карбонова кислота	
1-(2,2-дифторбензо[1,3]діоксол-5-іл)циклопропан-1-карбонова кислота	
1-(3,4-дигідроксифеніл)циклопропанкарбонова кислота	
1-(3-метоксифеніл)циклопропан-1-карбонова кислота	
1-(2-метоксифеніл)циклопропан-1-карбонова кислота	
1-[4-(трифторметокси)феніл]циклопропан-1-карбонова кислота	
1-(2,2-диметилбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбонова кислота	
тетрагідро-4-(4-метоксифеніл)-2H-піран-4-карбонова кислота	
1-фенілциклопропан-1-карбонова кислота	
1-(4-метоксифеніл)циклопропан-1-карбонова кислота	

Продовження таблиці 2

Назва	Структура
1-(4-хлорфеніл)циклопропан-1-карбонова кислота	
1-(3-гідроксифеніл)циклопропанкарбонова кислота	
1-фенілциклопентанкарбонова кислота	
1-(2-оксо-2,3-дигідробензо[d]оксазол-5-іл)циклопропанкарбонова кислота	
1-(бензофуран-5-іл)циклопропанкарбонова кислота	
1-(4-метоксифеніл)циклогексанкарбонова кислота	
1-(4-хлорфеніл)циклогексанкарбонова кислота	
1-(2,3-дигідробензофуран-5-іл)циклопропанкарбонова кислота	
1-(3,3-диметил-2,3-дигідробензофуран-5-іл)циклопропанкарбонова кислота	
1-(7-метоксибензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбонова кислота	
1-(3-гідрокси-4-метоксифеніл)циклопропанкарбонова кислота	
1-(4-хлор-3-гідроксифеніл)циклопропанкарбонова кислота	
1-(3-(бензилокси)-4-хлорфеніл)циклопропанкарбонова кислота	
1-(4-хлорфеніл)циклопентанкарбонова кислота	

Продовження таблиці 2

Назва	Структура
1-(3-(бензилокси)-4-метоксифеніл)циклопропанкарбонова кислота	
1-(3-хлор-4-метоксифеніл)циклопропанкарбонова кислота	
1-(3-фтор-4-метоксифеніл)циклопропанкарбонова кислота	
1-(4-метокси-3-метилфеніл)циклопропанкарбонова кислота	
1-(4-(бензилокси)-3-метоксифеніл)циклопропанкарбонова кислота	
1-(4-хлор-3-метоксифеніл)циклопропанкарбонова кислота	
1-(3-хлор-4-гідроксифеніл)циклопропанкарбонова кислота	
1-(3-(гідроксиметил)-4-метоксифеніл)циклопропанкарбонова кислота	
1-(4-метоксифеніл)циклопентанкарбонова кислота	
1-фенілциклогексанкарбонова кислота	
1-(3,4-диметоксифеніл)циклопропанкарбонова кислота	
1-(7-хлорбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбонова кислота	
1-(бензо[d]оксазол-5-іл)циклопропанкарбонова кислота	
1-(7-фторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбонова кислота	
1-(3,4-дифторфеніл)циклопропанкарбонова кислота	

Продовження таблиці 2

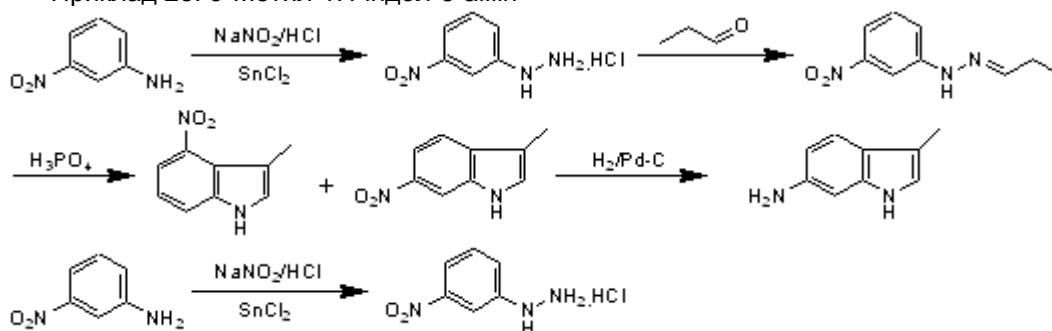
Назва	Структура
1-(1H-індол-5-іл)циклопропанкарбонова кислота	
1-(1H-бензо[d]імідазол-5-іл)циклопропанкарбонова кислота	
1-(2-метил-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)циклопропанкарбонова кислота	
1-(1-метил-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)циклопропанкарбонова кислота	
1-(3-метилбензо[d]ізоксазол-5-іл)циклопропанкарбонова кислота	
1-(спіро[бензо[d][1,3]діоксол-2,1'-циклобутан]-5-іл)циклопропанкарбонова кислота	
1-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-іл)циклопропанкарбонова кислота	
1-(1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-іл)циклопропанкарбонова кислота	
1-(1,3-дигідроізобензофуран-5-іл)циклопропанкарбонова кислота	
1-(6-фторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбонова кислота	
1-(2,3-дигідробензофуран-6-іл)циклопропанкарбонова кислота	
1-(хроман-6-іл)циклопропанкарбонова кислота	
1-(4-гідрокси-4-метоксихроман-6-іл)циклопропанкарбонова кислота	
1-(4-оксохроман-6-іл)циклопропанкарбонова кислота	
1-(3,4-дихлорфеніл)циклопропанкарбонова кислота	
1-(2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-іл)циклопропанкарбонова кислота	

Назва	Структура
1-(бензофуран-6-іл)циклопропанкарбонова кислота	

Конкретні методики

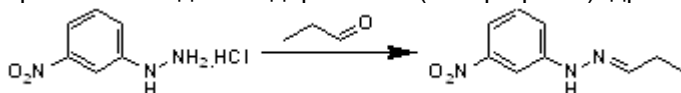
Синтез аміноіндольних конструктивних блоків

5 Приклад 28: 3-Метил-1H-індол-6-амін



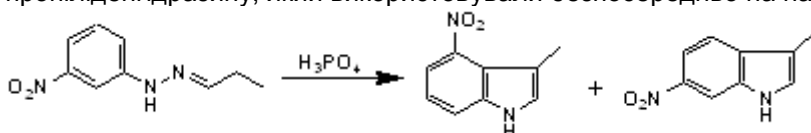
(3-Нітрофеніл)гідразину гідрохлорид

- 10 3-Нітрофеніламін (27,6 г, 0,2 моль) розчиняли в суміші H_2O (40 мл) і 37 % HCl (40 мл). До суміші при 0 °С додавали розчин NaNO_2 (13,8 г, 0,2 моль) у H_2O (60 мл), а потім при цій температурі додавали розчин $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (135,5 г, 0,6 моль) у 37 % HCl (100 мл). Після перемішування при 0 °С протягом 0,5 год., нерозчинені речовини видаляли шляхом фільтрації і промивали водою з одержанням (3-нітрофеніл)гідразину гідрохлориду (27,6 г, 73 %).



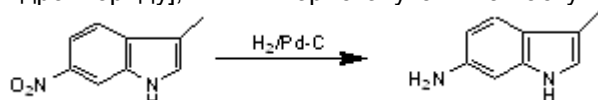
- 15 N-(3-нітрофеніл)-N'-пропіліденгідразин

- До перемішаної суспензії (3-нітрофеніл)гідразину гідрохлориду (1,89 г, 10 ммоль) у етанолі (20 мл) повільно додавали розчин гідроксиду натрію (10 %, 15 мл) до pH 6. До суміші додавали оцтову кислоту (5 мл), а потім пропіональдегід (0,7 г, 12 ммоль). Після перемішування протягом 3 год. при кімнатній температурі, суміш вливали у воду з льодом, одержаний осад витягали шляхом фільтрації, промивали водою і сушили на повітрі з одержанням (Е)-1-(3-нітрофеніл)-2-пропіліденгідразину, який використовували безпосередньо на наступній стадії.



3-Метил-4-нітро-1H-індол і 3-метил-6-нітро-1H-індол

- 25 Суміш (Е)-1-(3-нітрофеніл)-2-пропіліденгідразину, розчиненого в 85 % H_3PO_4 (20 мл) і толуолі (20 мл), нагрівали при 90-100 °С протягом 2 год. Після охолодження видаляли толуол в умовах зниженого тиску. Одержане масло підлугувували до pH 8 додаванням 10 % NaOH . Водний шар екстрагували EtOAc (3×100 мл). Об'єднані органічні шари сушили, фільтрували і концентрували в умовах зниженого тиску з одержанням суміші 3-метил-4-нітро-1H-індолу і 3-метил-6-нітро-1H-індолу [1,5 г усього, 86 %, у два прийоми з (3-нітрофеніл)гідразину гідрохлориду], який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

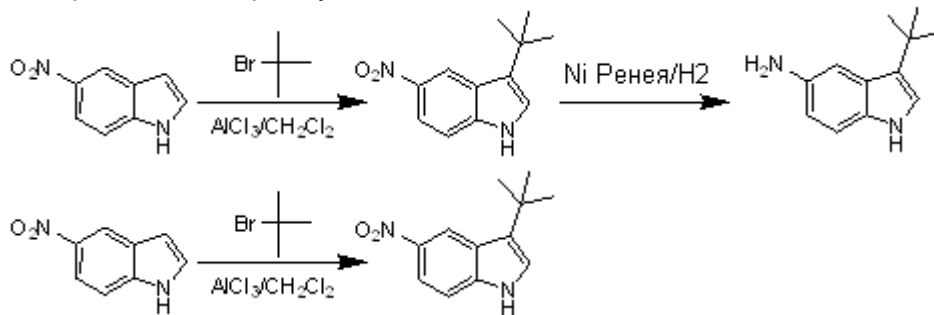


3-Метил-1H-індол-6-амін

- 35 Неочищену суміш з попередніх стадій (3 г, 17 ммоль) і 10 % Pd-C (0,5 г) у етанолі (30 мл) перемішували протягом ночі в атмосфері H_2 (1 атм.) при кімнатній температурі. Pd-C відфільтровували, і концентрували фільтрат в умовах зниженого тиску. Твердий залишок очищали на колонці з одержанням 3-метил-1H-індол-6-аміну (0,6 г, 24 %). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,59

(ушир.с. 1H), 7,34 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,77 (с, 1H), 6,64 (с, 1H), 6,57 (м, 1H), 3,57 (ушир.с, 2H), 2,28 (с, 3H). МС (ІЕР): m/e 147,2 (M+H⁺).

Приклад 29: 3-Трет-бутил-1H-індол-5-амін



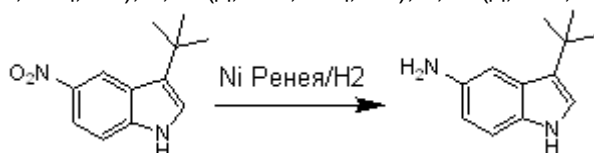
5

3-Трет-бутил-5-нітро-1H-індол

До суміші 5-нітро-1H-індолу (6,0 г, 37 ммоль) і AlCl₃ (24 г, 0,18 моль) у CH₂Cl₂ (100 мл) при 0 °С по краплях додавали 2-бром-2-метилпропан (8,1 г, 37 ммоль). Після перемішування при 15 °С протягом ночі, суміш вливали на лід (100 мл). Солі, що випали в осад, видаляли шляхом фільтрації, і екстрагували водний шар CH₂Cl₂ (3×30 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою, сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄ і концентрували в умовах вакууму з одержанням неочищеного продукту, який очищали по методу колонкової хроматографії на силікагелі (петролейний ефір/етилацетат 20/1) з одержанням 3-трет-бутил-5-нітро-1H-індолу (2,5 г, 31 %). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,49 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,31 (ушир.с, 1H), 8,05 (дд, J=2,0, 8,8 Гц, 1H), 7,33 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,42 (д, J=1,6 Гц, 1H), 1,42 (с, 9H).

10

15



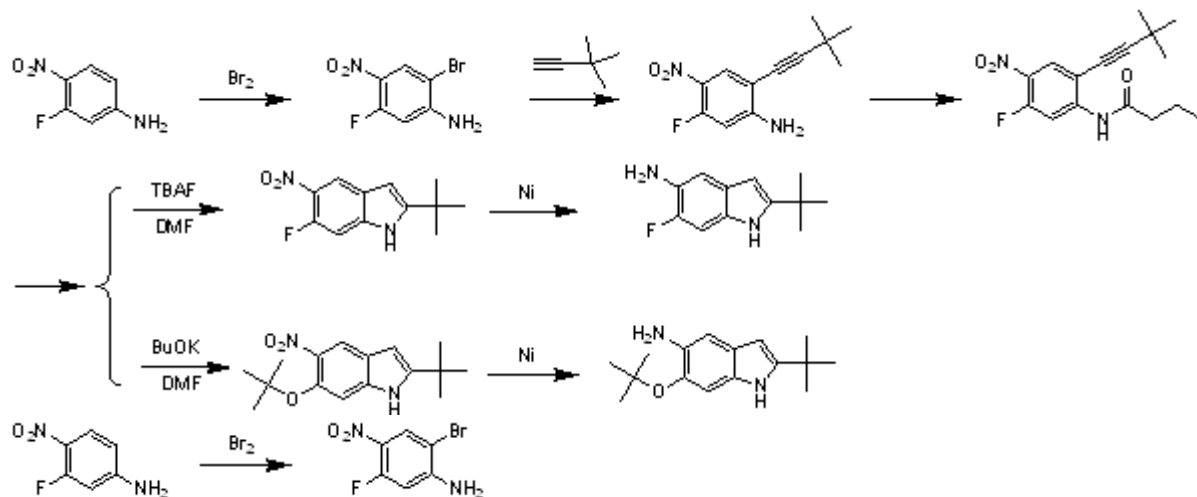
3-Трет-бутил-1H-індол-5-амін

До розчину 3-трет-бутил-5-нітро-1H-індолу (2,5 г, 12 ммоль) у MeOH (30 мл) в атмосфері N₂ додавали нікель Ренея (0,2 г). Суміш перемішували в атмосфері водню (1 атм.) при 15 °С протягом 1 год. Каталізатор відфільтровували, і концентрували фільтрат досуха в умовах вакууму. Залишок очищали по методу препаративної ВЕРХ з одержанням 3-трет-бутил-1H-індол-5-аміну (0,43 г, 19 %). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,72 (ушир.с, 1H), 7,11 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,86 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,59 (дд, J=2,0, 8,4 Гц, 1H), 6,09 (д, J=1,6 Гц, 1H), 1,37 (с, 9H). МС (ІЕР): m/e 189,1 (M+H⁺).

20

25

Приклад 30: 2-Трет-бутил-6-фтор-1H-індол-5-амін і 6-трет-бутокс-2-трет-бутил-1H-індол-5-амін

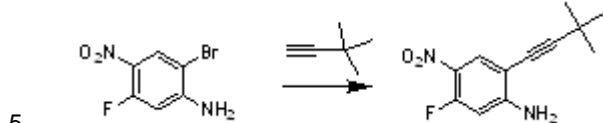


2-Бром-5-фтор-4-нітроанілін

30

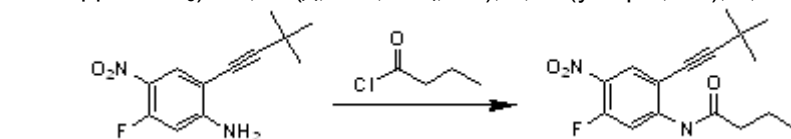
До суміші 3-фтор-4-нітроаніліну (6,5 г, 42,2 ммоль) у AcOH (80 мл) і хлороформі (25 мл) при 0 °С по краплях додавали Br₂ (2,15 мл, 42,2 ммоль). Після додавання одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год., а потім вливали у воду з льодом. Суміш підлугувували до pH~8,0-9,0 додаванням водного NaOH (10 %) при охолодженні, а потім

екстрагували EtOAc (3×50 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (2×80 мл) і сольовим розчином (100 мл), сушили над Na₂SO₄ і концентрували в умовах зниженого тиску з одержанням 2-бром-5-фтор-4-нітроаніліну (9 г, 90 %). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,26 (д, J=8,0, Гц, 1H), 7,07 (ушир.с, 2H), 6,62 (д, J=9,6 Гц, 1H).



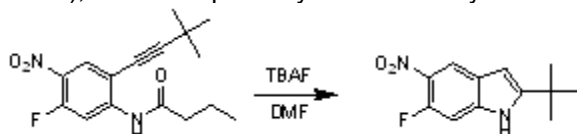
2-(3,3-Диметилбут-1-ініл)-5-фтор-4-нітроанілін

Суміш 2-бром-5-фтор-4-нітроаніліну (9,0 г, 38,4 ммоль), 3,3-диметилбут-1-ину (9,95 г, 121 ммоль), CuI (0,5 г, 2,6 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (3,4 г, 4,86 ммоль) і Et₃N (14 мл, 6,9 ммоль) у толуолі (100 мл) і воді (50 мл) нагрівали при 70 °С протягом 4 год. Водний шар розділяли, органічний шар промивали водою (2×80 мл) і сольовим розчином (100 мл), сушили над Na₂SO₄ і концентрували досуха в умовах зниженого тиску. Залишок перекристалізовували з ефіром з одержанням 2-(3,3-диметилбут-1-ініл)-5-фтор-4-нітроаніліну (4,2 г, 46 %). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,84 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,84 (ушир.с, 2H), 6,54 (д, J=14,4 Гц, 1H), 1,29 (с, 9H).



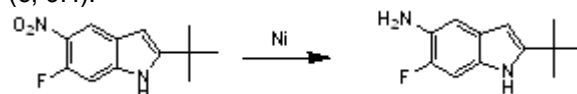
N-(2-(3,3-диметилбут-1-ініл)-5-фтор-4-нітрофеніл)бутирамід

До розчину 2-(3,3-диметилбут-1-ініл)-5-фтор-4-нітроаніліну (4,2 г, 17,8 ммоль) у дихлорметані (50 мл) і Et₃N (10,3 мл, 71,2 ммоль) при 0 °С додавали бутирилхлорид (1,9 г, 17,8 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., а потім вливали у воду. Водну фазу розділяли, органічний шар промивали водою (2×50 мл) і сольовим розчином (100 мл), сушили над Na₂SO₄ і концентрували досуха в умовах зниженого тиску. Залишок промивали ефіром з одержанням N-(2-(3,3-диметилбут-1-ініл)-5-фтор-4-нітрофеніл)бутирамід (3,5 г, 67 %), який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.



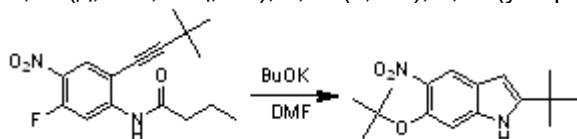
2-Трет-бутил-6-фтор-5-нітро-1H-індол

Розчин N-(2-(3,3-диметилбут-1-ініл)-5-фтор-4-нітрофеніл)бутирамід (3,0 г, 9,8 ммоль) і TBAF (4,5 г, 17,2 ммоль) у DMF (25 мл) нагрівали при 100 °С протягом ночі. Суміш вливали у воду, а потім екстрагували EtOAc (3×80 мл). Об'єднані екстракти промивали водою (50 мл) і сольовим розчином (50 мл), сушили над Na₂SO₄ і концентрували досуха в умовах зниженого тиску. Залишок очищали по методу колонкової хроматографії на силікагелі (петролейний ефір/етилацетат 20/1) з одержанням 2-трет-бутил-6-фтор-5-нітро-1H-індолу (1,5 г, 65 %). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,30 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,12 (д, J=11,6 Гц, 1H), 6,35 (д, J=1,2 Гц, 1H), 1,40 (с, 9H).



2-Трет-бутил-6-фтор-1H-індол-5-амін

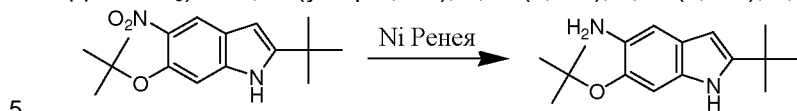
Суспензію 2-трет-бутил-6-фтор-5-нітро-1H-індолу (1,5 г, 6,36 ммоль) і Ni (0,5 г) у MeOH (20 мл) перемішували в атмосфері H₂ (1 атм.) при кімнатній температурі протягом 3 год. Каталізатор відфільтровували, і концентрували фільтрат досуха в умовах зниженого тиску. Залишок перекристалізовували введенням в ефір з одержанням 2-трет-бутил-6-фтор-1H-індол-5-аміну (520 мг, 38 %). ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,46 (ушир.с, 1H), 6,90 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,75 (д, J=9,0 Гц, 1H), 5,86 (с, 1H), 4,37 (ушир.с, 2H), 1,29 (с, 9H). MS (IEP): m/e 206,6.



6-Трет-бутоксид-2-трет-бутил-5-нітро-1H-індол

Розчин N-(2-(3,3-диметилбут-1-ініл)-5-фтор-4-нітрофеніл)бутирамід (500 мг, 1,63 ммоль) і t-BuOK (0,37 г, 3,26 ммоль) у DMF (10 мл) нагрівали при 70 °С протягом 2 год. Суміш вливали у

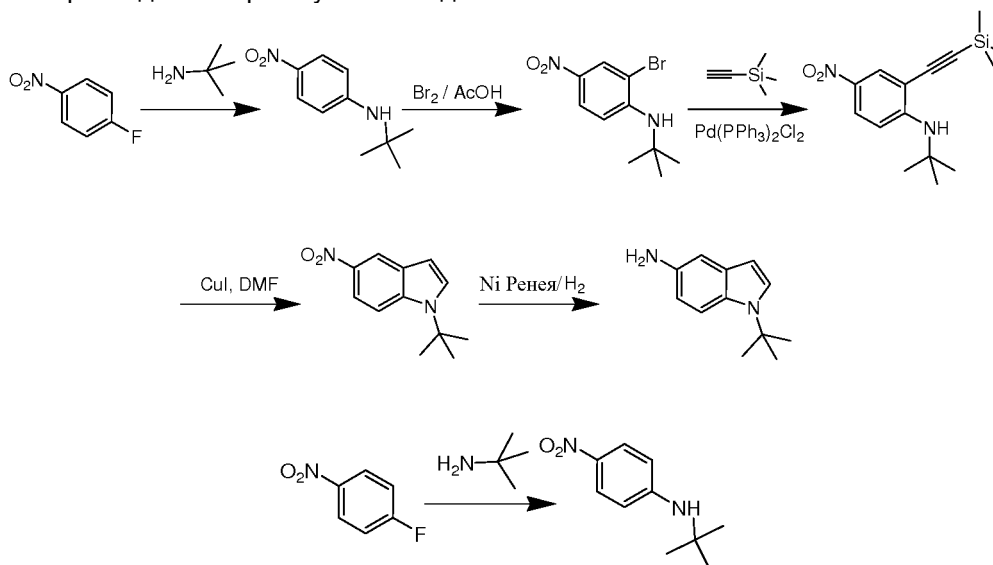
воду, а потім екстрагували EtOAc (3×50 мл). Об'єднані екстракти промивали водою (50 мл) і сольовим розчином (50 мл), сушили над Na₂SO₄ і концентрували в умовах зниженого тиску з одержанням 6-трет-бутоксид-2-трет-бутил-5-нітро-1H-індолу (100 мг, 21 %). ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,35 (ушир.с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,08 (с, 1H), 6,25 (с, 1H), 1,34 (с, 9H), 1,30 (с, 9H).



6-Трет-бутоксид-2-трет-бутил-1H-індол-5-амін

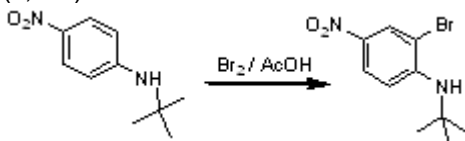
Суспензію 6-трет-бутоксид-2-трет-бутил-5-нітро-1H-індолу (100 мг, 0,36 ммоль) і Ni Ренея (0,5 г) у MeOH (15 мл) перемішували в атмосфері H₂ (1 атм.) при кімнатній температурі протягом 2,5 год. Каталізатор відфільтровували, і концентрували фільтрат досуха в умовах зниженого тиску. Залишок перекристалізовували введенням в ефір з одержанням 6-трет-бутоксид-2-трет-бутил-1H-індол-5-аміну (30 мг, 32 %). ¹H-ЯМР (300 МГц, MeOD) 6,98 (с, 1H), 6,90 (с, 1H), 5,94 (д, J=0,6 Гц, 1H), 1,42 (с, 9H), 1,36 (с, 9H). МС (ІЕР): m/e 205,0.

Приклад 31: 1-Трет-бутил-1H-індол-5-амін



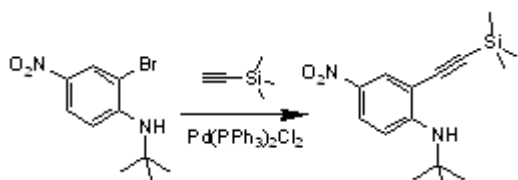
15 N-трет-бутил-4-нітроанілін

Розчин 1-фтор-4-нітробензолу (1 г, 7,1 ммоль) і трет-бутиламіну (1,5 г, 21 ммоль) у ДМСО (5 мл) перемішували при 75 °С протягом ночі. Суміш вливали у воду (10 мл) і екстрагували EtOAc (3×7 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою, сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄ і концентрували в умовах вакууму досуха. Залишок очищали по методу колонкової хроматографії на силікагелі (петролейний ефір/етилацетат 30/1) з одержанням N-трет-бутил-4-нітроаніліну (1 г, 73 %). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,03-8,00 (м, 2H), 6,61-6,57 (м, 2H), 4,67 (ушир.с, 1H), 1,42 (с, 9H).



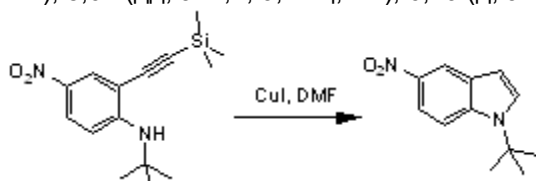
(2-Бром-4-нітрофеніл)-трет-бутиламін

До розчину N-трет-бутил-4-нітроаніліну (1 г, 5,1 ммоль) у AcOH (5 мл) при 15 °С по краплях додавали Br₂ (0,86 г, 54 ммоль). Після додавання суміш перемішували при 30 °С протягом 30 хв., а потім фільтрували. Осад на фільтрі підлговували до рН 8-9 додаванням водного NaHCO₃. Водний шар екстрагували EtOAc (3×10 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою, сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄ і концентрували в умовах вакууму з одержанням (2-бром-4-нітрофеніл)-трет-бутиламіну (0,6 г, 43 %). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,37 (дд, J=2,4 Гц, 1H), 8,07 (дд, J=2,4, 9,2 Гц, 1H), 6,86 (д, J=9,2 Гц, 1H), 5,19 (ушир.с, 1H), 1,48 (с, 9H).



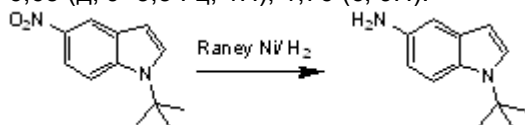
Трет-бутил-(4-нітро-2-триметилсиланілетинілфеніл)амін

До розчину (2-бром-4-нітрофеніл)-трет-бутиламіну (0,6 г, 2,2 ммоль) у Et₃N (10 мл) в атмосфері N₂ послідовно додавали Pd(PPh₃)₂Cl₂ (70 мг, 0,1 ммоль), CuI (20,9 мг, 0,1 ммоль) і етинілтриметилсилан (0,32 г, 3,3 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 70 °С протягом ночі. Видаляли розчинник в умовах вакууму, і промивали залишок EtOAc (3×10 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою, сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄ і концентрували досуха в умовах вакууму. Залишок очищали по методу колонкової хроматографії на силікагелі (петролейний ефір/етилацетат 20/1) з одержанням трет-бутил-(4-нітро-2-триметилсиланілетинілфеніл)аміну (100 мг, 16 %). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,20 (д, J=2,4, Гц, 1H), 8,04 (дд, J=2,4, 9,2 Гц, 1H), 6,79 (д, J=9,6 Гц, 1H), 5,62 (ушир.с, 1H), 1,41 (с, 9H), 0,28 (с, 9H).



1-Трет-бутил-5-нітро-1H-індол

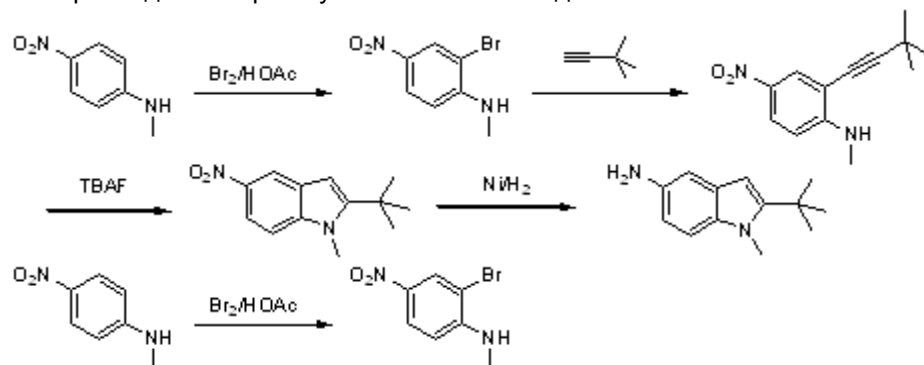
До розчину трет-бутил-(4-нітро-2-триметилсиланілетинілфеніл)аміну (10 мг, 0,035 ммоль) у DMF (2 мл) в атмосфері N₂ додавали CuI (13 мг, 0,07 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 100 °С протягом ночі. У цей час до суміші додавали EtOAc (4 мл). Суміш фільтрували, фільтрат промивали водою, сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄ і концентрували в умовах вакууму з одержанням 1-трет-бутил-5-нітро-1H-індолу (7 мг, 93 %). ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,57 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,06 (дд, J=2,4, 9,3 Гц, 1H), 7,65 (д, J=9,3 Гц, 1H), 7,43 (д, J=3,3 Гц, 1H), 6,63 (д, J=3,3 Гц, 1H), 1,76 (с, 9H).



1-Трет-бутил-1H-індол-5-амін

До розчину 1-трет-бутил-5-нітро-1H-індолу (6,5 г, 0,030 моль) у MeOH (100 мл) в атмосфері N₂ додавали нікель Ренея (0,65 г, 10 %). Суміш перемішували в атмосфері водню (1 атм.) при 30 °С протягом 1 год. Каталізатор відфільтровували, і концентрували фільтрат досуха в умовах вакууму. Залишок очищали по методу колонкової хроматографії на силікагелі (PE/EtOAc 1/2) з одержанням 1-трет-бутил-1H-індол-5-аміну (2,5 г, 45 %). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,44 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,19 (дд, J=3,2 Гц, 1H), 6,96 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,66 (д, J=2,0, 8,8 Гц, 1H), 6,26 (д, J=3,2 Гц, 1H), 1,67 (с, 9H). МС (ІЕР): m/e 189,2 (M+H⁺).

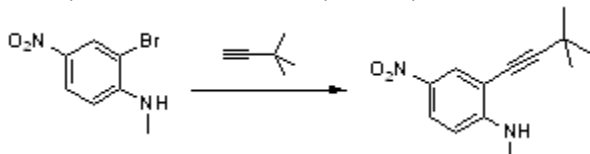
Приклад 32: 2-Трет-бутил-1-метил-1H-індол-5-амін



(2-Бром-4-нітрофеніл)метиламін

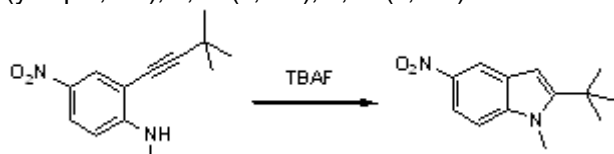
До розчину метил-(4-нітрофеніл)аміну (15,2 г, 0,1 моль) у AcOH (150 мл) і CHCl₃ (50 мл) при 5 °С по краплях додавали Br₂ (16,0 г, 0,1 моль). Суміш перемішували при 10 °С протягом 1 год., а потім підлюговували додаванням нас. водн. NaHCO₃. Одержану суміш екстрагували EtOAc (3×100 мл), об'єднані органічні шари сушили над безводним Na₂SO₄ і упарювали в умовах

вакууму з одержанням (2-бром-4-нітрофеніл)метиламіну (23,0 г, 99 %), який використовували на наступній стадії без додаткового очищення. ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,37 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,13 (дд, $J=2,4, 9,0$ Гц, 1H), 6,58 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 5,17 (ушир.с, 1H), 3,01 (д, $J=5,4$ Гц, 3H).



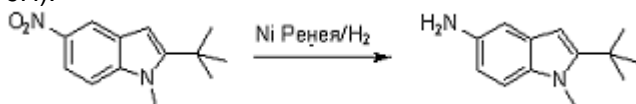
5 [2-(3,3-Диметилбут-1-иніл)-4-нітрофеніл]метиламін

До розчину (2-бром-4-нітрофеніл)метиламіну (22,5 г, 97,4 ммоль) у толуолі (200 мл) і воді (100 мл) в атмосфері N_2 послідовно додавали Et_3N (19,7 г, 195 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (6,8 г, 9,7 ммоль), CuI (0,7 г, 3,9 ммоль) і 3,3-диметилбут-1-ин (16,0 г, 195 ммоль). Суміш нагрівали при 70°C протягом 3 годин, а потім охолоджували до кімнатної температури. Одержану суміш екстрагували EtOAc (3×100 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним Na_2SO_4 і упарювали в умовах вакууму з одержанням [2-(3,3-диметилбут-1-иніл)-4-нітрофеніл]метиламіну (20,1 г, 94 %), який використовували на наступній стадії без додаткового очищення. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,15 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,08 (дд, $J=2,8, 9,2$ Гц, 1H), 6,50 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 5,30 (ушир.с, 1H), 3,00 (с, 3H), 1,35 (с, 9H).



15 2-Трет-бутил-1-метил-5-нітро-1H-індол

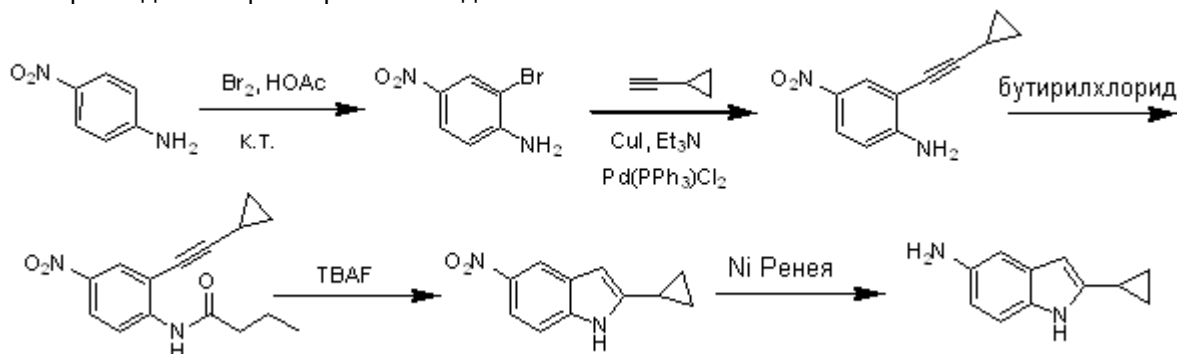
Розчин [2-(3,3-диметилбут-1-иніл)-4-нітрофеніл]метиламіну (5,0 г, 22,9 ммоль) і TBAF (23,9 г, 91,6 ммоль) у THF (50 мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Розчинник видаляли шляхом випарювання в умовах вакууму, і розчиняли залишок у сольовому розчині (100 мл) і EtOAc (100 мл). Органічну фазу розділяли, сушили над Na_2SO_4 і упарювали в умовах вакууму з одержанням 2-трет-бутил-1-метил-5-нітро-1H-індолу (5,0 г, 99 %), який використовували на наступній стадії без додаткового очищення. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,47 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,07 (дд, $J=2,4, 9,2$ Гц, 1H), 7,26-7,28 (м, 1H), 6,47 (с, 1H), 3,94 (с, 3H), 1,50 (с, 9H).

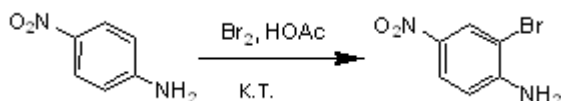


25 2-Трет-бутил-1-метил-1H-індол-5-амін

До розчину 2-трет-бутил-1-метил-5-нітро-1H-індолу (3,00 г, 13,7 ммоль) у MeOH (30 мл) в атмосфері азоту додавали Ni Ренея (0,3 г). Суміш перемішували в атмосфері водню (1 атм.) при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш фільтрували через шар целіту, і упарювали фільтрат в умовах вакууму. Неочищений залишок очищали по методу колонкової хроматографії на силікагелі (петролейний ефір/ EtOAc 20/1) з одержанням 2-трет-бутил-1-метил-1H-індол-5-аміну (1,7 г, 66 %). ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,09 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,89-6,9 (м, 1H), 6,66 (дд, $J=2,4, 8,7$ Гц, 1H), 6,14 (д, $J=0,6$ Гц, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,40 (ушир.с, 2H), 1,45 (с, 9H). МС (IEP): m/e 203,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

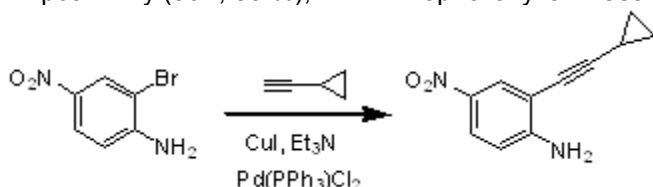
35 Приклад 33: 2-Циклопропіл-1H-індол-5-амін





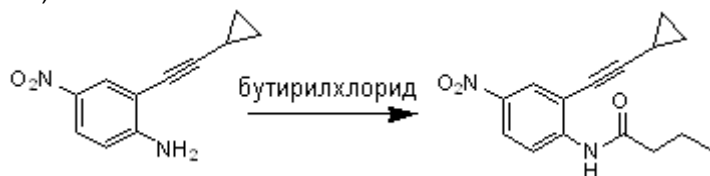
2-Бром-4-нітроанілін

До розчину 4-нітроаніліну (25 г, 0,18 моль) у HOAc (150 мл) при кімнатній температурі по краплях додавали рідкий Br₂ (30 г, 0,19 моль). Суміш перемішували протягом 2 годин. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації і вливали у воду (100 мл), яку підлговували до pH 7 додаванням нас. водн. NaHCO₃ і екстрагували EtOAc (3×300 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na₂SO₄ і упарювали в умовах зниженого тиску з одержанням 2-бром-4-нітроаніліну (30 г, 80 %), який використовували безпосередньо на наступній стадії.



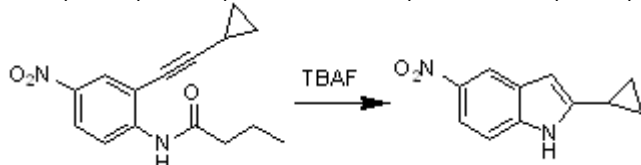
2-(Циклопропілетиніл)-4-нітроанілін

До дезоксиенованого розчину 2-бром-4-нітроаніліну (2,17 г, 0,01 ммоль), етинільциклопропану (1 г, 15 ммоль) і CuI (10 мг, 0,05 ммоль) у триетиламіні (20 мл) в атмосфері N₂ додавали Pd(PPh₃)₂Cl₂ (210 мг, 0,3 ммоль). Суміш нагрівали при 70 °C і перемішували протягом 24 годин. Тверду речовину відфільтровували і промивали EtOAc (3×50 мл). Фільтрат упарювали в умовах зниженого тиску, і очищали залишок по методу колонкової хроматографії на силікагелі (петролейний ефір/етилацетат 10/1) з одержанням 2-(циклопропілетиніл)-4-нітроаніліну (470 мг, 23 %). ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,14 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,97 (дд, J=2,7, 9,0 Гц, 1H), 6,63 (д, J=9,0 Гц, 1H), 4,81 (ушир.с, 2H), 1,55-1,46 (м, 1H), 0,98-0,90 (м, 2H), 0,89-0,84 (м, 2H).



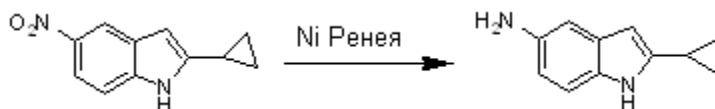
N-(2-(циклопропілетиніл)феніл)-4-нітробутирамід

До розчину 2-(циклопропілетиніл)-4-нітроаніліну (3,2 г, 15,8 ммоль) і піридину (2,47 г, 31,7 ммоль) у CH₂Cl₂ (60 мл) при 0 °C додавали бутирилхлорид (2,54 г, 23,8 ммоль). Суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 3 годин. Одержану суміш вливали у воду з льодом. Органічний шар розділяли. Водну фазу екстрагували CH₂Cl₂ (3×30 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na₂SO₄ і упарювали в умовах зниженого тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали по методу колонкової хроматографії на силікагелі (петролейний ефір/етилацетат 10/1) з одержанням N-(2-(циклопропілетиніл)феніл)-4-нітробутирамід (3,3 г, 76 %). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,61 (д, J=9,2 Гц, 1H), 8,22 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,18 (ушир.с, 1H), 8,13 (дд, J=2,4, 9,2 Гц, 1H), 2,46 (т, J=7,2 Гц, 2H), 1,83-1,76 (м, 2H), 1,59-1,53 (м, 1H), 1,06 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,03-1,01 (м, 2H), 0,91-0,87 (м, 2H).



2-Циклопропіл-5-нітро-1H-індол

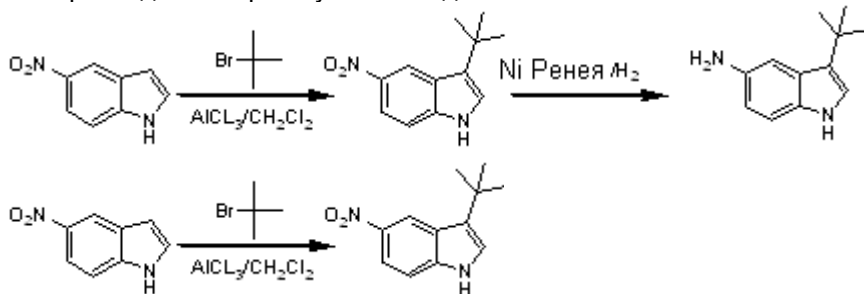
Суміш N-(2-(циклопропілетиніл)феніл)-4-нітробутирамід (3,3 г, 0,01 моль) і TBAF (9,5 г, 0,04 моль) у THF (100 мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 24 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури і вливали у воду з льодом. Суміш екстрагували CH₂Cl₂ (3×50 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na₂SO₄ і упарювали в умовах зниженого тиску. Залишок очищали по методу колонкової хроматографії на силікагелі (петролейний ефір/етилацетат 10/1) з одержанням 2-циклопропіл-5-нітро-1H-індолу (1,3 г, 64 %). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,44 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,40 (ушир.с, 1H), 8,03 (дд, J=2,0, 8,8 Гц, 1H), 7,30 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,29 (д, J=0,8 Гц, 1H), 2,02-1,96 (м, 1H), 1,07-1,02 (м, 2H), 0,85-0,81 (м, 2H).



2-Циклопропіл-1Н-індол-5-амін

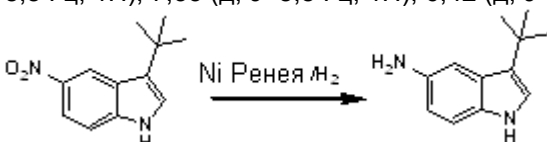
До розчину 2-циклопропіл-5-нітро-1Н-індолу (1,3 г, 6,4 ммоль) у MeOH (30 мл) в атмосфері азоту додавали нікель Ренея (0,3 г). Суміш перемішували в атмосфері водню (1 атм.) при кімнатній температурі протягом ночі. Каталізатор фільтрували через шар целіту, і упарювали фільтрат в умовах вакууму з одержанням неочищеного продукту, який очищали по методу колонкової хроматографії на силікагелі (петролейний ефір/етилацетат 5/1) з одержанням 2-циклопропіл-1Н-індол-5-аміну (510 мг, 56 %). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,89 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,50 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 6,33 (дд, $J=2,0, 8,4$ Гц, 1H), 5,76 (с, 1H), 4,33 (ушир.с, 2H), 1,91-1,87 (м, 1H), 0,90-0,85 (м, 2H), 0,70-0,66 (м, 2H). МС (ІЕР): m/e 173,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 34: 3-Трет-бутил-1Н-індол-5-амін



3-Трет-бутил-5-нітро-1Н-індол

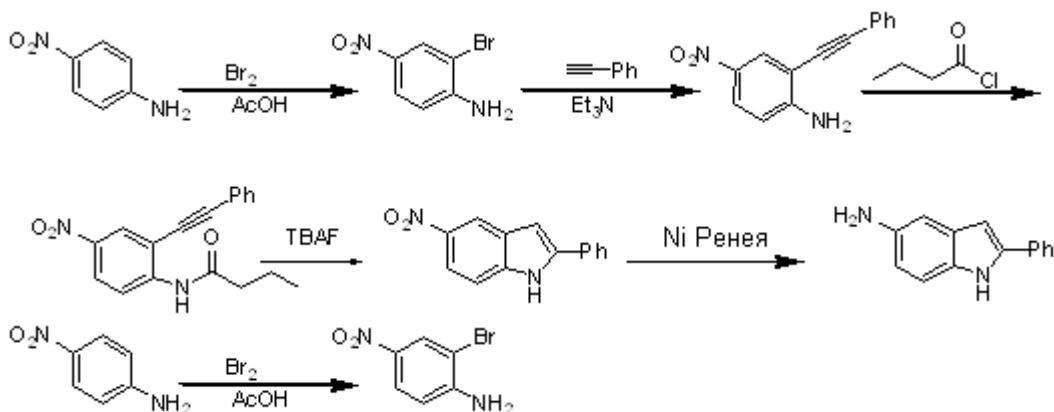
До суміші 5-нітро-1Н-індолу (6 г, 36,8 ммоль) і AlCl_3 (24 г, 0,18 моль) у CH_2Cl_2 (100 мл) при 0°C по краплях додавали 2-бром-2-метилпропан (8,1 г, 36,8 ммоль). Після перемішування при 15°C протягом ночі, реакційну суміш вливали на лід (100 мл). Солі, що випали в осад, видаляли шляхом фільтрації, і екстрагували водний шар CH_2Cl_2 (3×30 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою, сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 і концентрували в умовах вакууму з одержанням неочищеного продукту, який очищали по методу колонкової хроматографії на силікагелі (петролейний ефір/етилацетат 20/1) з одержанням 3-трет-бутил-5-нітро-1Н-індолу (2,5 г, 31 %). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,49 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,31 (ушир.с, 1H), 8,05 (дд, $J=2,0, 8,8$ Гц, 1H), 7,33 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,42 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 1,42 (с, 9H).



3-Трет-бутил-1Н-індол-5-амін

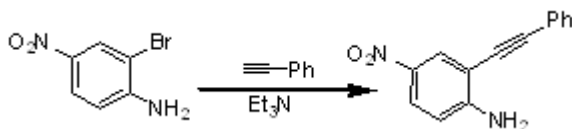
До розчину 3-трет-бутил-5-нітро-1Н-індолу (2,5 г, 11,6 ммоль) у MeOH (30 мл) в атмосфері N_2 додавали нікель Ренея (0,2 г). Суміш перемішували в атмосфері водню (1 атм.) при 15°C протягом 1 год. Каталізатор відфільтровували, і фільтрат концентрували досуха в умовах вакууму. Залишок очищали по методу препаративної ВЕРХ з одержанням 3-трет-бутил-1Н-індол-5-аміну (0,43 г, 19 %). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,72 (ушир.с, 1H), 7,11 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,86 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,59 (дд, $J=2,0, 8,4$ Гц, 1H), 6,09 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 1,37 (с, 9H). МС (ІЕР): m/e 189,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 35: 2-Феніл-1Н-індол-5-амін



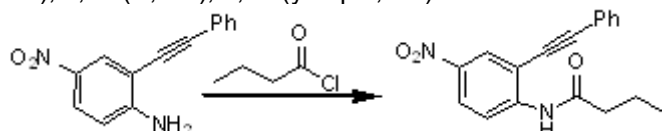
2-Бром-4-нітроанілін

До розчину 4-нітроаніліну (50 г, 0,36 моль) у AcOH (500 мл) при 5 °С по краплях додавали рідкий Br₂ (60 г, 0,38 моль). Суміш перемішували протягом 30 хв. при цій температурі. Нерозчинену тверду речовину збирали шляхом фільтрації і вливали в EtOAc (200 мл). Суміш підлугувували до pH 7 додаванням насиченого водного NaHCO₃. Органічний шар розділяли. Водну фазу екстрагували EtOAc (3×300 мл). Об'єднані органічні шари сушили й упарювали в умовах зниженого тиску з одержанням 2-бром-4-нітроаніліну (56 г, 72 %), який використовували безпосередньо на наступній стадії.



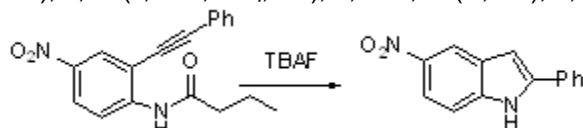
4-Нітро-2-(фенілетиніл)анілін

До дезоксигенованого розчину 2-бром-4-нітроаніліну (2,17 г, 0,01 ммоль), етинілбензолу (1,53 г, 0,015 моль) і CuI (10 мг, 0,05 ммоль) у триетиламіні (20 мл) в атмосфері N₂ додавали Pd(PPh₃)₂Cl₂ (210 мг, 0,2 ммоль). Суміш нагрівали при 70 °С і перемішували протягом 24 годин. Тверду речовину відфільтровували і промивали EtOAc (3×50 мл). Фільтрат упарювали в умовах зниженого тиску, і очищали залишок по методу колонкової хроматографії на силікагелі (петролейний ефір/етилацетат 10/1) з одержанням 4-нітро-2-(фенілетиніл)аніліну (340 мг, 14 %). ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,37-8,29 (м, 1H), 8,08-8,00 (м, 1H), 7,56-7,51 (м, 2H), 7,41-7,37 (м, 3H), 6,72 (м, 1H), 4,95 (ушир.с, 2H).



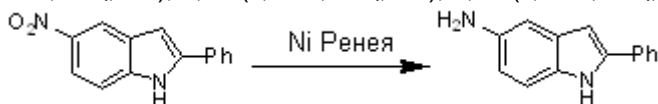
N-(2-(фенілетиніл)феніл)-4-нітробутирамід

До розчину 4-нітро-2-(фенілетиніл)аніліну (17 г, 0,07 ммоль) і піридину (11,1 г, 0,14 моль) у CH₂Cl₂ (100 мл) при 0 °С додавали бутирилхлорид (11,5 г, 0,1 моль). Суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 3 годин. Одержану суміш вливали у воду з льодом. Органічний шар розділяли. Водну фазу екстрагували CH₂Cl₂ (3×30 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na₂SO₄ і упарювали в умовах зниженого тиску. Залишок очищали по методу колонкової хроматографії на силікагелі (петролейний ефір/етилацетат 10/1) з одержанням N-(2-(фенілетиніл)феніл)-4-нітробутирамиду (12 г, 55 %). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,69 (д, J=9,2 Гц, 1H), 8,39 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,25-8,20 (м, 2H), 7,58-7,55 (м, 2H), 7,45-7,42 (м, 3H), 2,49 (т, J=7,2 Гц, 2H), 1,85-1,79 (м, 2H), 1,06 (т, J=7,2 Гц, 3H).



5-Нітро-2-феніл-1H-індол

Суміш N-(2-(фенілетиніл)феніл)-4-нітробутирамиду (5,0 г, 0,020 моль) і TBAF (12,7 г, 0,050 моль) у THF (30 мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 24 год. Суміш охолоджували до кімнатної температури і вливали у воду з льодом. Суміш екстрагували CH₂Cl₂ (3×50 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na₂SO₄ і упарювали в умовах зниженого тиску. Залишок очищали по методу колонкової хроматографії на силікагелі (петролейний ефір/етилацетат 10/1) з одержанням 5-нітро-2-феніл-1H-індолу (3,3 г, 69 %). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,67 (с, 1H), 8,06 (дд, J=2,0, 8,8 Гц, 1H), 7,75 (д, J=7,6 Гц, 2H), 7,54 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,45 (т, J=7,6 Гц, 2H), 7,36 (т, J=7,6 Гц, 1H), 6,95 (с, 1H).

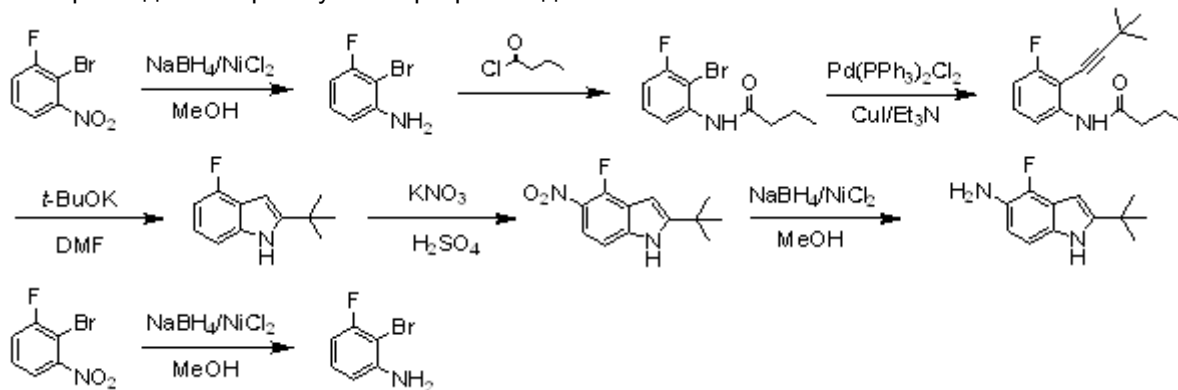


2-Феніл-1H-індол-5-амін

До розчину 5-нітро-2-феніл-1H-індолу (2,83 г, 0,01 моль) у MeOH (30 мл) в атмосфері азоту додавали Ni Ренея (510 мг). Суміш перемішували в атмосфері водню (1 атм.) при кімнатній температурі протягом ночі. Каталізатор фільтрували через шар целіту, і упарювали фільтрат в умовах вакууму з одержанням неочищеного продукту, який очищали по методу колонкової хроматографії на силікагелі (петролейний ефір/етилацетат 5/1), з одержанням 2-феніл-1H-індол-5-аміну (1,6 г, 77 %). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,76 (д, J=7,6 Гц, 2H), 7,39 (т, J=7,6 Гц,

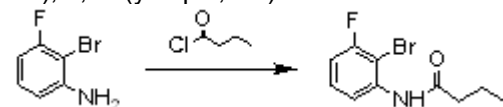
2H), 7,24 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,07 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,64 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,60 (д, J=1,2 Гц, 1H), 6,48 (дд, J=2,0, 8,4 Гц, 1H), 4,48 (ушир.с, 2H). МС (ІЕР): m/e 209,0 (M+H⁺).

Приклад 36: 2-Трет-бутил-4-фтор-1H-індол-5-амін



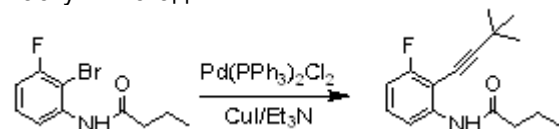
2-Бром-3-фторанілін

До розчину 2-бром-1-фтор-3-нітробензолу (1,0 г, 5,0 ммоль) у CH₃OH (50 мл) при 0°C додавали NiCl₂ (2,2 г, 10 ммоль) і NaBH₄ (0,50 г, 14 ммоль). Після додавання, суміш перемішували протягом 5 хв. Додавали воду (20 мл), і екстрагували суміш EtOAc (3×20 мл). Органічні шари сушили над безводним Na₂SO₄ і упарювали в умовах вакууму з одержанням 2-бром-3-фтораніліну (600 мг, 70 %). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,07-7,02 (м, 1H), 6,55-6,49(м, 1H), 4,22 (ушир.с, 2H).



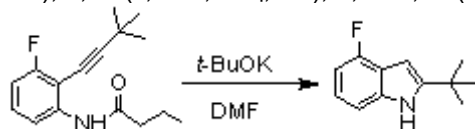
N-(2-бром-3-фторфеніл)бутирамід

До розчину 2-бром-3-фтораніліну (2,0 г, 11 ммоль) у CH₂Cl₂ (50 мл) при 0°C додавали бутирилхлорид (1,3 г, 13 ммоль) і піридин (1,7 г, 21 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 год. Додавали воду (20 мл), і екстрагували суміш CH₂Cl₂ (3×50 мл). Органічні шари сушили над безводним Na₂SO₄ і упарювали в умовах вакууму з одержанням N-(2-бром-3-фторфеніл)бутираміду (2,0 г, 73 %), який використовували безпосередньо на наступній стадії.



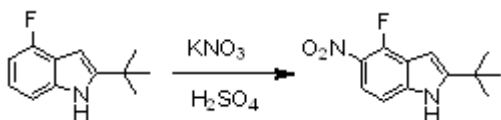
N-(2-(3,3-диметилбут-1-ініл)-3-фторфеніл)бутирамід

До розчину N-(2-бром-3-фторфеніл)бутираміду (2,0 г, 7,0 ммоль) у Et₃N (100 мл) при кімнатній температурі в атмосфері N₂ послідовно додавали 4,4-диметилпент-2-ин (6,0 г, 60 ммоль), CuI (70 мг, 3,8 ммоль) і Pd(PPh₃)₂Cl₂ (500 мг). Суміш нагрівали при 80°C протягом ночі. Охолоджену суміш фільтрували, і екстрагували фільтрат EtOAc (3×40 мл). Органічні шари промивали нас. NaCl, сушили над безводним Na₂SO₄ і упарювали в умовах вакууму. Неочищену сполуку очищали по методу колонкової хроматографії на силікагелі (10 % EtOAc у петролейному ефірі) з одержанням N-(2-(3,3-диметилбут-1-ініл)-3-фторфеніл)бутираміду (1,1 г, 55 %). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,20 (д, J=7,6, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,21 (м, 1H), 6,77 (т, J=7,6 Гц, 1H), 2,39 (т, J=7,6 Гц, 2H), 1,82-1,75 (м, 2H), 1,40 (с, 9H), 1,12 (т, J=7,2 Гц, 3H).



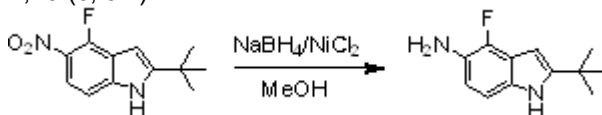
2-Трет-бутил-4-фтор-1H-індол

До розчину N-(2-(3,3-диметилбут-1-ініл)-3-фторфеніл)бутираміду (6,0 г, 20 ммоль) у DMF (100 мл) при кімнатній температурі додавали t-BuOK (5,0 г, 50 ммоль). Суміш нагрівали при 90°C протягом ночі, після чого її вливали у воду й екстрагували EtOAc (3×100 мл). Органічні шари промивали нас. NaCl і водою, сушили над безводним Na₂SO₄ і упарювали в умовах вакууму з одержанням 2-трет-бутил-4-фтор-1H-індолу (5,8 г, 97 %). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,17 (ушир.с, 1H), 7,11 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,05-6,99 (м, 1H), 6,76-6,71 (м, 1H), 6,34 (м, 1H), 1,41 (с, 9H).



2-Трет-бутил-4-фтор-5-нітро-1H-індол

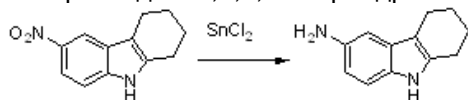
До розчину 2-трет-бутил-4-фтор-1H-індолу (2,5 г, 10 ммоль) у H_2SO_4 (30 мл) при 0°C додавали KNO_3 (1,3 г, 10 ммоль). Суміш перемішували протягом 0,5 год. при -10°C . Суміш вливали у воду й екстрагували EtOAc (3×100 мл). Органічні шари промивали нас. NaCl і водою, сушили над безводним Na_2SO_4 і упарювали в умовах вакууму. Неочищену сполуку очищали по методу колонкової хроматографії на силікагелі (10 % EtOAc у петролейному ефірі) з одержанням 2-трет-бутил-4-фтор-5-нітро-1H-індолу (900 мг, 73 %). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,50 (ушир.с, 1H), 7,86 (дд, $J=7,6, 8,8$ Гц, 1H), 7,13 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,52 (дд, $J=0,4, 2,0$ Гц, 1H), 1,40 (с, 9H).



2-Трет-бутил-4-фтор-1H-індол-5-амін

До розчину 2-трет-бутил-4-фтор-5-нітро-1H-індолу (2,1 г, 9,0 ммоль) у метанолі (50 мл) при 0°C додавали NiCl_2 (4,2 г, 18 ммоль) і NaBH_4 (1,0 г, 27 ммоль). Після додавання, суміш перемішували протягом 5 хв. Додавали воду (20 мл), і екстрагували суміш EtOAc (3×30 мл). Органічні шари промивали нас. NaCl і водою, сушили над безводним Na_2SO_4 упарювали в умовах вакууму з одержанням 2-трет-бутил-4-фтор-1H-індол-5-аміну (900 мг, 50 %). ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,80 (ушир.с, 1H), 6,91 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,64 (дд, $J=0,9, 2,4$ Гц, 1H), 6,23 (с, 1H), 1,38 (с, 9H).

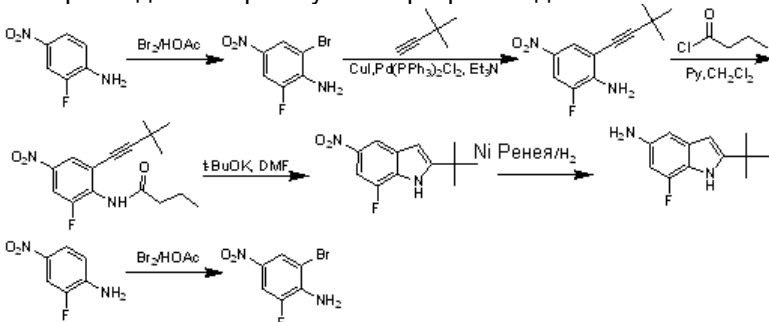
Приклад 37: 2,3,4,9-Тетрагідро-1H-карбазол-6-амін



2,3,4,9-Тетрагідро-1H-карбазол-6-амін

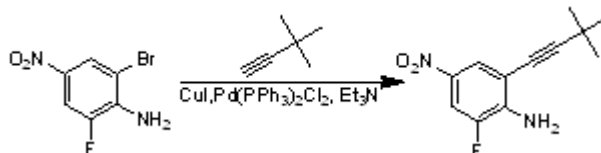
6-Нітро-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол (0,100 г, 0,462 ммоль) розчиняли в скінтіляційному флаконі ємністю 40 мл, що містить магнітну мішалку і 2 мл етанолу. У реакційну суміш додавали дигідрат хлориду олова(II) (1,04 г, 4,62 ммоль), і нагрівали одержану суспензію при 70°C протягом 16 год. Неочищену реакційну суміш потім розбавляли 15 мл насиченого водного розчину бікарбонату натрію і тричі екстрагували еквівалентним об'ємом етилацетату. Етилацетатні екстракти об'єднували, сушили над сульфатом натрію й упарювали досуха з одержанням 2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-6-аміну (82 мг, 95 %), який використовували без додаткового очищення.

Приклад 38: 2-Трет-бутил-7-фтор-1H-індол-5-амін



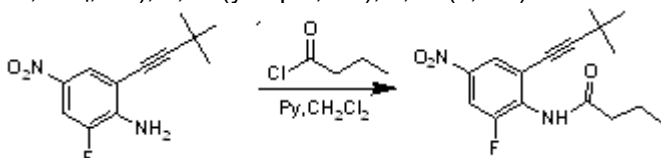
2-Бром-6-фтор-4-нітрофеніламін

До розчину 2-фтор-4-нітрофеніламіну (12 г, 77 ммоль) у AcOH (50 мл) при 0°C по краплях додавали Br_2 (3,9 мл, 77 ммоль). Суміш перемішували при 20°C протягом 3 год. Реакційну суміш підлугувували додаванням нас. водн. NaHCO_3 і екстрагували EtOAc (3×100 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na_2SO_4 і упарювали в умовах вакууму з одержанням 2-бром-6-фтор-4-нітрофеніламіну (18 г, 97 %). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,22 (м, 1H), 7,90 (дд, $J=2,4, 10,8$ Гц, 1H), 4,88 (ушир.с, 2H).



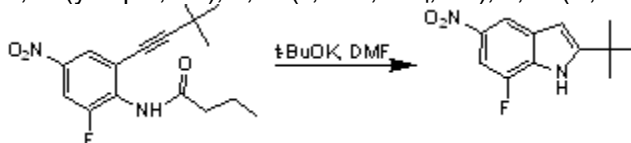
2-(3,3-Диметилбут-1-иніл)-6-фтор-4-нітрофеніламін

До розчину 2-бром-6-фтор-4-нітрофеніламіну (11 г, 47 ммоль) у безводному Et₃N (100 мл) в атмосфері N₂ додавали CuI (445 мг, 5 % моль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (550 мг, 5 % моль) і 3,3-диметилбут-1-ин (9,6 г, 120 ммоль). Суміш перемішували при 80 °С протягом 10 год. Реакційну суміш фільтрували, вливали на лід (100 г) і екстрагували EtOAc (3×50 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним Na₂SO₄ і упарювали в умовах вакууму з одержанням неочищеного продукту, який очищали по методу колонкової хроматографії на силікагелі (петролейний ефір/етилацетат 50/1) з одержанням 2-(3,3-диметилбут-1-иніл)-6-фтор-4-нітрофеніламіну (4,0 г, 36 %). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,02 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,84 (дд, J=2,4, 10,8 Гц, 1H), 4,85 (ушир.с, 2H), 1,36 (с, 9H).



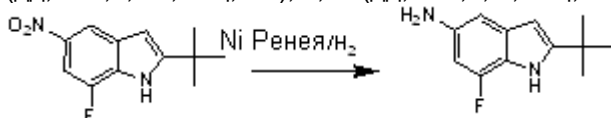
N-[2-(3,3-диметилбут-1-иніл)-6-фтор-4-нітрофеніл]бутирамід

До розчину 2-(3,3-диметилбут-1-иніл)-6-фтор-4-нітрофеніламіну (4,0 г, 17 ммоль) і піридину (2,7 г, 34 ммоль) у безводному CH₂Cl₂ (30 мл) при 0 °С по краплях додавали бутирилхлорид (1,8 г, 17 ммоль). Після перемішування протягом 5 год. при 0 °С, реакційну суміш вливали на лід (50 г) і екстрагували CH₂Cl₂ (3×30 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним Na₂SO₄ і упарювали в умовах вакууму з одержанням N-[2-(3,3-диметилбут-1-иніл)-6-фтор-4-нітрофеніл]бутираміду (3,2 г, 62 %), який використовували на наступній стадії без додаткового очищення. ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO) δ 8,10 (дд, J=1,5, 2,7 Гц, 1H), 7,95 (дд, J=2,4, 9,6 Гц, 1H), 7,22 (ушир.с, 1H), 2,45 (т, J=7,5 Гц, 2H), 1,82 (м, 2H), 1,36 (с, 9H), 1,06 (т, J=7,5 Гц, 3H).



2-Трет-бутил-7-фтор-5-нітро-1H-індол

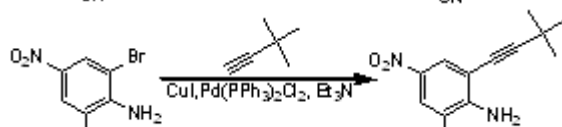
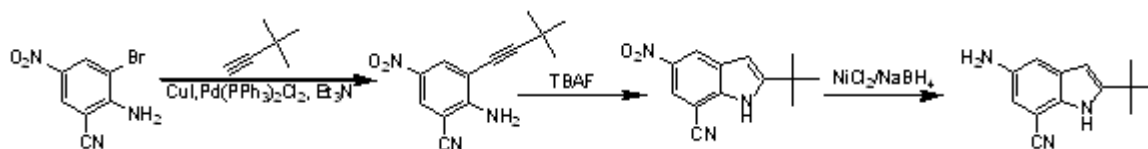
До розчину N-[2-(3,3-диметилбут-1-иніл)-6-фтор-4-нітрофеніл]бутираміду (3,2 г, 10 ммоль) у DMF (20 мл) при кімнатній температурі додавали t-BuOK (2,3 г, 21 ммоль). Суміш нагрівали при 120 °С протягом 2 год., після чого охолоджували до кімнатної температури. Додавали воду (50 мл) у реакційну суміш, і екстрагували одержану суміш CH₂Cl₂ (3×30 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним Na₂SO₄ і упарювали в умовах вакууму з одержанням 2-трет-бутил-7-фтор-5-нітро-1H-індолу (2,0 г, 81 %), який використовували на наступній стадії без додаткового очищення. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 9,95 (ушир.с, 1H), 8,30 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,74 (дд, J=1,8, 11,1 Гц, 1H), 6,43 (дд, J=2,4, 3,3 Гц, 1H), 1,43 (с, 9H).



2-Трет-бутил-7-фтор-1H-індол-5-амін

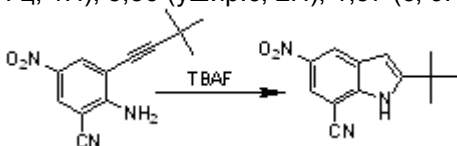
До розчину 2-трет-бутил-7-фтор-5-нітро-1H-індолу (2,0 г, 8,5 ммоль) у MeOH (20 мл) в атмосфері азоту додавали Ni (0,3 г). Реакційну суміш перемішували в атмосфері водню (1 атм.) при кімнатній температурі протягом ночі. Каталізатор відфільтровували через шар целіту, і упарювали фільтрат в умовах вакууму. Неочищений продукт очищали по методу колонкової хроматографії на силікагелі (петролейний ефір/етилацетат 100/1) з одержанням 2-трет-бутил-7-фтор-1H-індол-5-аміну (550 мг, 24 %). ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,87 (ушир.с, 1H), 6,64 (д, J=1,5 Гц, 1H), 6,37 (дд, J=1,8, 12,3 Гц, 1H), 6,11 (дд, J=2,4, 3,6 Гц, 1H), 1,39 (с, 9H). MS (IEP): m/z 207 (M+H⁺).

Приклад 39: 5-Аміно-2-трет-бутил-1H-індол-7-карбонітрил



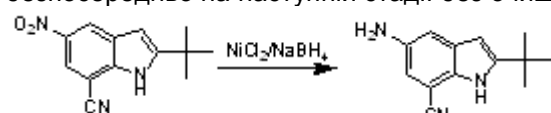
2-Аміно-3-(3,3-диметилбут-1-ініл)-5-нітробензонітрил

- До перемішаного розчину 2-аміно-3-бром-5-нітробензонітрилу (2,4 г, 10 ммоль) у безводному Et_3N (60 мл) при кімнатній температурі додавали CuI (380 мг, 5 % моль) і $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (470 мг, 5 % моль). До суміші при кімнатній температурі по краплях додавали 3,3-диметилбут-1-ін (2,1 г, 25 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 80 °С протягом 10 год. Реакційну суміш фільтрували, фільтрат вливали на лід (60 г), екстрагували етилацетатом. Фази розділяли, і сушили органічну фазу над Na_2SO_4 . Розчинник видаляли в умовах вакууму з одержанням неочищеного продукту, який очищали по методу колонкової хроматографії (2-10 % EtOAc у петролейному ефірі) з одержанням 2-аміно-3-(3,3-диметилбут-1-ініл)-5-нітробензонітрилу (1,7 г, 71 %). ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,28 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 8,27 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 5,56 (ушир.с, 2H), 1,37 (с, 9H).



- 15 2-Трет-бутил-5-нітро-1H-індол-7-карбонітрил

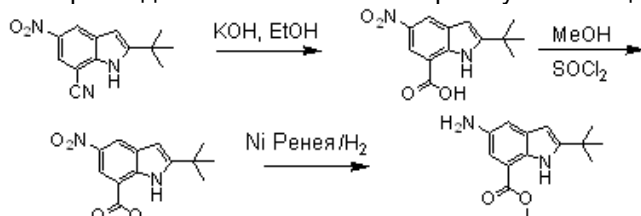
- До розчину 2-аміно-3-(3,3-диметилбут-1-ініл)-5-нітробензонітрилу (1,7 г, 7,0 ммоль) у THF (35 мл) при кімнатній температурі додавали TBAF (9,5 г, 28 ммоль). Суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували, і видаляли THF в умовах зниженого тиску. До залишку додавали воду (50 мл), і екстрагували суміш EtOAc . Органічні фази сушили над Na_2SO_4 , і випарювали розчинник в умовах вакууму з одержанням 0,87 г неочищеного 2-трет-бутил-5-нітро-1H-індол-7-карбонітрилу, який використовували безпосередньо на наступній стадії без очищення.



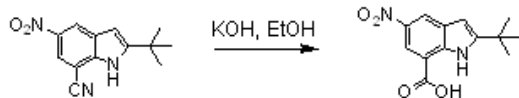
5-Аміно-2-трет-бутил-1H-індол-7-карбонітрил

- 25 До розчину неочищеного 2-трет-бутил-5-нітро-1H-індол-7-карбонітрилу (0,87 г, 3,6 ммоль) у MeOH (10 мл) при -5 °С додавали $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (1,8 г, 7,2 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хв., а потім у реакційну суміш при 0 °С додавали NaBH_4 (0,48 г, 14,32 ммоль). Через 5 хв. реакційну суміш гасили водою, фільтрували й екстрагували EtOAc . Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 і концентрували в умовах вакууму з одержанням неочищеного продукту, який очищали по методу колонкової хроматографії (5-20 % EtOAc у петролейному ефірі) з одержанням 5-аміно-2-трет-бутил-1H-індол-7-карбонітрилу (470 мг, 32 % у два прийоми). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,25 (с, 1H), 7,06 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,84 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,14 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 3,57 (ушир.с, 2H), 1,38 (с, 9H). МС (ІЕР): m/z 214 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 40: Метил-5-аміно-2-трет-бутил-1H-індол-7-карбоксилат



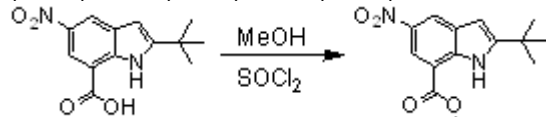
- 35



2-Трет-бутил-5-нітро-1H-індол-7-карбонова кислота

2-Трет-бутил-5-нітро-1H-індол-7-карбонітрил (4,6 г, 19 ммоль) додавали до розчину KOH у EtOH (10 %, 100 мл), і нагрівали суміш зі зворотним холодильником протягом ночі. Розчин упарювали для видалення спирту, додавали невелику кількість води, а потім підкисляли суміш додаванням розведеної соляної кислоти. Після відстоювання в холодильнику, в осад випадала

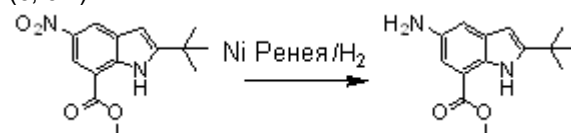
5



10 Метил-2-трет-бутил-5-нітро-1H-індол-7-карбоксилат

До розчину 2-трет-бутил-5-нітро-1H-індол-7-карбонової кислоти (4,0 г, 15 моль) і метанолу (30 мл) при 0°C по краплях додавали SOCl₂ (3,6 г, 30 моль). Суміш перемішували при 80°C протягом 12 год. Розчинник випарювали в умовах вакууму й очищали залишок по методу колонкової хроматографії на силікагелі (5 % EtOAc у петролейному ефірі) з одержанням метил-2-трет-бутил-5-нітро-1H-індол-7-карбоксилату (2,95 г, 70 %). ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 9,99 (ушир.с, 1H), 8,70 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,65 (д, J=2,1 Гц, 1H), 6,50 (д, J=2,4 Гц, 1H), 4,04 (с, 3H), 1,44 (с, 9H).

15



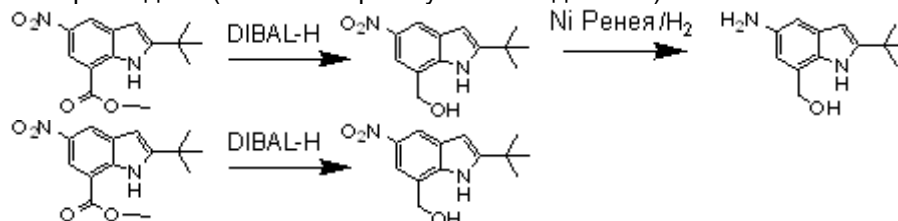
Метил-5-аміно-2-трет-бутил-1H-індол-7-карбоксилат

20

Розчин 2-трет-бутил-5-нітро-1H-індол-7-карбоксилату (2,0 г, 7,2 ммоль) і нікелю Ренея (200 мг) у CH₃OH (50 мл) перемішували протягом 5 год. при кімнатній температурі в атмосфері H₂. Каталізатор відфільтровували через шар целіту, і упарювали фільтрат в умовах вакууму з одержанням метил-5-аміно-2-трет-бутил-1H-індол-7-карбоксилату (1,2 г, 68 %). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,34 (ушир.с, 1H), 7,24 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 6,12 (д, J=1,6 Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 1,45 (с, 9H).

25

Приклад 41: (5-аміно-2-трет-бутил-1H-індол-7-іл)метанол

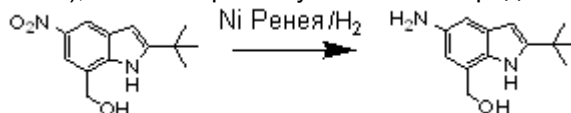


(2-Трет-бутил-5-нітро-1H-індол-7-іл)метанол

30

До розчину метил-2-трет-бутил-5-нітро-1H-індол-7-карбоксилату (6,15 г, 22,3 ммоль) і дихлорметану (30 мл) при 78 °C додавали DIBAL-H (1,0M, 20 мл, 20 ммоль). Суміш перемішували протягом 1 год., після чого повільно додавали воду (10 мл). Одержану суміш екстрагували EtOAc (3×120 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним Na₂SO₄ і упарювали в умовах вакууму з одержанням (2-трет-бутил-5-нітро-1H-індол-7-іл)метанолу (4,0 г, 73 %), який використовували безпосередньо на наступній стадії.

35

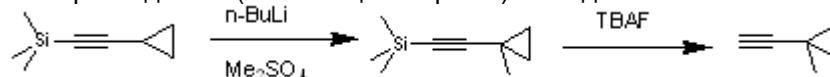


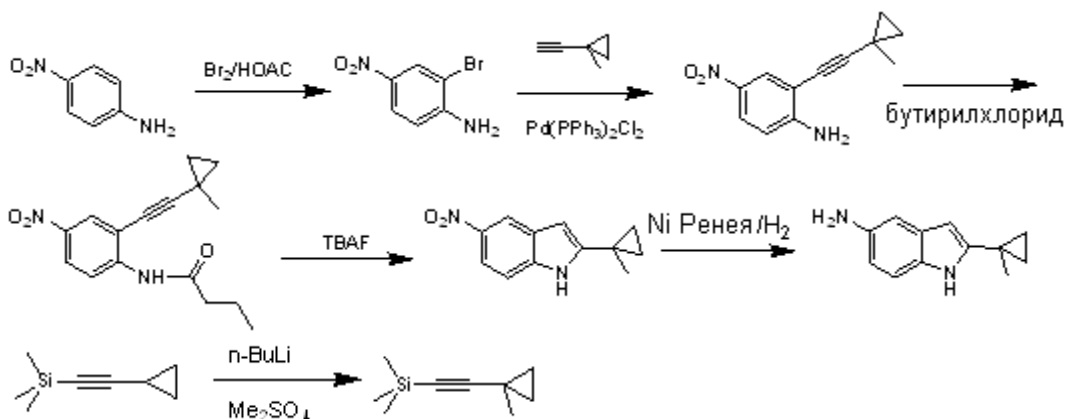
(5-Аміно-2-трет-бутил-1H-індол-7-іл)метанол

Суміш (2-трет-бутил-5-нітро-1H-індол-7-іл)метанолу (4,0 г, 16 ммоль) і нікелю Ренея (400 мг) у CH₃OH (100 мл) перемішували протягом 5 год. при кімнатній температурі в атмосфері H₂. Каталізатор відфільтровували через шар целіту, і упарювали фільтрат в умовах вакууму з одержанням (5-аміно-2-трет-бутил-1H-індол-7-іл)метанолу (3,4 г, 80 %). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,53 (ушир.с, 1H), 6,80 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,38 (д, J=1,6 Гц, 1H), 4,89 (с, 2H), 1,37 (с, 9H).

40

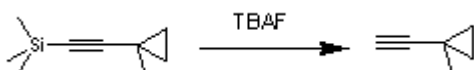
Приклад 42: 2-(1-Метилциклопропіл)-1H-індол-5-амін





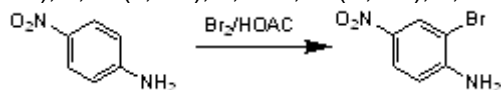
Триметил-(1-метилциклопропіл)етиніл)силан

До розчину циклопропілети́лтриметилсилану (3,0 г, 22 ммоль) в ефірі (20 мл) по краплях додавали *n*-BuLi (8,6 мл, 21,7 ммоль, 2,5М розчин у гексані) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 24 год., після чого при -10 °С по краплях додавали диметилсульфат (6,85 г, 54,3 ммоль). Одержаний розчин перемішували при 10 °С, а потім при 20 °С, кожного разу протягом 30 хв. Реакційну суміш гасили шляхом додавання суміші нас. водн. NH₄Cl і 25 % водн. аміаку (1/3, 100 мл). Потім суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 1 год. Водну фазу екстрагували діетиловим ефіром (3×50 мл), об'єднані органічні шари послідовно промивали 5 % водною соляною кислотою (100 мл), 5 % водн. розчином NaHCO₃ (100 мл) і водою (100 мл). Органічні фази сушили над безводним Na₂SO₄ і концентрували в умовах нормального тиску. Після фракційної перегонки в умовах зниженого тиску одержували триметил-(1-метилциклопропіл)етиніл)силан (1,7 г, 52 %) у вигляді безбарвної рідини. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,25 (с, 3H), 0,92-0,86 (м, 2H), 0,58-0,56 (м, 2H), 0,15 (с, 9H).



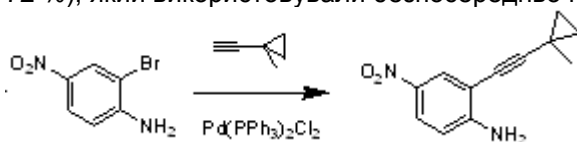
1-Етиніл-1-метилциклопропан

До розчину триметил-(1-метилциклопропіл)етиніл)силану (20 г, 0,13 ммоль) у THF (250 мл) додавали TBAF (69 г, 0,26 ммоль). Суміш перемішували протягом ночі при 20 °С. Суміш вливали у воду, і розділяли органічний шар. Водну фазу екстрагували THF (50 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na₂SO₄ і переганяли при атмосферному тиску з одержанням 1-етиніл-1-метилциклопропану (7,0 г, містив 1/2 THF, 34 %). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,82 (с, 1H), 1,26 (с, 3H), 0,90-0,88 (м, 2H), 0,57-0,55 (м, 2H).



2-Бром-4-нітроанілін

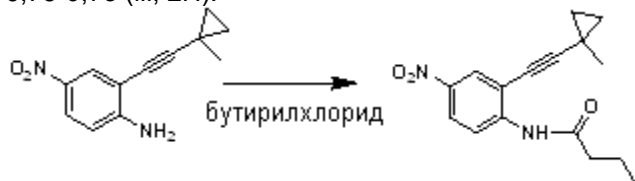
До розчину 4-нітрофеніламіну (50 г, 0,36 ммоль) у AcOH (500 мл) при 5 °С по краплях додавали Br₂ (60 г, 0,38 ммоль). Суміш перемішували протягом 30 хв. при цій температурі. Нерозчинену тверду речовину збирали шляхом фільтрації і підлговували до pH 7 додаванням насиченого водного NaHCO₃. Водну фазу екстрагували EtOAc (3×300 мл). Об'єднані органічні шари сушили й упарювали в умовах зниженого тиску з одержанням 2-бром-4-нітроаніліну (56 г, 72 %), який використовували безпосередньо на наступній стадії.



2-((1-Метилциклопропіл)етиніл)-4-нітроанілін

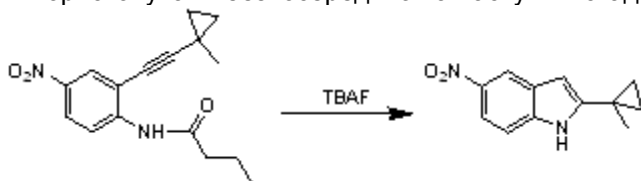
До дезоксигенованого розчину 2-бром-4-нітроаніліну (430 мг, 2,0 ммоль) і 1-етиніл-1-метилциклопропану (630 мг, 8,0 ммоль) у триетиламіні (20 мл) в атмосфері N₂ додавали CuI (76 мг, 0,40 ммоль) і Pd(PPh₃)₂Cl₂ (140 мг, 0,20 ммоль). Суміш нагрівали при 70 °С і перемішували протягом 24 год. Тверду речовину відфільтровували і промивали EtOAc (3×50 мл). Фільтрат упарювали в умовах зниженого тиску, і очищали залишок по методу колонкової хроматографії на силікагелі (петролейний ефір/етилацетат 10/1) з одержанням 2-((1-метилциклопропіл)етиніл)-4-нітроаніліну (340 мг, 79 %). ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,15-8,14 (м,

1H), 7,98-7,95 (м, 1H), 6,63 (д, J=6,9 Гц, 1H), 4,80 (ушир.с, 2H), 1,38 (с, 3H), 1,04-1,01 (м, 2H), 0,76-0,73 (м, 2H).



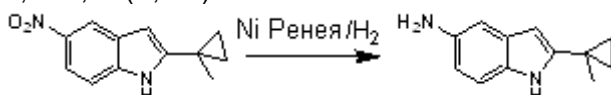
N-[2-(1-метилциклопропіл)етиніл]-4-нітрофеніл]бутирамід

- 5 До розчину 2-((1-метилциклопропіл)етиніл)-4-нітроаніліну (220 мг, 1,0 ммоль) і піридину (160 мг, 2,0 моль) у CH_2Cl_2 (20 мл) при 0 °C додавали бутирилхлорид (140 мг, 1,3 ммоль). Суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 3 год. Суміш вливали у воду з льодом. Органічний шар розділяли, і екстрагували водну фазу CH_2Cl_2 (3×30 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na_2SO_4 і упарювали в умовах зниженого тиску з одержанням N-[2-(1-метилциклопропіл)етиніл]-4-нітрофеніл]бутираміду (230 мг, 82 %), який використовували безпосередньо на наступній стадії.



2-(1-Метилциклопропіл)-5-нітро-1H-індол

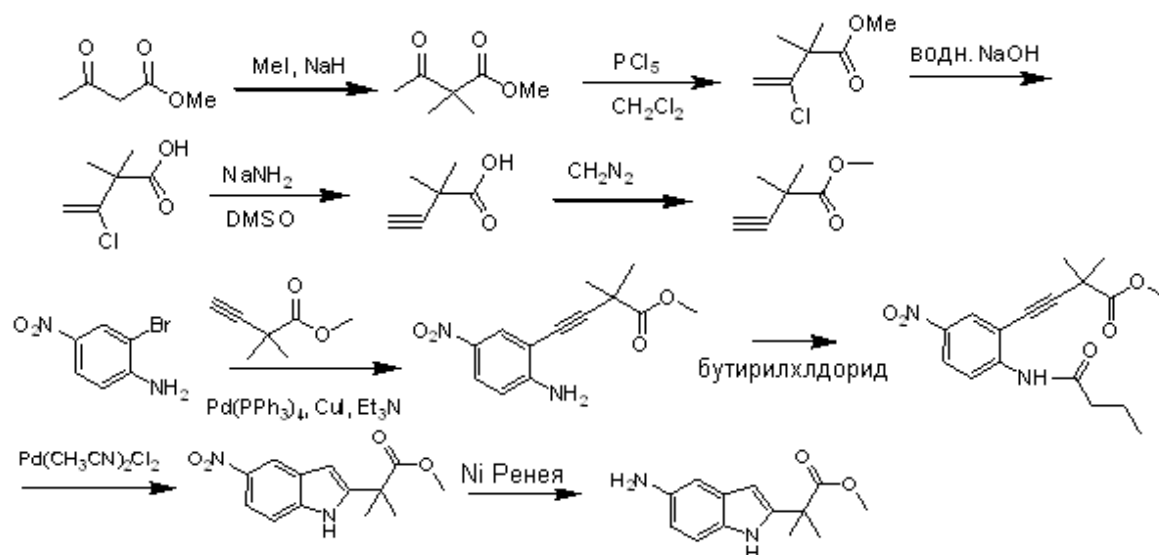
- 15 Суміш N-[2-(1-метилциклопропіл)етиніл]-4-нітрофеніл]бутираміду (1,3 г, 4,6 ммоль) і TBAF (2,4 г, 9,2 ммоль) у THF (20 мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 24 год. Суміш охолоджували до кімнатної температури і вливали у воду з льодом. Суміш екстрагували CH_2Cl_2 (3×30 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na_2SO_4 і упарювали в умовах зниженого тиску. Залишок очищали по методу колонкової хроматографії на силікагелі (петролейний ефір/етилацетат 10/1) з одержанням 2-(1-метилциклопропіл)-5-нітро-1H-індолу (0,70 г, 71 %). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,56 (ушир.с, 1H), 8,44 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,01 (дд, J=2,4, 8,8 Гц, 1H), 7,30 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,34 (д, J=1,6 Гц, 1H), 1,52 (с, 3H), 1,03-0,97 (м, 2H), 0,89-0,83 (м, 2H).



2-(1-Метилциклопропіл)-1H-індол-5-іламін

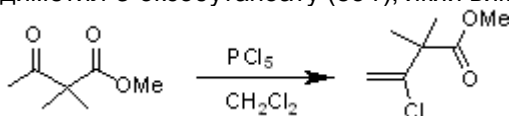
- 25 До розчину 2-(1-метилциклопропіл)-5-нітро-1H-індолу (0,70 г, 3,2 ммоль) у EtOH (20 мл) в атмосфері азоту додавали нікель Ренея (100 мг). Суміш перемішували в атмосфері водню (1 атм.) при кімнатній температурі протягом ночі. Каталізатор відфільтровували через шар целіту, і упарювали фільтрат в умовах вакууму. Залишок очищали по методу колонкової хроматографії на силікагелі (петролейний ефір/етилацетат 5/1) з одержанням 2-(1-метилциклопропіл)-1H-індол-5-іламіну (170 мг, 28 %). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,65 (ушир.с, 1H), 7,08 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,82 (с, 1H), 6,57 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,14 (с, 1H), 3,45 (ушир.с, 2H), 1,47 (с, 3H), 0,82-0,78 (м, 2H), 0,68-0,63 (м, 2H).

Приклад 43: Метил-2-(5-аміно-1H-індол-2-іл)-2-метилпропаноат



Метил-2,2-диметил-3-оксобутаноат

- 5 До суспензії NaH (42 г, 1,1 моль, 60 %) у THF (400 мл) при 0 °С по краплях додавали розчин метил-3-оксобутаноату (116 г, 1,00 моль) у THF (100 мл). Суміш перемішували протягом 0,5 год. при цій температурі, після чого при 0 °С по краплях додавали MeI (146 г, 1,1 моль). Одержану суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 1 год. При 0 °С порціями додавали NaH (42 г, 1,05 моль, 60 %), і продовжували перемішувати одержану суміш при цій температурі протягом 0,5 год. При 0 °С по краплях додавали MeI (146 г, 1,05 моль). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом ночі. Суміш вливали у воду з льодом, і розділяли органічний шар. Водну фазу екстрагували EtOAc (3×500 мл). Об'єднані органічні шари сушили й упарювали в умовах зниженого тиску з одержанням метил-2,2-диметил-3-оксобутаноату (85 г), який використовували безпосередньо на наступній стадії.

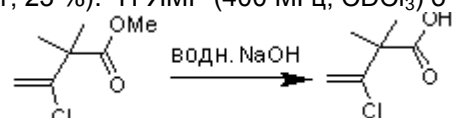


15

Метил-3-хлор-2,2-диметилбут-3-еноат

- До суспензії PCl₅ (270 г, 1,3 моль) у CH₂Cl₂ (1000 мл) при 0 °С по краплях додавали метил-2,2-диметил-3-оксобутаноат (85 г), а потім додавали приблизно 30 крапель безводного DMF. Суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до температури навколишнього середовища і повільно вливали у воду з льодом. Органічний шар розділяли і водну фазу екстрагували CH₂Cl₂ (3×500 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим водним NaHCO₃ і сушили над безводним Na₂SO₄. Розчинник випарювали і залишок переганяли в умовах зниженого тиску з одержанням метил-3-хлор-2,2-диметилбут-3-еноату (37 г, 23 %). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 5,33 (с, 1H), 3,73 (с, 3H), 1,44 (с, 6H).

20

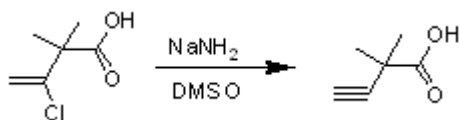


25

3-Хлор-2,2-диметилбут-3-єнова кислота

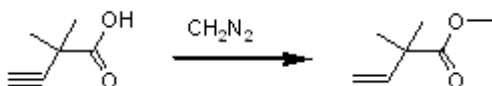
- Суміш метил-3-хлор-2,2-диметилбут-3-єноату (33 г, 0,2 моль) і NaOH (9,6 г, 0,24 моль) у воді (200 мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 5 год. Суміш охолоджували до температури навколишнього середовища й екстрагували ефіром. Органічний шар відкидали. Водний шар підкисляли додаванням холодного 20 % розчину HCl і екстрагували ефіром (3×200 мл). Об'єднані органічні шари сушили й упарювали в умовах зниженого тиску з одержанням 3-хлор-2,2-диметилбут-3-єнової кислоти (21 г, 70 %), яку використовували безпосередньо на наступній стадії. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,90 (ушир.с, 1H), 5,37 (дд, J=2,4, 6,8 Гц, 2H), 1,47 (с, 6H).

30



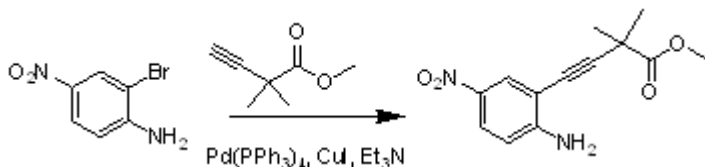
2,2-Диметилбут-3-інова кислота

Рідкий NH_3 конденсували при -78°C у 3-горлій круглодонній колбі ємністю 250 мл. У колбу порціями додавали Na (3,98 г, 0,173 моль). Суміш перемішували протягом 2 год. при -78°C , після чого при -78°C по краплях додавали безводний ДМСО (20 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі до припинення виділення NH_3 . При -40°C по краплях додавали розчин 3-хлор-2,2-диметилбут-3-єнової кислоти (6,5 г, 43 ммоль) у ДМСО (10 мл). Суміш нагрівали і перемішували при 50°C протягом 5 год., а потім перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Мутний оливково-зелений розчин вливали в холодний 20 % розчин HCl , а потім тричі екстрагували ефіром. Ефірні екстракти сушили над безводним Na_2SO_4 і концентрували з одержанням неочищеної 2,2-диметилбут-3-інової кислоти (2 г), яку використовували безпосередньо на наступній стадії. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 2,30 (с, 1H), 1,52 (с, 6H).



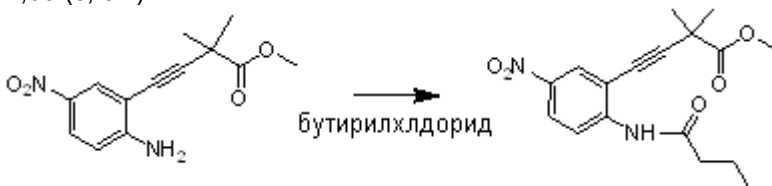
Метил-2,2-диметилбут-3-іноат

До розчину діазометану (~10 г) в ефірі (400 мл) при 0°C по краплях додавали 2,2-диметилбут-3-інову кислоту (10,5 г, 93,7 ммоль). Суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом ночі. Суміш переганяли при атмосферному тиску з одержанням неочищеного метил-2,2-диметилбут-3-іноату (14 г), який використовували безпосередньо на наступній стадії. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3,76 (с, 3H), 2,28 (с, 1H), 1,50 (с, 6H).



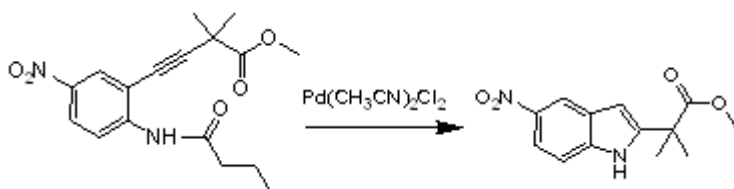
Метил-4-(2-аміно-5-нітрофеніл)-2,2-диметилбут-3-іноат

До дезоксигенованого розчину 2-бром-4-нітроаніліну (9,43 г, 43,7 ммоль), метил-2,2-диметилбут-3-іноату (5,00 г, 39,7 ммоль), CuI (754 мг, 3,97 ммоль) і триетиламіну (8,03 г, 79,4 ммоль) у толуолі/ H_2O (100/30 мл) в атмосфері N_2 додавали $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (6,17 г, 3,97 ммоль). Суміш нагрівали при 70°C і перемішували протягом 24 год. Після охолодження тверду речовину відфільтровували і промивали EtOAc (3×50 мл). Органічний шар розділяли, і промивали водну фазу EtOAc (3×50 мл). Об'єднані органічні шари сушили й упарювали в умовах зниженого тиску з одержанням залишку, який очищали по методу колонкової хроматографії на силікагелі (петролейний ефір/етилацетат 10/1) з одержанням метил-4-(2-аміно-5-нітрофеніл)-2,2-диметилбут-3-іноату (900 мг, 9 %). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,17 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 8,01 (дд, $J=2,8, 9,2$ Гц, 1H), 6,65 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 5,10 (ушир.с, 2H), 3,80 (с, 3H), 1,60 (с, 6H).



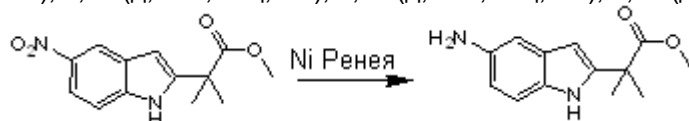
Метил-4-(2-бутирамід-5-нітрофеніл)-2,2-диметилбут-3-іноат

До розчину метил-4-(2-аміно-5-нітрофеніл)-2,2-диметилбут-3-іноату (260 мг, 1,0 ммоль) і піридину (160 мг, 2,0 моль) у CH_2Cl_2 (20 мл) при 0°C додавали бутирилхлорид (140 мг, 1,3 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 3 год., після чого суміш вливали у воду з льодом. Органічний шар розділяли і водну фазу екстрагували CH_2Cl_2 (3×30 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na_2SO_4 і упарювали в умовах зниженого тиску з одержанням метил-4-(2-бутирамід-5-нітрофеніл)-2,2-диметилбут-3-іноату (150 мг, 45 %), який використовували безпосередньо на наступній стадії. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,79 (ушир.с, 1H), 8,71 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 8,24 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 8,17 (дд, $J=2,8, 9,2$ Гц, 1H), 3,82 (с, 3H), 2,55 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,85-1,75 (м, 2H), 1,63 (с, 6H), 1,06 (т, $J=6,8$ Гц, 3H).



Метил-2-метил-2-(5-нітро-1H-індол-2-іл)пропаноат

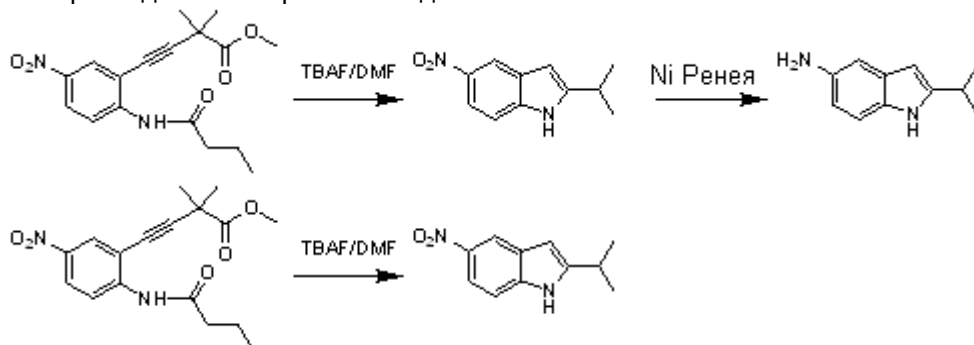
До дезоксигенованого розчину метил-4-(2-бутирамід-5-нітрофеніл)-2,2-диметилбут-3-іноату (1,8 г, 5,4 ммоль) в ацетонітрилі (30 мл) в атмосфері N_2 додавали $Pd(CH_3CN)_2Cl_2$ (0,42 г, 1,6 ммоль). Суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 24 год. Після охолодження суміші до температури навколишнього середовища, тверду речовину відфільтровували і промивали EtOAc (3×50 мл). Фільтрат упарювали в умовах зниженого тиску з одержанням залишку, який очищали по методу колонкової хроматографії на силікагелі (петролейний ефір/етилацетат 30/1) з одержанням метил-2-метил-2-(5-нітро-1H-індол-2-іл)пропаноату (320 мг, 23 %). 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,05 (ушир.с, 1H), 8,52 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,09 (дд, $J=2,0$, 8,8 Гц, 1H), 7,37 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,54 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 3,78 (д, $J=9,6$ Гц, 3H), 1,70 (с, 6H).



Метил-2-(5-аміно-1H-індол-2-іл)-2-метилпропаноат

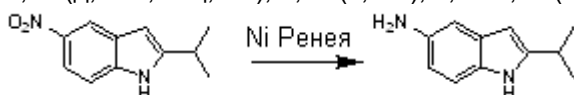
Суспензію метил-2-метил-2-(5-нітро-1H-індол-2-іл)пропаноату (60 мг, 0,23 ммоль) і нікелю Реня (10 мг) у MeOH (5 мл) гідрували в атмосфері водню (1 атм.) при кімнатній температурі протягом ночі. Каталізатор відфільтровували через шар целіту, і упарювали фільтрат в умовах вакууму з одержанням залишку, який очищали по методу колонкової хроматографії на силікагелі (петролейний ефір/етилацетат 5/1) з одержанням метил-2-(5-аміно-1H-індол-2-іл)-2-метилпропаноату (20 мг, 38 %). 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,37 (ушир.с, 1H), 7,13 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,87 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,63 (дд, $J=2,0$, 8,4 Гц, 1H), 6,20 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 3,72 (д, $J=7,6$ Гц, 3H), 3,43 (ушир.с, 1H), 1,65 (с, 6H). МС (ІЕР): m/e 233,2 ($M+H^+$).

Приклад 44: 2-Ізопропіл-1H-індол-5-амін



2-Ізопропіл-5-нітро-1H-індол

Суміш метил-4-(2-бутирамід-5-нітрофеніл)-2,2-диметилбут-3-іноату (0,50 г, 1,5 ммоль) і TBAF (790 мг, 3,0 ммоль) у DMF (20 мл) нагрівали при 70 °C протягом 24 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і вливали у воду з льодом. Суміш екстрагували ефіром (3×30 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na_2SO_4 і упарювали в умовах зниженого тиску з одержанням залишку, який очищали по методу колонкової хроматографії на силікагелі (петролейний ефір/етилацетат 20/1) з одержанням 2-ізопропіл-5-нітро-1H-індолу (100 мг, 33 %). 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,68 (с, 1H), 8,25 (ушир.с, 1H), 8,21 (дд, $J=2,4$, 10,0 Гц, 1H), 7,32 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,41 (с, 1H), 3,07-3,14 (м, 1H), 1,39 (д, $J=6,8$ Гц, 6H).

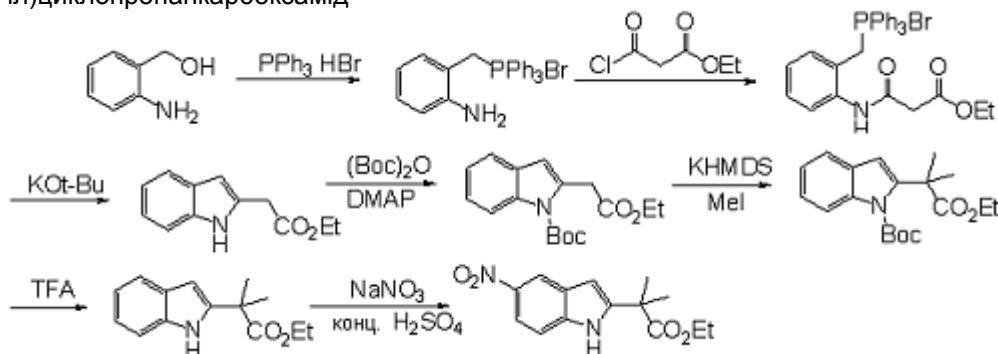


2-Ізопропіл-1H-індол-5-амін

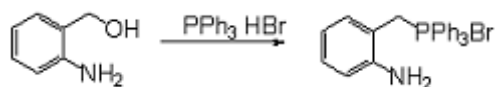
Суспензію 2-ізопропіл-5-нітро-1H-індолу (100 мг, 0,49 ммоль) і нікелю Реня (10 мг) у MeOH (10 мл) гідрували в атмосфері водню (1 атм.) при кімнатній температурі протягом ночі. Каталізатор відфільтровували через шар целіту, і упарювали фільтрат в умовах вакууму з одержанням залишку, який очищали на колонці (петролейний ефір/етилацетат 5/1) з одержанням 2-ізопропіл-1H-індол-5-аміну (35 мг, 41 %). 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,69 (ушир.с,

1H), 7,10 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,86 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,58 (дд, J=2,4, 8,8 Гц, 1H), 6,07 (т, J=1,2 Гц, 1H), 3,55 (ушир.с, 2H), 3,06-2,99 (м, 1H), 1,33 (д, J=7,2 Гц, 6H). МС (ІЕР): m/e 175,4 (M+H⁺).

Приклад 45: 1-(Бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-(1-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)-1H-індол-5-іл)циклопропанкарбоксамід



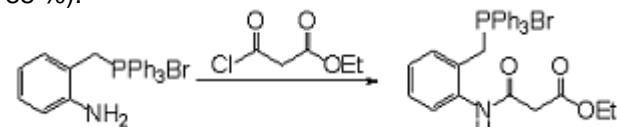
5



Трифеніл(2-амінобензил)фосфонію бромід

2-Амінобензиловий спирт (60,0 г, 0,487 моль) розчиняли в ацетонітрилі (2,5 л) і нагрівали зі зворотним холодильником. Додавали трифенілфосфіну гідробромід (167 г, 0,487 моль), і нагрівали суміш зі зворотним холодильником протягом 3 год. Реакційну суміш концентрували приблизно до 500 мл і залишали при кімнатній температурі протягом 1 год. Осад фільтрували і промивали холодним ацетонітрилом, а потім гексаном. Тверду речовину сушили протягом ночі при 40 °С в умовах вакууму з одержанням трифеніл(2-амінобензил)фосфонію броміду (193 г, 88 %).

10

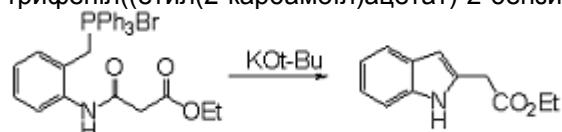


15

Трифеніл((етил(2-карбамоїл)ацетат)-2-бензил)фосфонію бромід

До суспензії трифеніл(2-амінобензил)фосфонію броміду (190 г, 0,43 моль) у безводному дихлорметані (1 л) додавали етилмалонілхлорид (55 мл, 0,43 моль). Реакційну суміш перемішували протягом 3 год. при кімнатній температурі. Суміш упарювали досуха, після чого додавали етанол (400 мл). Суміш нагрівали зі зворотним холодильником до одержання прозорого розчину. Розчин залишали при кімнатній температурі протягом 3 год. Осад фільтрували, промивали холодним етанолом, а потім гексаном і сушили. Другу партію одержували з маточного розчину тим же шляхом. Для видалення залишкового етанолу обидві партії об'єднували, розчиняли в дихлорметані (приблизно 700 мл) при нагріванні й упарювали. Тверду речовину сушили протягом ночі при 50 °С в умовах вакууму з одержанням трифеніл((етил(2-карбамоїл)ацетат)-2-бензил)фосфонію броміду (139 г, 58 %).

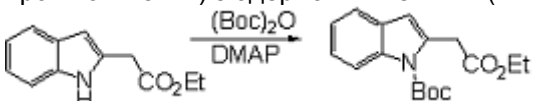
25



Етил-2-(1H-індол-2-іл)ацетат

Трифеніл((етил(2-карбамоїл)ацетат)-2-бензил)фосфонію бромід (32,2 г, 57,3 ммоль) додавали до безводного толуолу (150 мл), і нагрівали суміш зі зворотним холодильником. Протягом 15 хвилин порціями додавали свіжий трет-бутоксид натрію (7,08 г, 63,1 ммоль). Нагрівання зі зворотним холодильником продовжували ще протягом 30 хвилин. Суміш фільтрували гарячою через шар целіту й упарювали в умовах зниженого тиску. Залишок очищали по методу колонкової хроматографії на силікагелі (0-30 % етилацетат у гексані протягом 45 хв.) з одержанням етил-2-(1H-індол-2-іл)ацетату (9,12 г, 78 %).

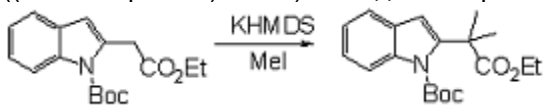
35



Трет-бутил-2-((етоксикарбоніл)метил)-1H-індол-1-карбоксилат

До розчину етил-2-(1H-індол-2-іл)ацетату (14,7 г, 72,2 ммоль) у дихлорметані (150 мл) порціями додавали 4-диметиламінопіридин (8,83 г, 72,2 ммоль) і ди-трет-бутилкарбонат (23,7 г,

108 ммоль). Після перемішування протягом 2 год. при кімнатній температурі, суміш розбавляли дихлорметаном, промивали водою, сушили над сульфатом магнію й очищали по методу хроматографії на силікагелі (0-20 % EtOAc у гексані) з одержанням трет-бутил-2-((етоксикарбоніл)метил)-1H-індол-1-карбоксилату (20,0 г, 91 %).

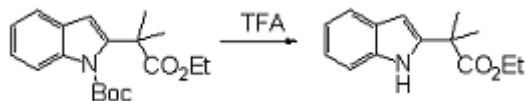


5

Трет-бутил-2-(2-(етоксикарбоніл)пропан-2-іл)-1H-індол-1-карбоксилат

До безводного THF (100 мл) додавали трет-бутил-2-((етоксикарбоніл)метил)-1H-індол-1-карбоксилат (16,7 г, 54,9 ммоль) і охолоджували до -78 °C. Повільно додавали 0,5M розчин гексаметилдисилазану калію (165 мл, 82 ммоль) так, щоб внутрішня температура залишалася нижче -60 °C. Продовжували перемішування протягом 30 хвилин при -78 °C. До цієї суміші додавали метилйодид (5,64 мл, 91 ммоль). Суміш перемішували протягом 30 хв. при кімнатній температурі, а потім охолоджували до -78 °C. Повільно додавали 0,5M розчин гексаметилдисилазану калію (210 мл, 104 ммоль), і перемішували суміш при -78 °C ще протягом 30 хвилин. Ще додавали метилйодид (8,6 мл, 137 ммоль), і перемішували суміш протягом 1,5 год. при кімнатній температурі. Реакційну суміш гасили додаванням нас. водн. хлориду амонію і розподіляли між водою і дихлорметаном. Водну фазу екстрагували дихлорметаном, об'єднані органічні фази сушили над сульфатом магнію й упарювали в умовах зниженого тиску. Залишок очищали по методу колонкової хроматографії на силікагелі (0-20 % етилацетат у гексані) з одержанням трет-бутил-2-(2-(етоксикарбоніл)пропан-2-іл)-1H-індол-1-карбоксилату (17,1 г, 94 %).

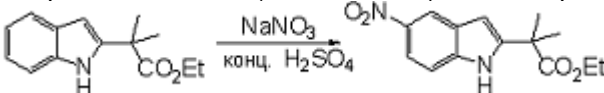
20



Етил-2-(1H-індол-2-іл)-2-метилпропаноат

Трет-бутил-2-(2-(етоксикарбоніл)пропан-2-іл)-1H-індол-1-карбоксилат (22,9 г, 69,1 ммоль) розчиняли в дихлорметані (200 мл), після чого додавали TFA (70 мл). Суміш перемішували протягом 5 год. при кімнатній температурі. Суміш упарювали досуха, поглинали дихлорметаном і промивали насиченим розчином бікарбонату натрію, водою і сольовим розчином. Продукт очищали по методу колонкової хроматографії на силікагелі (0-20 % EtOAc у гексані) з одержанням етил-2-(1H-індол-2-іл)-2-метилпропаноату (12,5 г, 78 %).

25

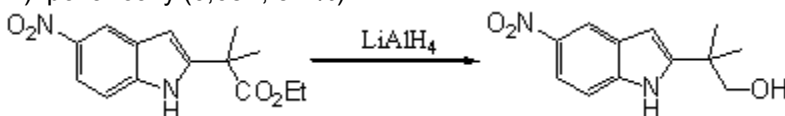


30

Етил-2-метил-2-(5-нітро-1H-індол-2-іл)пропаноат

Етил-2-(1H-індол-2-іл)-2-метилпропаноат (1,0 г, 4,3 ммоль) розчиняли в концентрований сірчаній кислоті (6 мл) і охолоджували до -10 °C (сіль/лід). Протягом 30 хв. по краплях додавали розчин нітрату натрію (370 мг, 4,33 ммоль) у концентрований сірчаній кислоті (3 мл). Перемішування при -10 °C продовжували ще протягом 30 хв. Суміш вливали на лід, і екстрагували продукт дихлорметаном. Об'єднані органічні фази промивали малою кількістю нас. водн. бікарбонату натрію. Продукт очищали по методу колонкової хроматографії на силікагелі (5-30 % EtOAc у гексані) з одержанням етил-2-метил-2-(5-нітро-1H-індол-2-іл)пропаноату (0,68 г, 57 %).

35

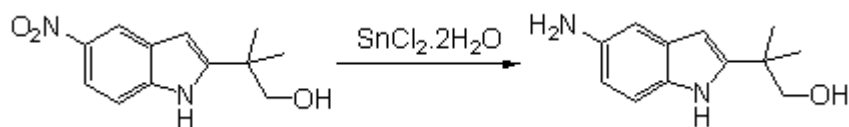


40

2-Метил-2-(5-нітро-1H-індол-2-іл)пропан-1-ол

До охолодженого розчину LiAlH₄ (1,0M у THF, 1,1 мл, 1,1 ммоль) у THF (5 мл) при 0°C по краплях додавали розчин етил-2-метил-2-(5-нітро-1H-індол-2-іл)пропаноату (0,20 г, 0,72 ммоль) у THF (3,4 мл). Після додавання суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішували протягом 3 год. Суміш охолоджували до 0°C, після чого повільно додавали воду (2 мл), а потім обережно додавали 15 % NaOH (2 мл) і воду (4 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 год. і фільтрували через тонкий шар целіту з використанням етилацетату. Органічний шар відділяли від водного шару, сушили над Na₂SO₄, фільтрували й упарювали в умовах зниженого тиску. Залишок очищали по методу колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат/гексан 1/1) з одержанням 2-метил-2-(5-нітро-1H-індол-2-іл)пропан-1-олу (0,098 г, 58 %).

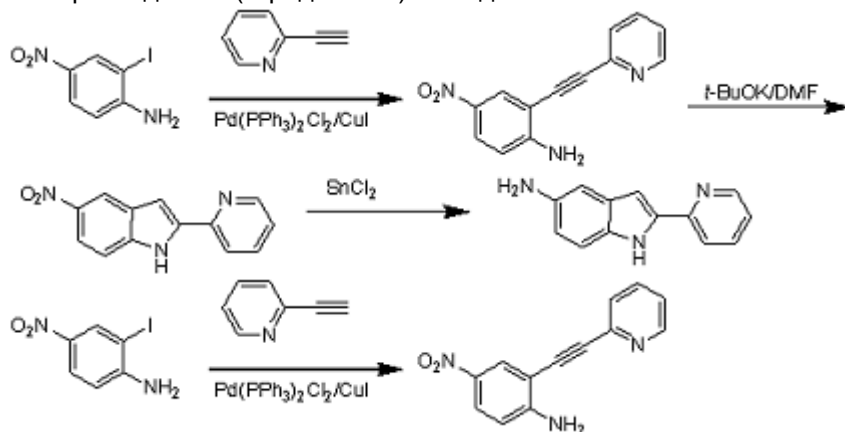
50



2-(5-Аміно-1Н-індол-2-іл)-2-метилпропан-1-ол

До розчину 2-метил-2-(5-нітро-1Н-індол-2-іл)пропан-1-олу (0,094 г, 0,40 ммоль) у етанолі (4 мл) додавали дигідрат хлориду олова (0,451 г, 2,0 ммоль). Суміш нагрівали в мікрохвильовій печі при 120°C протягом 1 год. Суміш розбавляли етилацетатом і водою, після чого гасили додаванням насиченого водного NaHCO_3 . Реакційну суміш фільтрували через шар целіту з використанням етилацетату. Органічний шар відділяли від водного шару, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували й упарювали в умовах зниженого тиску з одержанням 2-(5-аміно-1Н-індол-2-іл)-2-метилпропан-1-олу (0,080 г, 98 %).

Приклад 46: 2-(Піридин-2-іл)-1Н-індол-5-амін



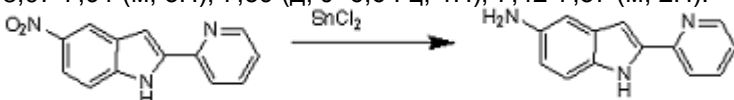
4-Нітро-2-(піридин-2-ілетиніл)анілін

До розчину 2-йод-4-нітроаніліну (3,0 г, 11 ммоль) у DMF (60 мл) і Et_3N (60 мл) в атмосфері N_2 додавали 2-етинілпіридин (3,0 г, 45 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (600 мг) і CuI (200 мг). Реакційну суміш перемішували при 60 °C протягом 12 год. Суміш розбавляли водою й екстрагували дихлорметаном (3×100 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na_2SO_4 і концентрували в умовах вакууму. Залишок очищали по методу хроматографії на силікагелі (5~10 % етилацетат/петролейний ефір) з одержанням 4-нітро-2-(піридин-2-ілетиніл)аніліну (1,5 г, 60 %). ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,60 (с, 1H), 8,13 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,98 (д, $J=1,8, 6,9$ Гц, 1H), 7,87~7,80 (м, 2H), 7,42-7,39 (м, 1H), 7,05 (ушир.с, 2H), 6,80 (д, $J=6,9$ Гц, 1H).



5-Нітро-2-(піридин-2-іл)-1Н-індол

До розчину 4-нітро-2-(піридин-2-ілетиніл)аніліну (1,5 г, 6,3 ммоль) у DMF (50 мл) додавали $t\text{-BuOK}$ (1,5 г, 13 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 90 °C протягом 2 год. Суміш розбавляли водою й екстрагували дихлорметаном (3×50 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na_2SO_4 і концентрували в умовах вакууму. Залишок очищали по методу хроматографії на силікагелі (5~10 % етилацетат/петролейний ефір) з одержанням 5-нітро-2-(піридин-2-іл)-1Н-індолу (1,0 г, вихід 67 %). ^1H -ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 12,40 (с, 1H), 8,66 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,58 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,07-7,91 (м, 3H), 7,59 (д, $J=6,6$ Гц, 1H), 7,42-7,37 (м, 2H).

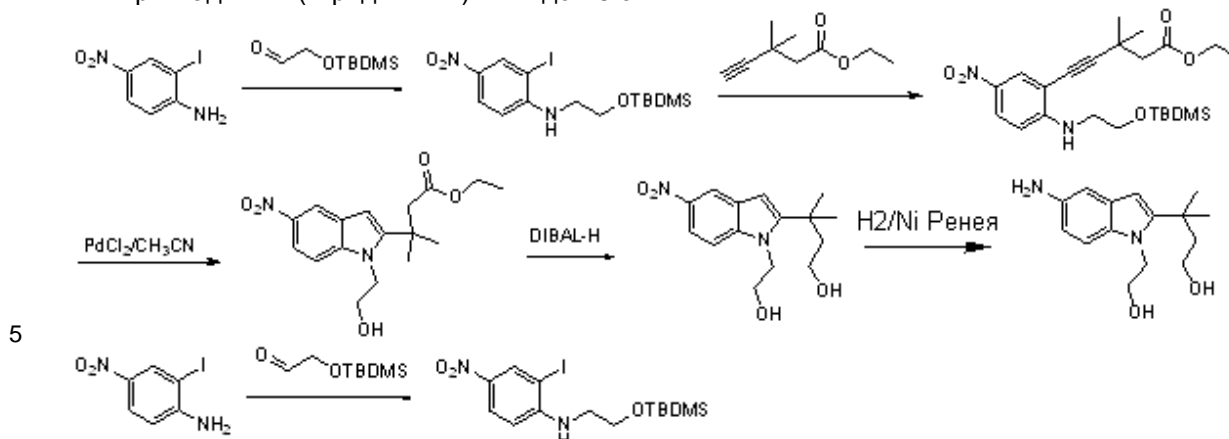


2-(Піридин-2-іл)-1Н-індол-5-амін

До розчину 5-нітро-2-(піридин-2-іл)-1Н-індолу (700 мг, 2,9 ммоль) у EtOH (20 мл) додавали SnCl_2 (2,6 г, 12 ммоль). Суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 10 год. Додавали воду й екстрагували суміш EtOAc (3×50 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na_2SO_4 і концентрували в умовах вакууму. Залишок очищали по методу хроматографії на силікагелі (5~10 % етилацетат/петролейний ефір) з

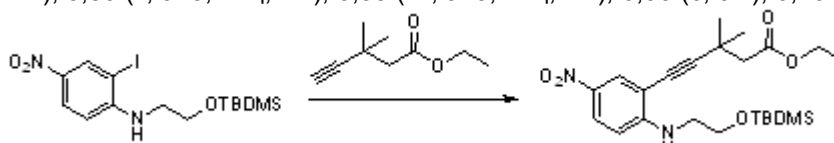
одержанням 2-(піридин-2-іл)-1H-індол-5-аміну (120 мг, 20 %). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,33 (ушир.с, 1H), 8,55 (дд, $J=1,2, 3,6$ Гц, 1H), 7,76~7,67 (м, 2H), 7,23 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 7,16-7,12 (м, 1H), 6,94 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,84 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,71-6,69 (дд, $J=2,0, 8,4$ Гц, 1H).

Приклад 47: 2-(Піридин-2-іл)-1H-індол-5-амін



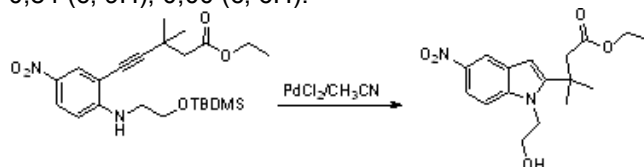
[2-(Трет-бутилдиметилсиланілокі)етил]-(2-йод-4-нітрофеніл)амін

До розчину 2-йод-4-нітроаніліну (2,0 г, 7,6 ммоль) і 2-(трет-бутилдиметилсиланілокі)ацетальдегіду (3,5 г, чистота 75 %, 15 ммоль) у метанолі (30 мл) при 0°C додавали TFA (1,5 мл). Реакційну суміш перемішували при цій температурі протягом 30 хв., після чого порціями додавали NaCNBH_3 (900 мг, 15 ммоль). Суміш перемішували протягом 2 год., а потім гасили водою. Одержану суміш екстрагували EtOAc (3×30 мл), об'єднані органічні екстракти сушили над безводним Na_2SO_4 і упарювали в умовах вакууму, і очищали залишок по методу хроматографії на силікагелі (5 % етилацетат/петролейний ефір) з одержанням [2-(трет-бутилдиметилсиланілокі)етил]-(2-йод-4-нітрофеніл)аміну (800 мг, 25 %). ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,57 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 8,12 (дд, $J=2,4,9,0$ Гц, 1H), 6,49 (д, $J=9,3$ Гц, 1H), 5,46 (ушир.с, 1H), 3,89 (т, $J=5,4$ Гц, 2H), 3,35 (кв, $J=5,4$ Гц, 2H), 0,93 (с, 9H), 0,10 (с, 6H).



Складний етиловий ефір 5-{2-[2-(трет-бутилдиметилсиланілокі)етиламіно]-5-нітрофеніл}-3,3-диметилпент-4-инової кислоти

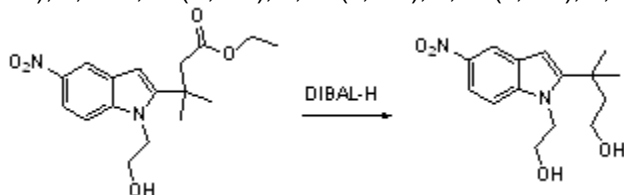
До розчину [2-(трет-бутилдиметилсиланілокі)етил]-(2-йод-4-нітрофеніл)-аміну (800 мг, 1,9 ммоль) у Et_3N (20 мл) в атмосфері N_2 послідовно додавали $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (300 мг, 0,040 ммоль), CuI (76 мг, 0,040 ммоль) і 3,3-диметилбут-1-ин (880 мг, 5,7 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 80°C протягом 6 год. і залишали охолоджуватися до кімнатної температури. Одержану суміш екстрагували EtOAc (3×30 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним Na_2SO_4 і упарювали в умовах вакууму з одержанням складного етилового ефіру 5-{2-[2-(трет-бутилдиметилсиланілокі)етиламіно]-5-нітрофеніл}-3,3-диметилпент-4-инової кислоти (700 мг, 82 %), який використовували на наступній стадії без додаткового очищення. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,09 (с, 1H), 8,00 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,54 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,45 (ушир.с, 1H), 4,17-4,10 (м, 4H), 3,82 (т, $J=5,6$ Гц, 2H), 3,43 (кв, $J=5,6$ Гц, 2H), 2,49 (с, 2H), 1,38 (с, 6H), 1,28 (т, $J=7,2$ Гц, 3H), 0,84 (с, 9H), 0,00 (с, 6H).



Складний етиловий ефір 3-[1-(2-гідрокіетил)-5-нітро-1H-індол-2-іл]-3-метилмасляної кислоти

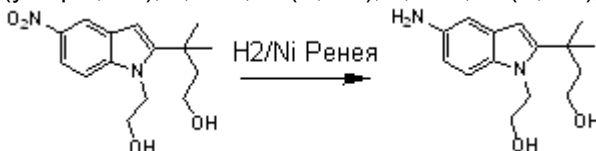
Розчин складного етилового ефіру 5-{2-[2-(трет-бутилдиметилсиланілокі)етиламіно]-5-нітрофеніл}-3,3-диметилпент-4-инової кислоти (600 мг, 1,34 ммоль) і PdCl_2 (650 мг) у CH_3CN (30 мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Одержану суміш екстрагували EtOAc (3×30 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним Na_2SO_4 і упарювали в умовах вакууму. Залишок розчиняли в THF (20 мл) і додавали TBAF (780 мг, 3,0 ммоль). Суміш

перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., розчинник видаляли в умовах вакууму, і очищали залишок по методу хроматографії на силікагелі (10 % етилацетат/петролейний ефір) з одержанням складного етилового ефіру 3-[1-(2-гідроксіетил)-5-нітро-1H-індол-2-іл]-3-метилмасляної кислоти (270 мг, 60 %). ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,45 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,05 (дд, $J=2,1, 9,0$ Гц, 1H), 6,36 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 6,48 (с, 1H), 4,46 (т, $J=6,6$ Гц, 2H), 4,00-3,91 (м, 4H), 2,76 (с, 2H), 1,61 (с, 6H), 0,99 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 0,85 (с, 9H), 0,03 (с, 6H).



3-[1-(2-Гідроксіетил)-5-нітро-1H-індол-2-іл]-3-метилбутан-1-ол

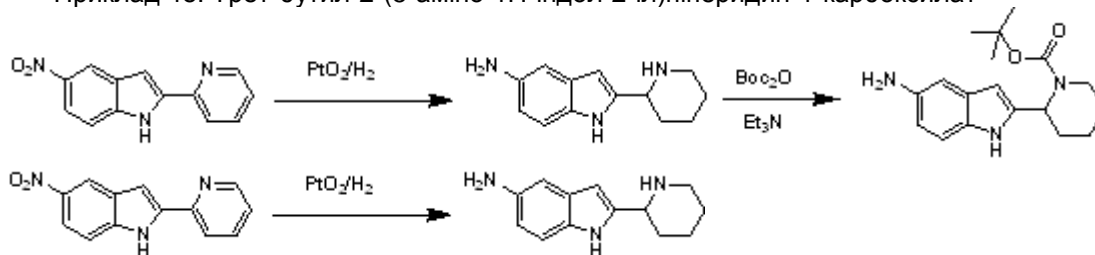
До розчину складного етилового ефіру 3-[1-(2-гідроксіетил)-5-нітро-1H-індол-2-іл]-3-метилмасляної кислоти (700 мг, 2,1 ммоль) у THF (25 мл) при -78°C додавали DIBAL-H (1,0М, 4,2 мл, 4,2 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Додавали воду (2 мл), і екстрагували одержану суміш EtOAc (3×15 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na_2SO_4 і упарювали в умовах вакууму. Залишок очищали по методу хроматографії на силікагелі (15 % етилацетат/петролейний ефір) з одержанням 3-[1-(2-гідроксіетил)-5-нітро-1H-індол-2-іл]-3-метилбутан-1-олу (300 мг, 49 %). ^1H -ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,42 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,95 (дд, $J=1,2, 8,7$ Гц, 1H), 6,36 (д, $J=9,3$ Гц, 1H), 6,50 (с, 1H), 5,25 (ушир.с, 1H), 4,46-4,42 (м, 4H), 3,69-3,66 (м, 2H), 3,24-3,21 (м, 2H), 1,42 (с, 6H).



3-[5-Аміно-1-(2-гідроксіетил)-1H-індол-2-іл]-3-метилбутан-1-ол

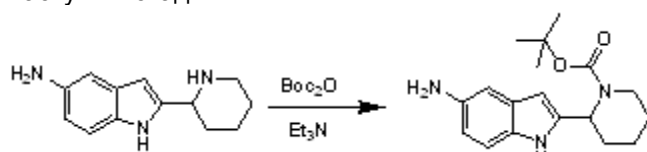
Розчин 3-[1-(2-гідроксіетил)-5-нітро-1H-індол-2-іл]-3-метилбутан-1-олу (300 мг, 1,03 ммоль) і нікелю Ренєя (200 мг) у CH_3OH (30 мл) перемішували протягом 5 год. при кімнатній температурі в атмосфері H_2 . Каталізатор фільтрували через шар целіту, і упарювали фільтрат в умовах вакууму з одержанням залишку, який очищали по методу препаративної ТШХ з одержанням 3-[5-аміно-1-(2-гідроксіетил)-1H-індол-2-іл]-3-метилбутан-1-олу (70 мг, 26 %). ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,07 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 6,83 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 6,62 (дд, $J=2,1, 8,4$ Гц, 1H), 6,15 (с, 1H), 4,47 (т, $J=5,4$ Гц, 2H), 4,07 (т, $J=5,4$ Гц, 2H), 3,68 (т, $J=5,7$ Гц, 2H), 2,16 (т, $J=5,7$ Гц, 2H), 4,00-3,91 (м, 4H), 2,76 (с, 2H), 1,61 (с, 6H), 1,42 (с, 6H).

Приклад 48: Трет-бутил-2-(5-аміно-1H-індол-2-іл)піперидин-1-карбоксилат



2-(Піперидин-2-іл)-1H-індол-5-амін

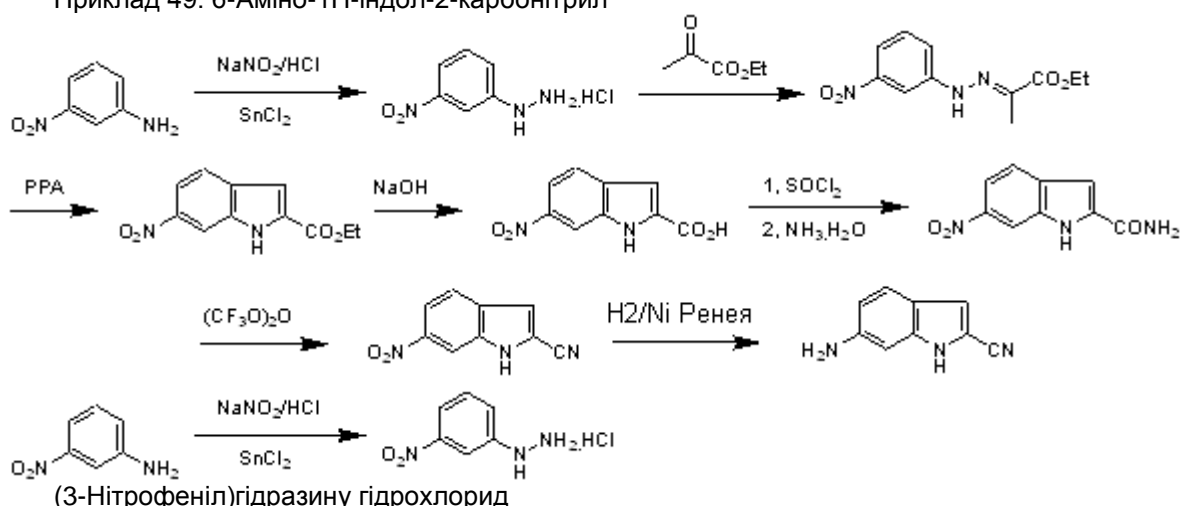
5-Нітро-2-(піридин-2-іл)-1H-індол (1,0 г, 4,2 ммоль) додавали до HCl/MeOH (2М, 50 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., і випарювали розчинник в умовах вакууму. До розчину залишку в MeOH (50 мл) додавали PtO_2 (200 мг), і перемішували реакційну суміш в атмосфері водню (1 атм.) при кімнатній температурі протягом 2 год. Каталізатор фільтрували через шар целіту, і випарювали розчинник в умовах вакууму з одержанням 2-(піперидин-2-іл)-1H-індол-5-аміну (1,0 г), який використовували безпосередньо на наступній стадії.



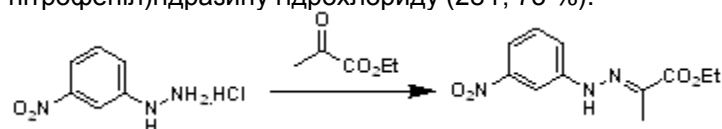
Трет-бутил-2-(5-аміно-1H-індол-2-іл)піперидин-1-карбоксилат

До розчину 2-(піперидин-2-іл)-1H-індол-5-аміну (1,0 г) у Et₃N (25 мл) і THF (25 мл) додавали
 Vos₂O (640 мг, 2,9 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом
 ночі. Суміш розбавляли водою й екстрагували дихлорметаном (3×25 мл). Об'єднані органічні
 шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄ і концентрували в умовах
 вакууму. Залишок очищали по методу хроматографії на силікагелі (5~10 %
 етилацетат/петролейний ефір), а потім по методу препаративної ВЕРХ з одержанням трет-
 бутил-2-(5-аміно-1H-індол-2-іл)піперидин-1-карбоксилату (15 мг, 1 % з 2 стадій). ¹H-ЯМР (400
 МГц, CDCl₃) δ 8,82 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,22 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,02 (д, J=1,6, 8,0 Гц, 1H), 6,42 (с,
 1H), 6,25 (с, 1H), 3,91~3,88 (м, 1H), 3,12-3,10 (м, 1H), 2,81-2,76 (м, 1H), 2,06~1,97 (м, 4H),
 1,70~1,58 (м, 2H), 1,53 (с, 9H).

Приклад 49: 6-Аміно-1H-індол-2-карбонітрил

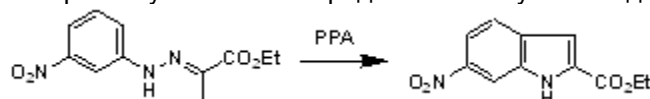


3-Нітроанілін (28 г, 0,20 моль) розчиняли в суміші H₂O (40 мл) і 37 % HCl (40 мл). При 0 °С до
 суміші додавали розчин NaNO₂ (14 г, 0,20 моль) у H₂O (60 мл), а потім додавали розчин
 SnCl₂·H₂O (140 г, 0,60 моль) у 37 % HCl (100 мл). Після перемішування при 0 °С протягом 0,5
 год. нерозчинені речовини видаляли шляхом фільтрації і промивали водою з одержанням (3-
 нітрофеніл)гідразину гідрохлориду (28 г, 73 %).



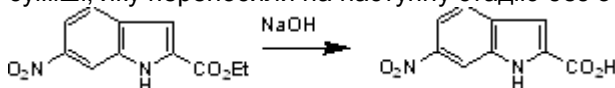
(Е)-етил-2-(2-(3-нітрофеніл)гідразоно)пропаноат

(3-Нітрофеніл)гідразину гідрохлорид (30 г, 0,16 моль) і складний етиловий ефір 2-
 оксипропіонової кислоти (22 г, 0,19 моль) розчиняли в етанолі (300 мл). Суміш перемішували
 при кімнатній температурі протягом 4 год., після чого випарювали розчинник в умовах
 зниженого тиску з одержанням (Е)-етил-2-(2-(3-нітрофеніл)гідразоно)пропаноату, який
 використовували безпосередньо на наступній стадії.



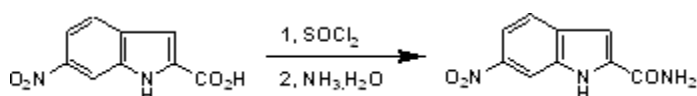
Етил-4-нітро-1H-індол-2-карбоксилат і етил-6-нітро-1H-індол-2-карбоксилат

(Е)-етил-2-(2-(3-нітрофеніл)гідразоно)пропаноат розчиняли в толуолі (300 мл) і додавали
 PPA (30 г). Суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі, а потім охолоджували
 до кімнатної температури. Розчинник декантували й упарювали з одержанням неочищеної
 суміші, яку переносили на наступну стадію без очищення (15 г, 40 %).



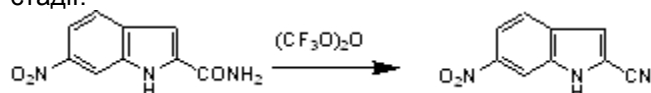
4-Нітро-1H-індол-2-карбонова кислота і 6-нітро-1H-індол-2-карбонова кислота

Суміш етил-6-нітро-1H-індол-2-карбоксилату (0,5 г) і 10 % NaOH (20 мл) нагрівали зі
 зворотним холодильником протягом ночі, а потім охолоджували до кімнатної температури.
 Суміш екстрагували ефіром, і підкисляли водну фазу до pH 1~2 додаванням HCl. Нерозчинену
 тверду речовину відділяли шляхом фільтрації з одержанням неочищеної суміші, яку переносили
 на наступну стадію без очищення (0,3 г, 68 %).



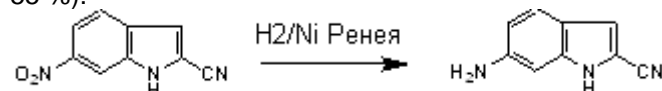
4-Нітро-1Н-індол-2-карбоксамід і 6-нітро-1Н-індол-2-карбоксамід

Суміш 6-нітро-1Н-індол-2-карбонової кислоти (12 г, 58 ммоль) і SOCl_2 (50 мл, 64 ммоль) у бензолі (150 мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2 год. Бензол і надлишок SOCl_2 видаляли в умовах зниженого тиску. Залишок розчиняли в безводному CH_2Cl_2 (250 мл) і при 0 °С по краплях додавали $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (22 г, 0,32 моль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Нерозчинену тверду речовину відділяли шляхом фільтрації з одержанням неочищеної суміші (9,0 г, 68 %), яку використовували безпосередньо на наступній стадії.



4-Нітро-1Н-індол-2-карбонітрил і 6-нітро-1Н-індол-2-карбонітрил

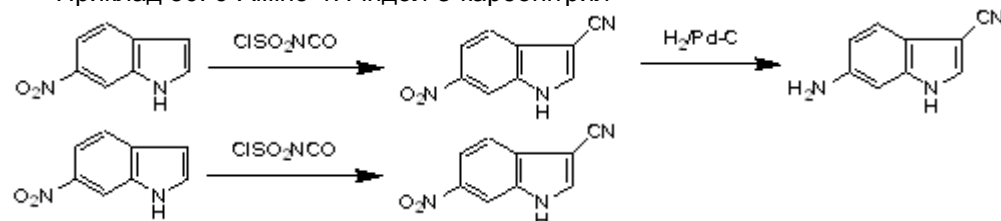
6-Нітро-1Н-індол-2-карбоксамід (5,0 г, 24 ммоль) розчиняли в CH_2Cl_2 (200 мл). При кімнатній температурі до суміші по краплях додавали Et_3N (24 г, 0,24 моль) і $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ (51 г, 0,24 моль). Суміш продовжували перемішувати протягом 1 год., а потім вливали у воду (100 мл). Органічний шар розділяли, і екстрагували водний шар EtOAc (3×100 мл). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували в умовах зниженого тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали по методу колонкової хроматографії на силікагелі з одержанням зразка 4-нітро-1Н-індол-2-карбонітрилу, що містить домішки (2,5 г, 55 %).



6-Аміно-1Н-індол-2-карбонітрил

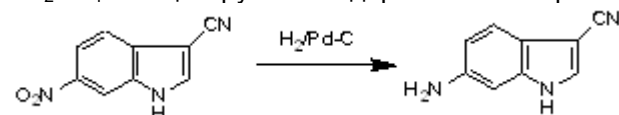
Суміш 6-нітро-1Н-індол-2-карбонітрилу (2,5 г, 13 ммоль) і нікелю Ренея (500 мг) у EtOH (50 мл) перемішували при кімнатній температурі в атмосфері H_2 (1 атм.) протягом 1 год. Нікель Ренея видаляли шляхом фільтрації, і упарювали фільтрат в умовах зниженого тиску з одержанням залишку, який очищали по методу колонкової хроматографії на силікагелі з одержанням 6-аміно-1Н-індол-2-карбонітрилу (1,0 г, 49 %). ^1H -ЯМР (DMCO-d_6) δ 12,75 (ушир.с, 1H), 7,82 (д, J=8 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,15 (д, J=8 Гц, 1H). МС (IEP): m/e 158,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 50: 6-Аміно-1Н-індол-3-карбонітрил



6-Нітро-1Н-індол-3-карбонітрил

До розчину 6-нітроіндолу (4,9 г, 30 ммоль) у DMF (24 мл) і CH_3CN (240 мл) при 0 °С по краплях додавали розчин ClSO_2NCO (5,0 мл) у CH_3CN (39 мл). Після додавання реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішували протягом 2 год. Потім суміш вливали у воду з льодом і підлугували до pH 7~8 додаванням нас. розчину NaHCO_3 . Суміш екстрагували етилацетатом. Органічні фази промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 і концентрували з одержанням 6-нітро-1Н-індол-3-карбонітрилу (4,6 г, 82 %).

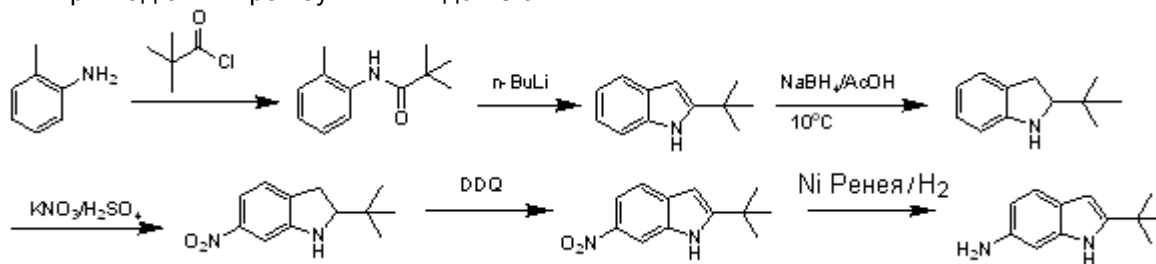


6-Аміно-1Н-індол-3-карбонітрил

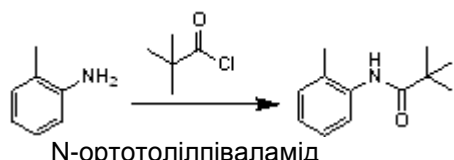
Суспензію 6-нітро-1Н-індол-3-карбонітрилу (4,6 г, 25 ммоль) і 10 % Pd-C (0,46 г) у EtOH (50 мл) перемішували в атмосфері H_2 (1 атм.) при кімнатній температурі протягом ночі. Після фільтрації, фільтрат концентрували, і очищали залишок по методу колонкової хроматографії на силікагелі (петролейний ефір/етилацетат 3/1) з одержанням 6-аміно-1Н-індол-3-карбонітрилу (1,0 г, 98 %) у вигляді рожевої твердої речовини. ^1H -ЯМР (DMCO-d_6) δ 11,51 (с, 1H), 7,84 (д,

$J=2,4$ Гц, 1H), 7,22 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,62 (с, 1H), 6,56 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,0 (с, 2H). МС (ІЕР): m/e 157,1 ($M+H^+$).

Приклад 51: 2-Трет-бутил-1H-індол-6-амін



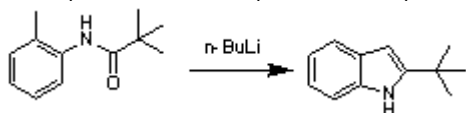
5



N-ортотолілпіваламід

До розчину ортотоліламіну (21 г, 0,20 моль) і Et_3N (22 г, 0,22 моль) у CH_2Cl_2 при $10^\circ C$ додавали 2,2-диметилпропіонілхлорид (25 г, 0,21 моль). Після додавання суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш промивали водн. HCl (5 %, 80 мл), насиченим водн. $NaHCO_3$ і сольовим розчином. Органічний шар сушили над Na_2SO_4 і концентрували в умовах вакууму з одержанням N-ортотолілпіваламід (35 г, 91 %). 1H -ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,88 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,15-7,25 (м, 2H), 7,05 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 2,26 (с, 3H), 1,34 (с, 9H).

10

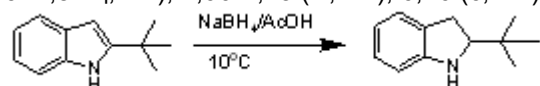


2-Трет-бутил-1H-індол

15

До розчину N-ортотолілпіваламід (30,0 г, 159 ммоль) у безводному THF (100 мл) при $15^\circ C$ по краплях додавали $n-BuLi$ (2,5M у гексані, 190 мл). Після додавання суміш перемішували протягом ночі при $15^\circ C$. Суміш охолоджували на бані з льодом і обробляли насиченим NH_4Cl . Органічний шар розділяли, і екстрагували водний шар етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували в умовах вакууму. Залишок очищали по методу колонкової хроматографії на силікагелі з одержанням 2-трет-бутил-1H-індолу (24 г, 88 %). 1H -ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,99 (ушир.с, 1H), 7,54 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,05 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,06-7,13 (м, 2H), 6,26 (с, 1H), 1,39 (с, 9H).

20

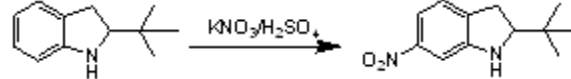


2-Трет-бутиліндолін

25

До розчину 2-трет-бутил-1H-індолу (10 г, 48 ммоль) у $AcOH$ (40 мл) при $10^\circ C$ додавали $NaBH_4$. Суміш перемішували протягом 20 хвилин при $10^\circ C$, після чого по краплях обробляли H_2O при охолодженні на льоду. Суміш екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували в умовах вакууму з одержанням 2-трет-бутиліндоліну (9,8 г), який використовували безпосередньо на наступній стадії.

30

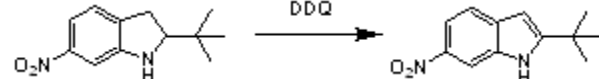


2-Трет-бутил-6-нітроіндолін і 2-трет-бутил-5-нітро-1H-індол

35

До розчину 2-трет-бутиліндоліну (9,7 г) у H_2SO_4 (98 %, 80 мл) при $0^\circ C$ повільно додавали KNO_3 (5,6 г, 56 ммоль). Після додавання реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Суміш обережно вливали в колотий лід, підлговували до pH 8 додаванням Na_2CO_3 і екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na_2SO_4 і концентрували в умовах вакууму. Залишок очищали по методу колонкової хроматографії з одержанням 2-трет-бутил-6-нітроіндоліну (4,0 г, 31 % у два прийоми). 1H -ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,52 (дд, $J=1,8, 8,1$ Гц, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,08 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 3,76 (т, $J=9,6$ Гц, 1H), 2,98-3,07 (м, 1H), 2,82-2,91 (м, 1H), 0,91 (с, 9H).

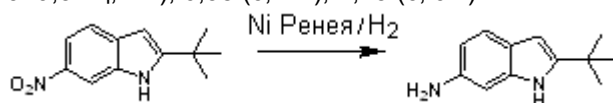
40



2-Трет-бутил-6-нітро-1H-індол

До розчину 2-трет-бутил-6-нітроіндоліну (2,0 г, 9,1 ммоль) у 1,4-діоксані (20 мл) при кімнатній температурі додавали DDQ (6,9 г, 30 ммоль). Суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2,5 год., після чого фільтрували і концентрували в умовах вакууму. Залишок очищали по методу колонкової хроматографії з одержанням 2-трет-бутил-6-нітро-1H-індолу (1,6 г, 80 %).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,30 (ушир.с, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,00 (дд, J=2,1, 8,7 Гц, 1H), 7,53 (д, J=9,3 Гц, 1H), 6,38 (с, 1H), 1,43 (с, 9H).

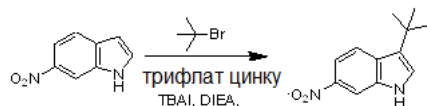
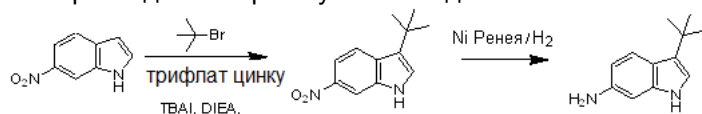


2-Трет-бутил-1H-індол-6-амін

До розчину 2-трет-бутил-6-нітро-1H-індолу (1,3 г, 6,0 ммоль) у MeOH (10 мл) додавали нікель Ренея (0,2 г). Суміш гідрували в атмосфері 1 атм. водню при кімнатній температурі протягом 3 год. Реакційну суміш фільтрували, і концентрували фільтрат. Залишок промивали петролейним ефіром з одержанням 2-трет-бутил-1H-індол-6-аміну (1,0 г, 89 %).

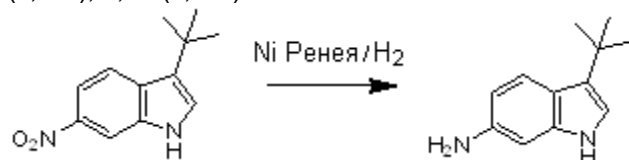
¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,19 (с, 1H), 6,99 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,46 (с, 1H), 6,25 (дд, J=1,8, 8,1 Гц, 1H), 5,79 (д, J=1,8 Гц, 1H), 4,52 (с, 2H), 1,24 (с, 9H). МС (ІЕР): m/e 189,1 (M+H⁺).

Приклад 52: 3-Трет-бутил-1H-індол-6-амін



3-Трет-бутил-6-нітро-1H-індол

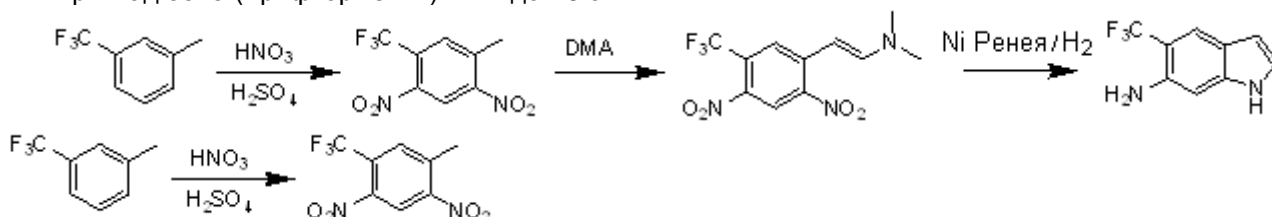
До суміші 6-нітроіндолу (1,0 г, 6,2 ммоль), трифлату цинку (2,1 г, 5,7 ммоль) і TBAI (1,7 г, 5,2 ммоль) у безводному толуолі (11 мл) при кімнатній температурі в атмосфері азоту додавали DIEA (1,5 г, 11 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хв. при 120 °С, а потім додавали трет-бутилбромід (0,71 г, 5,2 ммоль). Одержану суміш перемішували протягом 45 хв. при 120 °С. Тверду речовину відфільтровували, і концентрували фільтрат досуха. Залишок очищали по методу колонкової хроматографії на силікагелі (петролейний ефір/етилацетат 20/1) з одержанням 3-трет-бутил-6-нітро-1H-індолу (0,25 г, 19 %) у вигляді жовтої твердої речовини.



3-Трет-бутил-1H-індол-6-амін

Суспензію 3-трет-бутил-6-нітро-1H-індолу (3,0 г, 14 ммоль) і нікелю Ренея (0,5 г) гідрували в атмосфері H₂ (1 атм.) при кімнатній температурі протягом 3 год. Каталізатор відфільтровували, і концентрували фільтрат досуха. Залишок очищали на колонці із силікагелем (петролейний ефір/етилацетат 4/1) з одержанням 3-трет-бутил-1H-індол-6-аміну (2,0 г, 77 %) у вигляді сірої твердої речовини.

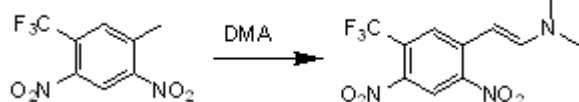
Приклад 53: 5-(Трифторметил)-1H-індол-6-амін



1-Метил-2,4-динітро-5-(трифторметил)бензол

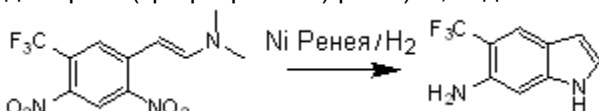
До суміші HNO₃ (98 %, 30 мл) і H₂SO₄ (98 %, 30 мл) при 0 °С по краплях додавали 1-метил-3-трифторметилбензол (10 г, 63 ммоль). Після додавання суміш перемішували при к.т. протягом

30 хв., а потім вливали у воду з льодом. Осад фільтрували і промивали водою з одержанням 1-метил-2,4-динітро-5-трифторметилбензолу (2,0 г, 13 %).



(E)-2-(2,4-динітро-5-(трифторметил)феніл)-N, N-диметилетенамін

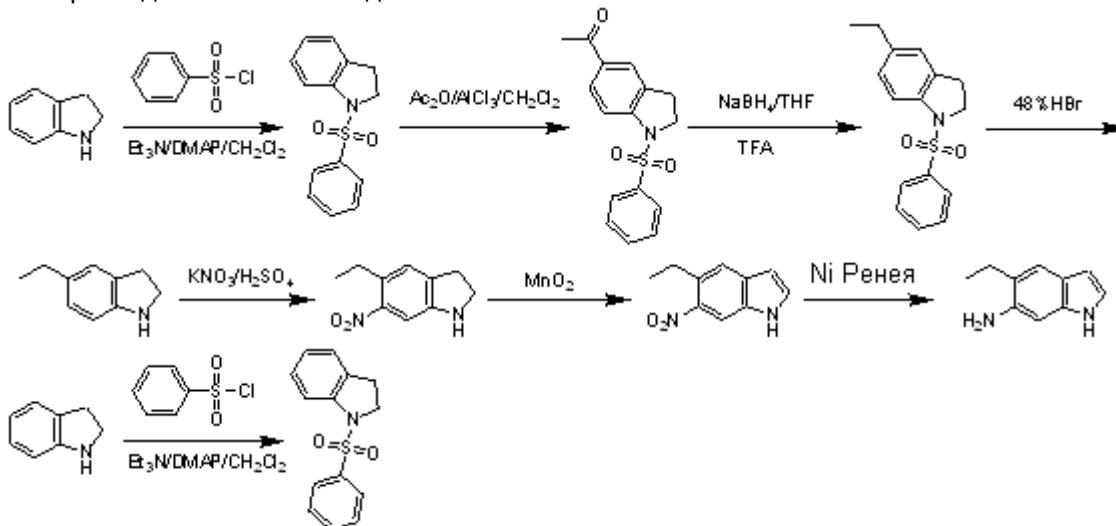
5 Суміш 1-метил-2,4-динітро-5-трифторметилбензолу (2,0 г, 8,0 ммоль) і DMA (1,0 г, 8,2 ммоль) у DMF (20 мл) перемішували при 100 °С протягом 30 хв. Суміш вливали у воду з льодом і перемішували протягом 1 год. Осад фільтрували і промивали водою з одержанням (E)-2-(2,4-динітро-5-(трифторметил)феніл)-N, N-диметилетенаміну (2,1 г, 86 %).



10 5-(Трифторметил)-1Н-індол-6-амін

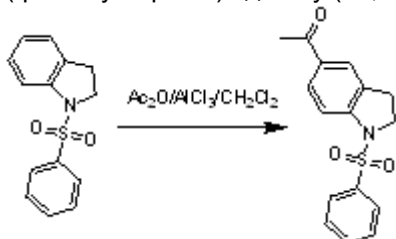
Суспензію (E)-2-(2,4-динітро-5-(трифторметил)феніл)-N, N-диметилетенаміну (2,1 г, 6,9 ммоль) і нікелю Ренея (1 г) у етанолі (80 мл) перемішували в атмосфері H₂ (1 атм.) при кімнатній температурі протягом 5 год. Каталізатор відфільтровували, і концентрували фільтрат досуха. Залишок очищали на колонці із силікагелем з одержанням 5-(трифторметил)-1Н-індол-6-аміну (200 мг, 14 %). ¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 10,79 (ушир.с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,12 (с, 1H), 6,78 (с, 1H), 6,27 (с, 1H), 4,92 (с, 2H). МС (ІЕР): m/e 200,8 (M+H⁺).

Приклад 54: 5-Етил-1Н-індол-6-амін



20 1-(Фенілсульфоніл)індолін

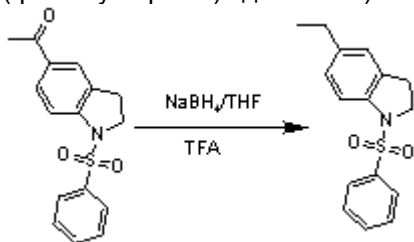
До суміші DMAP (1,5 г), бензолсульфонілхлориду (24,0 г, 136 ммоль) і індоліну (14,7 г, 124 ммоль) у CH₂Cl₂ (200 мл) при 0 °С по краплях додавали Et₃N (19,0 г, 186 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Органічний шар промивали водою (2×), сушили над Na₂SO₄ і концентрували досуха в умовах зниженого тиску з одержанням 1-(фенілсульфоніл)індоліну (30,9 г, 96 %).



1-(1-(Фенілсульфоніл)індолін-5-іл)етанон

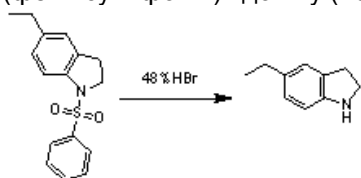
30 До суспензії AlCl₃ (144 г, 1,08 моль) у CH₂Cl₂ (1070 мл) додавали оцтовий ангідрид (54 мл). Суміш перемішували протягом 15 хвилин, після чого по краплях додавали розчин 1-(фенілсульфоніл)індоліну (46,9 г, 0,180 моль) у CH₂Cl₂ (1070 мл). Суміш перемішували протягом 5 год. і гасили повільним додаванням колотого льоду. Органічний шар розділяли, і екстрагували водний шар CH₂Cl₂. Об'єднані органічні шари промивали насиченим водним NaHCO₃ і сольовим

розчином, сушили над Na_2SO_4 , і концентрували в умовах вакууму з одержанням 1-(1-(фенілсульфоніл)індолін-5-іл)етанону (42,6 г).



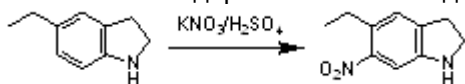
5-Етил-1-(фенілсульфоніл)індолін

- 5 До TFA (1600 мл) при 0 °C протягом 1 год. додавали боргідрид натрію (64,0 г, 1,69 моль). До цієї суміші по краплях протягом 1 год. додавали розчин 1-(1-(фенілсульфоніл)індолін-5-іл)етанону (40,0 г, 0,133 моль) у TFA (700 мл). Потім суміш перемішували протягом ночі при 25 °C. Після розведення H_2O (1600 мл), суміш підлугували додаванням гранульованого гідроксиду натрію при 0 °C. Органічний шар розділяли, і екстрагували водний шар CH_2Cl_2 .
10 Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 і концентрували в умовах зниженого тиску. Залишок очищали на колонці із силікагелем з одержанням 5-етил-1-(фенілсульфоніл)індоліну (16,2 г, 47 % у два прийоми).



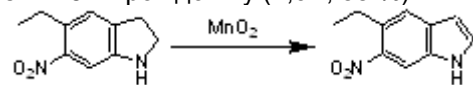
5-Етиліндолін

- 15 Суміш 5-етил-1-(фенілсульфоніл)індоліну (15 г, 0,050 моль) у HBr (48 %, 162 мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 6 год. Суміш підлугували до pH 9 додаванням нас. NaOH, а потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 і концентрували в умовах зниженого тиску. Залишок очищали на колонці із силікагелем з одержанням 5-етиліндоліну (2,5 г, 32 %).



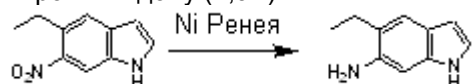
5-Етил-6-нітроіндолін

- 20 До розчину 5-етиліндоліну (2,5 г, 17 ммоль) у H_2SO_4 (98 %, 20 мл) при 0 °C повільно додавали KNO_3 (1,7 г, 17 ммоль). Суміш перемішували при 0-10 °C протягом 10 хвилин. Потім суміш обережно виливали на лід, підлугували до pH 9 додаванням розчину NaOH і екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 і концентрували досуха. Залишок очищали на колонці із силікагелем з одержанням 5-етил-6-нітроіндоліну (1,9 г, 58 %).



5-Етил-6-нітро-1H-індол

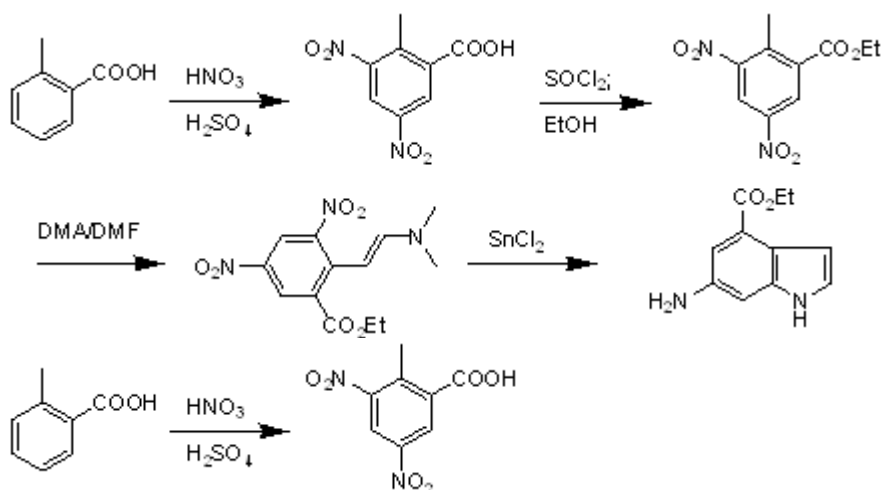
- 30 До розчину 5-етил-6-нітроіндоліну (1,9 г, 9,9 ммоль) у CH_2Cl_2 (30 мл) додавали MnO_2 (4,0 г, 46 ммоль). Суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 8 год. Тверду речовину відфільтровували, і концентрували фільтрат досуха з одержанням 5-етил-6-нітро-1H-індолу (1,9 г).



5-Етил-1H-індол-6-амін

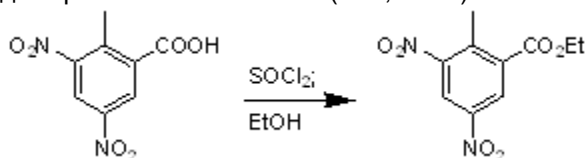
- 35 Суспензію 5-етил-6-нітро-1H-індолу (1,9 г, 10 ммоль) і нікелю Реня (1 г) гідрували в атмосфері H_2 (1 атм.) при кімнатній температурі протягом 2 год. Каталізатор відфільтровували, і концентрували фільтрат досуха. Залишок очищали на колонці із силікагелем з одержанням 5-етил-1H-індол-6-аміну (760 мг, 48 % у два прийоми). ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 7,90 (ушир.с, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,78 (с, 2H), 6,39 (с, 1H), 3,39 (ушир.с, 2H), 2,63 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,29 (т, $J=6,9$ Гц, 3H). МС (ІЕР): m/e 161,1 ($M+H^+$).

Приклад 55: Етил-6-аміно-1H-індол-4-карбоксилат



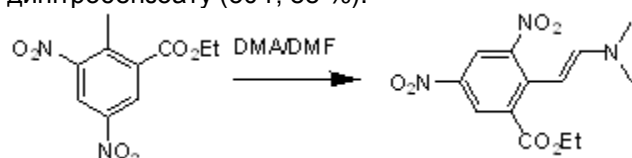
2-Метил-3,5-динітробензойна кислота

До суміші HNO_3 (95 %, 80 мл) і H_2SO_4 (98 %, 80 мл) при 0°C повільно додавали 2-метилбензойну кислоту (50 г, 0,37 моль). Після додавання реакційну суміш перемішували при температурі нижче 30°C протягом 1,5 год. Потім суміш вливали у воду з льодом і перемішували протягом 15 хв. Осад фільтрували і промивали водою з одержанням 2-метил-3,5-динітробензойної кислоти (70 г, 84 %).



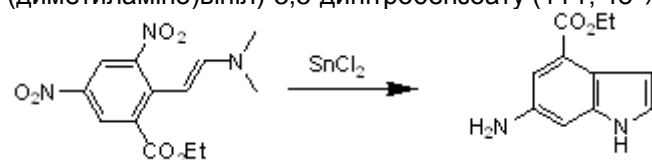
Етил-2-метил-3,5-динітробензоат

Суміш 2-метил-3,5-динітробензойної кислоти (50 г, 0,22 моль) у SOCl_2 (80 мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 4 год., а потім концентрували досуха. Залишок розчиняли в CH_2Cl_2 (50 мл), додавали до нього EtOH (80 мл), і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 1 год. Суміш вливали у воду з льодом і екстрагували EtOAc (3×100 мл). Об'єднані екстракти промивали нас. Na_2CO_3 (80 мл), водою (2×100 мл) і сольовим розчином (100 мл), сушили над Na_2SO_4 і концентрували досуха з одержанням етил-2-метил-3,5-динітробензоату (50 г, 88 %).



(Е)-етил-2-(2-(диметиламіно)вініл)-3,5-динітробензоат

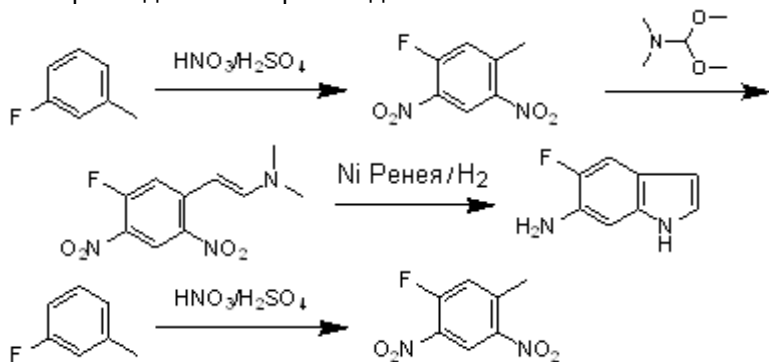
Суміш етил-2-метил-3,5-динітробензоату (35 г, 0,14 моль) і DMA (32 г, 0,27 моль) у DMF (200 мл) нагрівали при 100°C протягом 5 год. Суміш вливали у воду з льодом, тверду речовину, що випала в осад, фільтрували і промивали водою з одержанням (Е)-етил-2-(2-(диметиламіно)вініл)-3,5-динітробензоату (11 г, 48 %).



Етил-6-аміно-1H-індол-4-карбоксилат

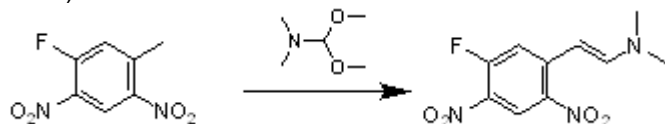
Суміш (Е)-етил-2-(2-(диметиламіно)вініл)-3,5-динітробензоату (11 г, 0,037 моль) і SnCl_2 (83 г, 0,37 моль) у етанолі нагрівали зі зворотним холодильником протягом 4 год. Суміш концентрували досуха, залишок вливали у воду і підлугувували до pH 8 з використанням нас. водн. Na_2CO_3 . Тверду речовину, що випала в осад, фільтрували, і екстрагували фільтрат етилацетатом (3×100 мл). Об'єднані екстракти промивали водою (2×100 мл) і сольовим розчином (150 мл), сушили над Na_2SO_4 і концентрували досуха. Залишок очищали на колонці із силікагелем з одержанням етил-6-аміно-1H-індол-4-карбоксилату (3,0 г, 40 %). ^1H -ЯМР (DMCO-d_6) δ 10,76 (ушир.с, 1H), 7,11-7,14 (м, 2H), 6,81-6,82 (м, 1H), 6,67-6,68 (м, 1H), 4,94 (ушир.с, 2H), 4,32-4,25 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,35-1,31 (т, $J=7,2$, 3H). МС (IEP): m/e 205,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 56: 5-Фтор-1H-індол-6-амін



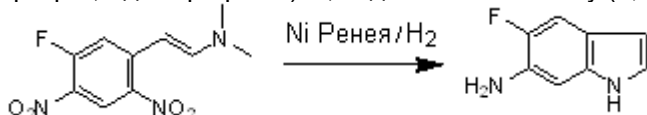
1-Фтор-5-метил-2,4-динітробензол

- 5 До перемішаного розчину HNO_3 (60 мл) і H_2SO_4 (80 мл) при охолодженні на льоду по краплях додавали 1-фтор-3-метилбензол (28 г, 25 ммоль) з такою швидкістю, щоб температура не підвищувалася вище 35°C . Суміш залишали перемішуватися протягом 30 хв. при к.т., а потім вливали у воду з льодом (500 мл). Одержаний осад (суміш 1-фтор-5-метил-2,4-динітробензолу і 1-фтор-3-метил-2,4-динітробензолу, 32 г, у співвідношенні приблизно 7/3)
- 10 збирали шляхом фільтрації й очищали шляхом перекристалізації з 50 мл ізопропілового ефіру з одержанням чистого 1-фтор-5-метил-2,4-динітробензолу у вигляді білої твердої речовини (18 г, 36 %).



(E)-2-(5-фтор-2,4-динітрофеніл)-N, N-диметилетенамін

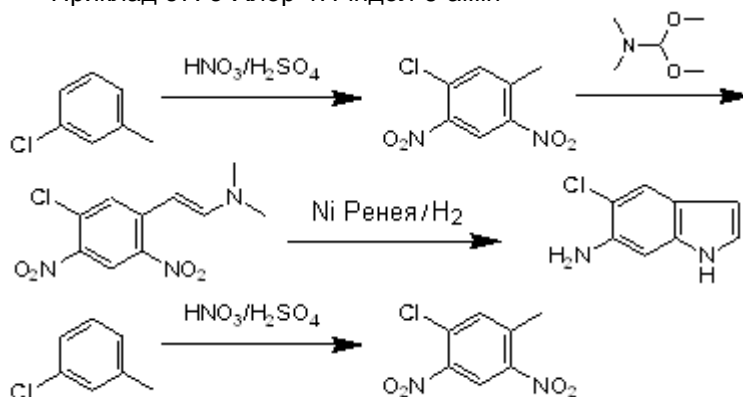
- 15 Суміш 1-фтор-5-метил-2,4-динітробензолу (10 г, 50 ммоль), DMA (12 г, 100 ммоль) і DMF (50 мл) нагрівали при 100°C протягом 4 год. Розчин охолоджували і вливали у воду. Червону тверду речовину, що випала в осад, збирали, промивали водою і сушили з одержанням (E)-2-(5-фтор-2,4-динітрофеніл)-N, N-диметилетенаміну (8,0 г, 63 %).



5-Фтор-1H-індол-6-амін

- 20 Суспензію (E)-2-(5-фтор-2,4-динітрофеніл)-N, N-диметилетенаміну (8,0 г, 31 ммоль) і нікелю Реня (8 г) у EtOH (80 мл) перемішували в атмосфері H_2 (40 фунт./кв.дюйм) при кімнатній температурі протягом 1 год. Після фільтрації фільтрат концентрували, і очищали залишок по методу колонкової хроматографії (петролейний ефір/етилацетат 5/1) з одержанням 5-фтор-1H-індол-6-аміну (1,0 г, 16 %) у вигляді коричневої твердої речовини. ^1H -ЯМР (DMSO-d_6) δ 10,56 (ушир.с, 1H), 7,07 (д, $J=12$ Гц, 1H), 7,02 (м, 1H), 6,71 (д, $J=8$ Гц, 1H), 6,17 (с, 1H), 3,91 (ушир.с, 2H). МС (ІЕР): m/e 150,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).
- 25

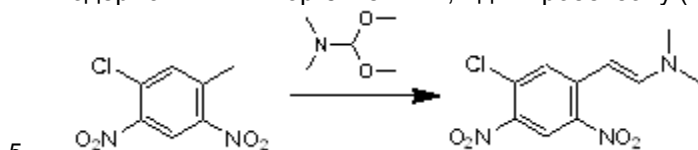
Приклад 57: 5-Хлор-1H-індол-6-амін



1-Хлор-5-метил-2,4-динітробензол

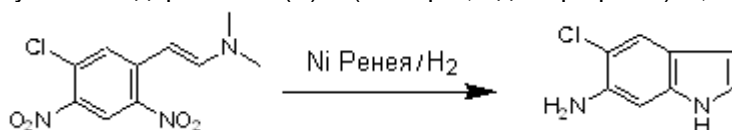
- 30 До перемішаного розчину HNO_3 (55 мл) і H_2SO_4 (79 мл) при охолодженні на льоду по краплях додавали 1-хлор-3-метилбензол (25,3 г, 200 ммоль) з такою швидкістю, щоб

температура не підвищувалася вище 35 °С. Суміш залишали перемішуватися протягом 30 хв. при температурі навколишнього середовища, а потім вливали у воду з льодом (500 мл). Одержаний осад збирали шляхом фільтрації й очищали шляхом перекристалізації з одержанням 1-хлор-5-метил-2,4-динітробензолу (26 г, 60 %).



(Е)-2-(5-хлор-2,4-динітрофеніл)-N, N-диметилетенамін

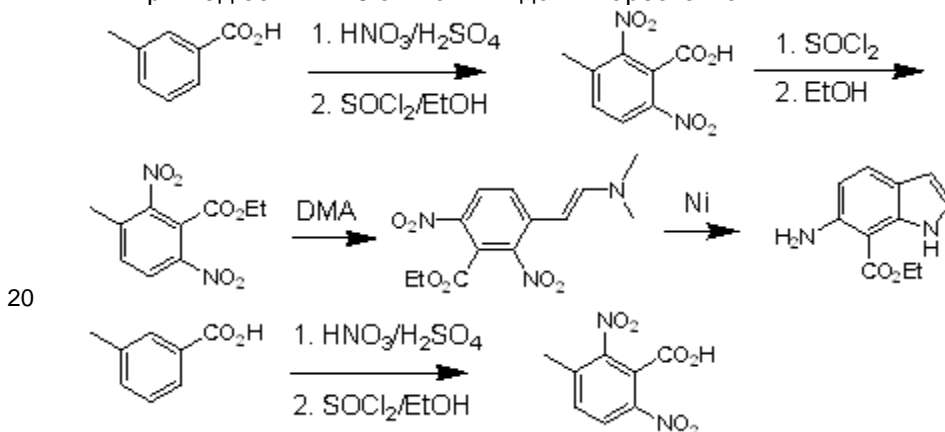
Суміш 1-хлор-5-метил-2,4-динітробензолу (11,6 г, 50,0 ммоль), DMA (11,9 г, 100 ммоль) у DMF (50 мл) нагрівали при 100 °С протягом 4 год. Розчин охолоджували і вливали у воду. Червону тверду речовину, що випала в осад, збирали шляхом фільтрації, промивали водою і сушили з одержанням (Е)-2-(5-хлор-2,4-динітрофеніл)-N, N-диметилетенаміну (9,84 г, 72 %).



5-Хлор-1Н-індол-6-амін

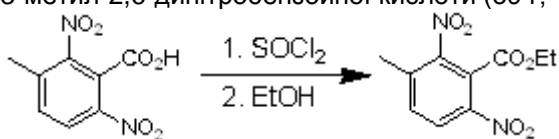
Суспензію (Е)-2-(5-хлор-2,4-динітрофеніл)-N, N-диметилетенаміну (9,8 г, 36 ммоль) і нікелю Ренея (9,8 г) у EtOH (140 мл) перемішували в атмосфері H₂ (1 атм.) при кімнатній температурі протягом 4 год. Після фільтрації фільтрат концентрували, і очищали залишок по методу колонкової хроматографії (петролейний ефір/етилацетат 10/1) з одержанням 5-хлор-1Н-індол-6-аміну (0,97 г, 16 %) у вигляді сірого порошку. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 7,85 (ушир.с, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,79 (с, 1H), 6,34 (с, 1H), 3,91 (ушир.с, 1H). МС (ІЕР): m/e 166,0 (M+H⁺).

Приклад 58: Етил-6-аміно-1Н-індол-7-карбоксилат



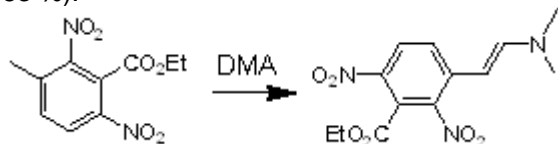
3-Метил-2,6-динітробензойна кислота

До суміші HNO₃ (95 %, 80 мл) і H₂SO₄ (98 %, 80 мл) при 0 °С повільно додавали 3-метилбензойну кислоту (50 г, 0,37 моль). Після додавання суміш перемішували при температурі нижче 30 °С протягом 1,5 години. Потім суміш вливали у воду з льодом і перемішували протягом 15 хв. Тверду речовину, що випала в осад, фільтрували і промивали водою з одержанням суміші 3-метил-2,6-динітробензойної кислоти і 5-метил-2,4-динітробензойної кислоти (70 г, 84 %). До розчину цієї суміші (70 г, 0,31 моль) у EtOH (150 мл) по краплях додавали SOCl₂ (54 г, 0,45 моль). Суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2 год., після чого концентрували досуха в умовах зниженого тиску. Залишок розподіляли між EtOAc (100 мл) і водн. Na₂CO₃ (10 %, 120 мл). Органічний шар промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над Na₂SO₄ і концентрували досуха з одержанням етил-5-метил-2,4-динітробензоату (20 г), який відкладали убік. Водний шар підкисляли до pH 2~3 додаванням HCl, тверду речовину, що випала в осад, фільтрували, промивали водою і сушили на повітрі з одержанням 3-метил-2,6-динітробензойної кислоти (39 г, 47 %).



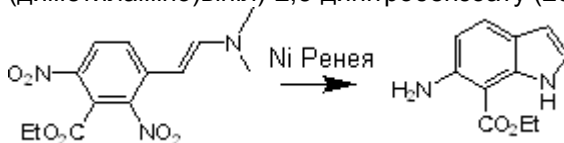
Етил-3-метил-2,6-динітробензоат

Суміш 3-метил-2,6-динітробензойної кислоти (39 г, 0,15 моль) і SOCl_2 (80 мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 4 год. Надлишок SOCl_2 випарювали в умовах зниженого тиску, і по краплях додавали залишок до розчину EtOH (100 мл) і Et_3N (50 мл). Суміш перемішували при 20 °C протягом 1 год., а потім концентрували досуха. Залишок розчиняли в EtOAc (100 мл), промивали Na_2CO_3 (10 %, 2×40 мл), водою (2×50 мл) і сольовим розчином (50 мл), сушили над Na_2SO_4 і концентрували з одержанням етил-3-метил-2,6-динітробензоату (20 г, 53 %).



(Е)-етил-3-(2-(диметиламіно)вініл)-2,6-динітробензоат

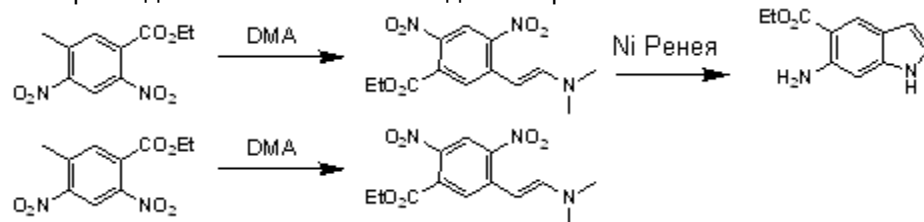
Суміш етил-3-метил-2,6-динітробензоату (35 г, 0,14 моль) і DMA (32 г, 0,27 моль) у DMF (200 мл) нагрівали при 100 °C протягом 5 год. Суміш вливали у воду з льодом. Тверду речовину, що випала в осад, фільтрували і промивали водою з одержанням (Е)-етил-3-(2-(диметиламіно)вініл)-2,6-динітробензоату (25 г, 58 %).



Етил-6-аміно-1Н-індол-7-карбоксилат

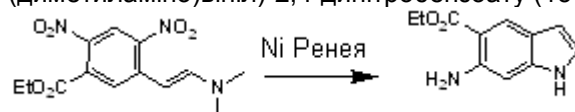
Суміш (Е)-етил-3-(2-(диметиламіно)вініл)-2,6-динітробензоату (30 г, 0,097 моль) і нікелю Ренея (10 г) у EtOH (1000 мл) гідрували при кімнатній температурі при тиску 50 фунт./кв.дюйм водню протягом 2 год. Каталізатор відфільтровували, і концентрували фільтрат досуха. Залишок очищали на колонці із силікагелем з одержанням етил-6-аміно-1Н-індол-7-карбоксилату у вигляді не зовсім білої речовини (3,2 г, 16 %). ^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 10,38 (с, 1H), 7,42 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 6,98 (т, $J=3,0$ Гц, 1H), 6,65 (с, 2H), 6,48 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 6,27-6,26 (м, 1H), 4,38 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,35 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

Приклад 59: Етил-6-аміно-1Н-індол-5-карбоксилат



(Е)-етил-5-(2-(диметиламіно)вініл)-2,4-динітробензоат

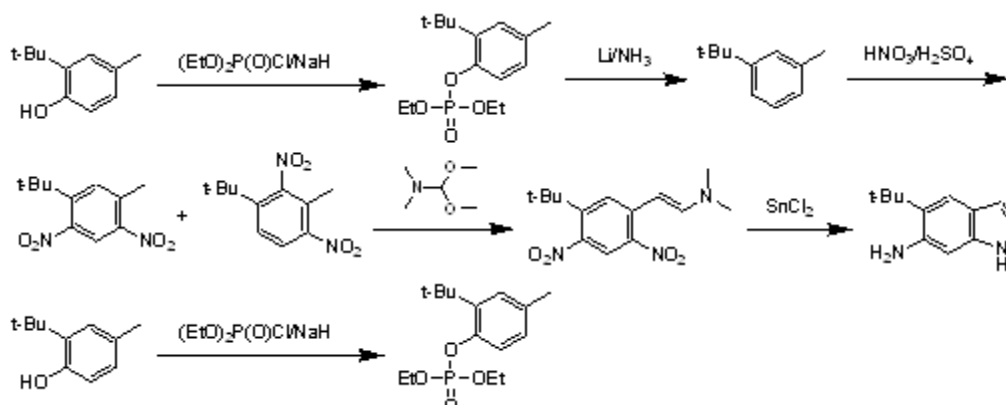
Суміш етил-5-метил-2,4-динітробензоату (39 г, 0,15 моль) і DMA (32 г, 0,27 моль) у DMF (200 мл) нагрівали при 100 °C протягом 5 год. Суміш вливали у воду з льодом, тверду речовину, що випала в осад, фільтрували і промивали водою з одержанням (Е)-етил-5-(2-(диметиламіно)вініл)-2,4-динітробензоату (15 г, 28 %).



Етил-6-аміно-1Н-індол-5-карбоксилат

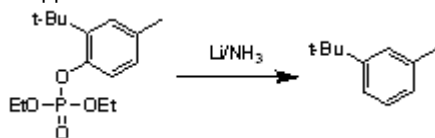
Суміш (Е)-етил-5-(2-(диметиламіно)вініл)-2,4-динітробензоату (15 г, 0,050 моль) і нікелю Ренея (5 г) у EtOH (500 мл) гідрували при кімнатній температурі при тиску 50 фунт./дюйм² водню протягом 2 год. Каталізатор відфільтровували, і концентрували фільтрат досуха. Залишок очищали на колонці із силікагелем з одержанням етил-6-аміно-1Н-індол-5-карбоксилату (3,0 г, 30 %). ^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 10,68 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,01-7,06 (м, 1H), 6,62 (с, 1H), 6,27-6,28 (м, 1H), 6,16 (с, 2H), 4,22 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,32-1,27 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

Приклад 60: 5-Трет-бутил-1Н-індол-6-амін



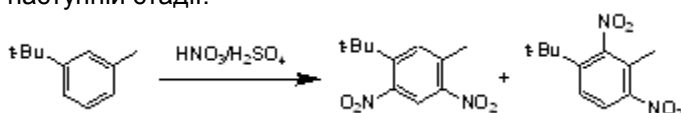
2-Трет-бутил-4-метилфенілдіетилфосфат

До суспензії NaH (60 % у мінеральному маслі, 8,4 г, 0,21 моль) у THF (200 мл) при 0°C по краплях додавали розчин 2-трет-бутил-4-метилфенолу (33 г, 0,20 моль) у THF (100 мл). Суміш перемішували при 0°C протягом 15 хв., а потім при 0°C по краплях додавали діетоксифосфорилхлорид (37 г, 0,21 моль). Після додавання суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 30 хв. Реакційну суміш гасили додаванням нас. NH_4Cl (300 мл), а потім екстрагували Et_2O (2×350 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na_2SO_4 , а потім упарювали в умовах вакууму з одержанням 2-трет-бутил-4-метилфенілдіетилфосфату (забрудненого мінеральним маслом) у вигляді безбарвного масла (60 г, ~100 %), яке використовували безпосередньо на наступній стадії.



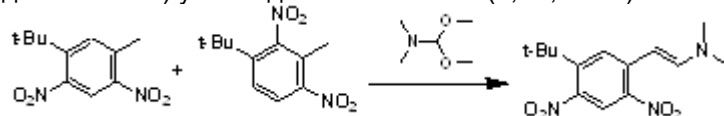
1-Трет-бутил-3-метилбензол

До NH_3 (рідкий, 1000 мл) при -78°C в атмосфері N_2 додавали розчин 2-трет-бутил-4-метилфенілдіетилфосфату (60 г, неочищений з попередньої стадії, приблизно 0,2 моль) у Et_2O (безводний, 500 мл). До розчину малими шматочками додавали металевий літій до збереження блакитного забарвлення. Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 15 хв., а потім гасили додаванням нас. NH_4Cl до знебарвлення суміші. Рідкий NH_3 упарювали, і розчиняли залишок у воді. Суміш екстрагували Et_2O (2×400 мл). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 і упарювали з одержанням 1-трет-бутил-3-метилбензолу (забрудненого мінеральним маслом) у вигляді безбарвного масла (27 г, 91 %), яке використовували безпосередньо на наступній стадії.



1-Трет-бутил-5-метил-2,4-динітробензол і 1-трет-бутил-3-метил-2,4-динітробензол

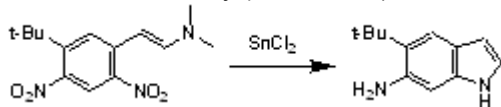
До HNO_3 (95 %, 14 мл) при 0°C додавали H_2SO_4 (98 %, 20 мл), а потім по краплях додавали 1-трет-бутил-3-метилбензол (7,4 г, ~50 ммоль, неочищений з попередньої стадії), підтримуючи температуру нижче 30°C . Суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 30 хв., вливали в колотий лід (100 г) і екстрагували EtOAc (3×50 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою і сольовим розчином, після чого упарювали з одержанням коричневого масла, яке очищали по методу колонкової хроматографії з одержанням суміші 1-трет-бутил-5-метил-2,4-динітробензолу і 1-трет-бутил-3-метил-2,4-динітробензолу (2/1 за даними ЯМР) у вигляді жовтого масла (9,0 г, 61 %).



(E)-2-(5-трет-бутил-2,4-динітрофеніл)-N,N-диметилетенамін

Суміш 1-трет-бутил-5-метил-2,4-динітробензолу і 1-трет-бутил-3-метил-2,4-динітробензолу (9,0 г, 38 ммоль, 2/1 за даними ЯМР) і DMA (5,4 г, 45 ммоль) у DMF (50 мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2 год., після чого охолоджували до кімнатної температури. Реакційну суміш вливали у воду з льодом і екстрагували EtOAc (3×50 мл). Об'єднані органічні

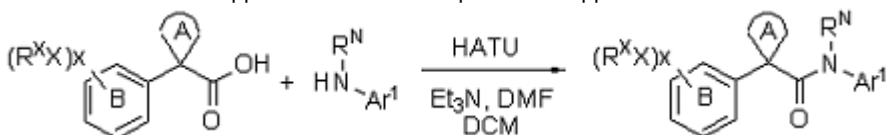
шари промивали водою і сольовим розчином, після чого упарювали з одержанням коричневого масла, яке очищали на колонці з одержанням (Е)-2-(5-трет-бутил-2,4-динітрофеніл)-N, N-диметилетенаміну (5,0 г, 68 %).



5 5-Трет-бутил-1Н-індол-6-амін

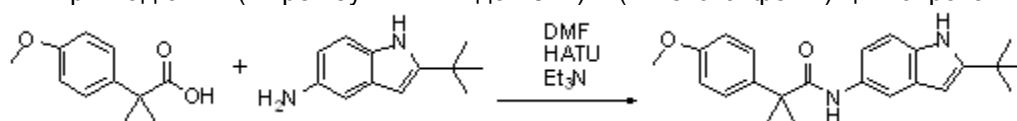
Розчин (Е)-2-(5-трет-бутил-2,4-динітрофеніл)-N, N-диметилетенаміну (5,3 г, 18 ммоль) і дигідрату хлориду олова(II) (37 г, 0,18 моль) у етанолі (200 мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Суміш охолоджували до кімнатної температури, і видаляли розчинник в умовах вакууму. Одержану суспензію розбавляли водою (500 мл) і підлговували до pH 8 додаванням 10 % водн. Na₂CO₃. Одержану суспензію екстрагували етилацетатом (3×100 мл). Етилацетатний екстракт промивали водою і сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄ і концентрували. Одержану тверду речовину промивали CH₂Cl₂ з одержанням жовтого порошку, який очищали по методу колонкової хроматографії з одержанням 5-трет-бутил-1Н-індол-6-аміну (0,40 г, 12 %). ¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ 10,34 (ушир.с, 1H), 7,23 (с, 1H), 6,92 (с, 1H), 6,65 (с, 1H), 6,14 (с, 1H), 4,43 (ушир.с, 2H), 2,48 (с, 9H). МС (ІЕР): m/e 189,1 (M+H⁺).

Загальна методика IV: Синтез ациламіноіндолів



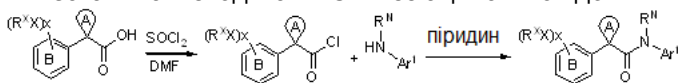
Один еквівалент придатної карбонової кислоти й один еквівалент придатного аміну розчиняли в N, N-диметилформаміді (DMF), що містить триетиламін (3 еквіваленти). Додавали О-(7-азабензотриазол-1-іл)-N, N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфат (HATU), і залишали розчин перемішуватися. Неочищений продукт очищали по методу препаративної рідинної хроматографії з оберненою фазою з одержанням чистого продукту.

Приклад 61: N-(2-трет-бутил-1Н-індол-5-іл)-1-(4-метоксифеніл)-циклопропанкарбоксамід



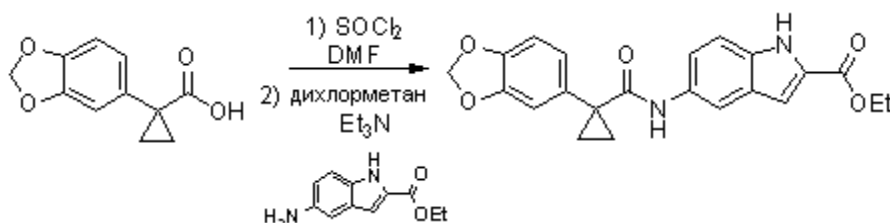
2-Трет-бутил-1Н-індол-5-амін (19 мг, 0,10 ммоль) і 1-(4-метоксифеніл)циклопропанкарбонову кислоту (19 мг, 0,10 ммоль) розчиняли в N, N-диметилформаміді (1,00 мл), що містить триетиламін (28 мкл, 0,20 ммоль). До суміші додавали О-(7-азабензотриазол-1-іл)-N, N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфат (42 мг, 0,11 ммоль), і одержаний розчин залишали перемішуватися протягом 3 годин. Неочищену реакційну суміш фільтрували й очищали по методу ВЕРХ з оберненою фазою. МС (ІЕР): m/z розраховано 362,2, виявлено 363,3 (M+1)⁺. Час утримання 3,48 хвилини.

Загальна методика V: Синтез ациламіноіндолів



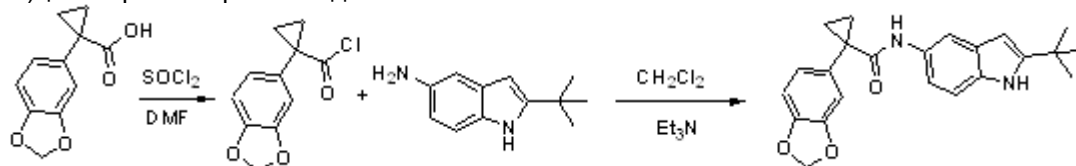
Один еквівалент придатної карбонової кислоти поміщали у висушену в печі колбу в атмосфері. Додавали мінімальну кількість (3 еквіваленти) тіонілхлориду і каталітичну кількість N, N-диметилформаміду, і залишали розчин перемішуватися протягом 20 хвилин при 60 °С. Надлишок тіонілхлориду видаляли в умовах вакууму, і одержану тверду речовину суспендували в мінімальній кількості безводного піридину. Зазначений розчин повільно додавали до перемішаного розчину одного еквівалента придатного аміну, розчиненого в мінімальній кількості безводного піридину. Одержану суміш залишали перемішуватися протягом 15 годин при 110 °С. Суміш упарювали досуха, суспендували в дихлорметані, а потім тричі екстрагували 1н НCl. Потім органічний шар сушили над сульфатом натрію, упарювали досуха, а потім очищали по методу колонкової хроматографії.

Приклад 62: Етил-5-(1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамідо)-1Н-індол-2-карбоксилат (Сполука 28)



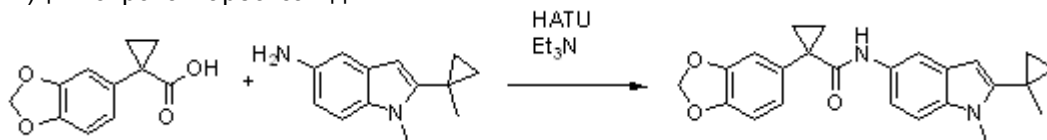
1-Бензо[1,3]діоксол-5-ілциклопропанкарбонову кислоту (2,07 г, 10,0 ммоль) розчиняли в тіонілхлориді (2,2 мл) в атмосфері N_2 . Додавали N, N-диметилформамід (0,3 мл), і залишали розчин перемішуватися протягом 30 хвилин. Надлишок тіонілхлориду видаляли в умовах вакууму, і розчиняли одержану тверду речовину в безводному дихлорметані (15 мл), що містить триетиламін (2,8 мл, 20,0 ммоль). До реакційної суміші повільно додавали етил-5-аміно-1H-індол-2-карбоксилат (2,04 г, 10,0 ммоль) у 15 мл безводного дихлорметану. Одержаний розчин залишали перемішуватися протягом 1 години. Реакційну суміш розбавляли до 50 мл дихлорметаном і тричі промивали 50 мл 1н HCl, насиченим водним бікарбонатом натрію і насиченим водним хлоридом натрію. Органічний шар сушили над сульфатом натрію й упарювали досуха з одержанням етил-5-(1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамідо)-1H-індол-2-карбоксилату у вигляді сірої твердої речовини (3,44 г, 88 %). МС (ІЕР): m/z розраховано 392,4; виявлено 393,1 ($M+1$)⁺. Час утримання 3,17 хвилини. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,80 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 7,83 (м, 1H), 7,33-7,26 (м, 2H), 7,07 (м, 1H), 7,02 (м, 1H), 6,96-6,89 (м, 2H), 6,02 (с, 2H), 4,33 (кв, $J=7,1$ Гц, 2H), 1,42-1,39 (м, 2H), 1,33 (т, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,06-1,03 (м, 2H).

Приклад 63: 1-(Бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-трет-бутил-1H-індол-5-іл)циклопропанкарбоксамід



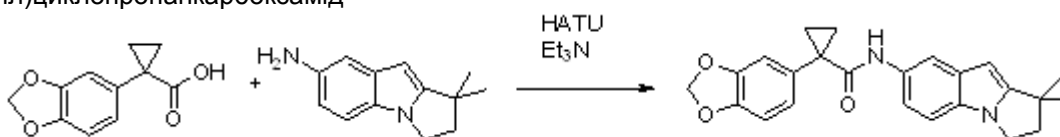
1-Бензо[1,3]діоксол-5-ілциклопропанкарбонову кислоту (1,09 г, 5,30 ммоль) розчиняли в 2 мл тіонілхлориду в атмосфері азоту. Додавали каталітичну кількість (0,3 мл) N, N-диметилформаміду (DMF), і перемішували реакційну суміш протягом 30 хвилин. Надлишок тіонілхлориду упарювали, і розчиняли одержаний залишок у 15 мл дихлорметану. Цей розчин повільно додавали до розчину 2-трет-бутил-1H-індол-5-аміну (1,0 г, 5,3 ммоль) у 10 мл дихлорметану, що містить триетиламін (1,69 мл, 12,1 ммоль). Одержаний розчин залишали перемішуватися протягом 10 хвилин. Розчинник випарювали досуха, і очищали неочищену реакційну суміш по методу колонкової хроматографії на силікагелі з використанням градієнта 5-50 % етилацетату в гексанах. Чисті фракції об'єднували й упарювали досуха з одержанням біло-рожевого порошку (1,24 г, 62 %). МС (ІЕР): m/z розраховано 376,18, виявлено 377,3 ($M+1$)⁺. Час утримання 3,47 хвилини. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,77 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,56 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,15 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,05-6,87 (м, 4H), 6,03 (с, 3H), 1,44-1,37 (м, 2H), 1,33 (с, 9H), 1,05-1,00 (м, 2H).

Приклад 64: 1-(Бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(1-метил-2-(1-метилциклопропіл)-1H-індол-5-іл)циклопропанкарбоксамід



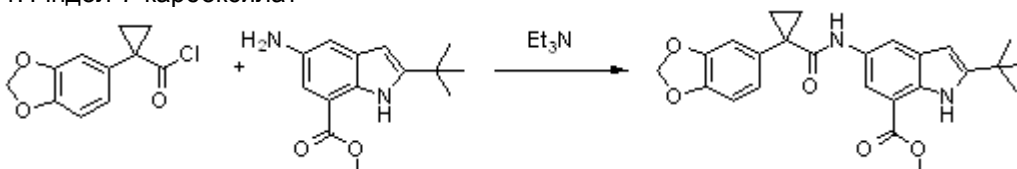
1-Метил-2-(1-метилциклопропіл)-1H-індол-5-амін (20,0 мг, 0,100 ммоль) і 1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбонову кислоту (20,6 мг, 0,100 ммоль) розчиняли в N, N-диметилформаміді (1 мл), що містить триетиламін (42,1 мкл, 0,300 ммоль) і магнітну мішалку. До суміші додавали О-(7-азабензотриазол-1-іл)-N, N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфат (42 мг, 0,11 ммоль), і залишали одержаний розчин перемішуватися протягом 6 год. при 80 °С. Потім неочищений продукт очищали по методу препаративної ВЕРХ із використанням градієнта 0-99 % ацетонітрилу у воді, що містить 0,05 % трифтороцтової кислоти, з одержанням 1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(1-метил-2-(1-метилциклопропіл)-1H-індол-5-іл)циклопропанкарбоксаміду. МС (ІЕР): m/z розраховано 388,2, виявлено 389,2 ($M+1$)⁺. Час утримання 3,05 хвилини.

Приклад 65: 1-(Бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(1,1-диметил-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-а]індол-7-іл)циклопропанкарбоксамід



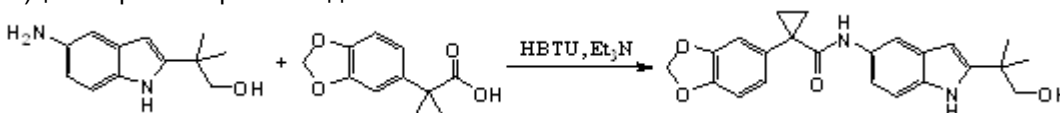
1,1-Диметил-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-а]індол-7-амін (40,0 мг, 0,200 ммоль) і 1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбонову кислоту (41,2 мг, 0,200 ммоль) розчиняли в N, N-диметилформаміді (1 мл), що містить триетиламін (84,2 мкл, 0,600 ммоль) і магнітну мішалку. До суміші додавали О-(7-азабензотриазол-1-іл)-N, N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфат (84 мг, 0,22 ммоль), і залишали одержаний розчин перемішуватися протягом 5 хв. при кімнатній температурі. Потім неочищений продукт очищали по методу препаративної ВЕРХ із використанням градієнта 0-99 % ацетонітрилу у воді, що містить 0,05 % трифтороцтової кислоти, з одержанням 1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(1,1-диметил-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-а]індол-7-іл)циклопропанкарбоксаміду. МС (ІЕР): m/z розраховано 388,2, виявлено 389,2 (M+1)⁺. Час утримання 2,02 хвилини. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,41 (с, 1H), 7,59 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,15 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,06-7,02 (м, 2H), 6,96-6,90 (м, 2H), 6,03 (с, 2H), 5,98 (д, J=0,7 Гц, 1H), 4,06 (т, J=6,8 Гц, 2H), 2,35 (т, J=6,8 Гц, 2H), 1,42-1,38 (м, 2H), 1,34 (с, 6H), 1,05-1,01 (м, 2H).

Приклад 66: Метил-5-(1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамідо)-2-трет-бутил-1H-індол-7-карбоксилат



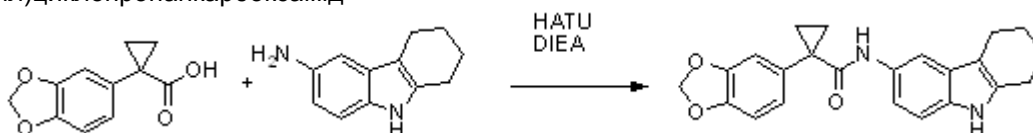
1-(Бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбонілхлорид (45 мг, 0,20 ммоль) і метил-5-аміно-2-трет-бутил-1H-індол-7-карбоксилат (49,3 мг, 0,200 ммоль) розчиняли в N, N-диметилформаміді (2 мл), що містить магнітну мішалку і триетиламін (0,084 мл, 0,60 ммоль). Одержаний розчин залишали перемішуватися протягом 10 хвилин при кімнатній температурі. Потім неочищений продукт очищали по методу препаративної ВЕРХ із використанням градієнта 0-99 % ацетонітрилу у воді, що містить 0,05 % трифтороцтової кислоти, з одержанням метил-5-(1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамідо)-2-трет-бутил-1H-індол-7-карбоксилату. МС (ІЕР): m/z розраховано 434,2, виявлено 435,5 (M+1)⁺. Час утримання 2,12 хвилини.

Приклад 67: 1-(Бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-(1-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)-1H-індол-5-іл)циклопропанкарбоксамід



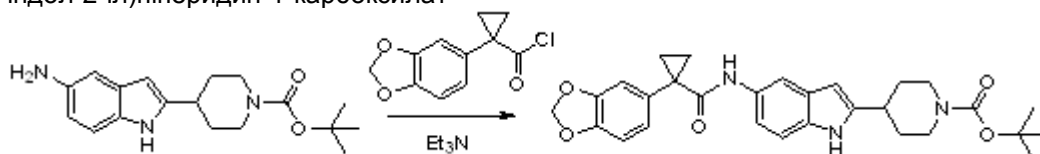
До розчину 1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбонової кислоти (0,075 г, 0,36 ммоль) в ацетонітрилі (1,5 мл) при кімнатній температурі додавали HBTU (0,138 г, 0,36 ммоль) і Et₃N (152 мкл, 1,09 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин, після чого додавали розчин 2-(5-аміно-1H-індол-2-іл)-2-метилпропан-1-олу (0,074 г, 0,36 ммоль) в ацетонітрилі (1,94 мл). Після додавання реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. Розчинник випарювали в умовах зниженого тиску, і розчиняли залишок у дихлорметані. Органічний шар промивали 1N HCl (1×3 мл) і насиченим водним NaHCO₃ (1×3 мл). Органічний шар сушили над Na₂SO₄, фільтрували й упарювали в умовах зниженого тиску. Неочищену речовину очищали по методу колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат/гексан 1/1) з одержанням 1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-(1-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)-1H-індол-5-іл)циклопропанкарбоксаміду (0,11 г, 75 %). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,64 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,15 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,04-6,90 (м, 4H), 6,06 (с, 1H), 6,03 (с, 2H), 4,79 (т, J=2,7 Гц, 1H), 3,46 (д, J=0,0 Гц, 2H), 1,41-1,39 (м, 2H), 1,26 (с, 6H), 1,05-1,02 (м, 2H).

Приклад 68: 1-(Бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-6-іл)циклопропанкарбоксамід



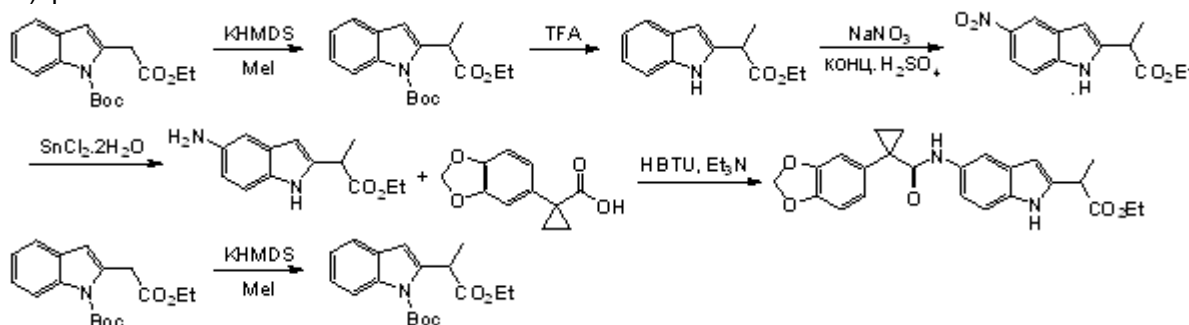
2,3,4,9-Тетрагідро-1Н-карбазол-6-амін (81,8 мг, 0,439 ммоль) і 1-(бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбову кислоту (90,4 мг, 0,439 ммоль) розчиняли в ацетонітрилі (3 мл), що містить дізопропілетиламін (0,230 мл, 1,32 ммоль) і магнітну мішалку. До суміші додавали О-(7-азабензотриазол-1-іл)-N, N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфат (183 мг, 0,482 ммоль), і залишали одержаний розчин перемішуватися протягом 16 год. при 70 °С. Розчинник випарювали, а потім неочищений продукт очищали на 40 г силікагелю з використанням градієнта 5-50 % етилацетату в гексанах з одержанням після сушіння 1-(бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2,3,4,9-тетрагідро-1Н-карбазол-6-іл)циклопропанкарбоксаміду у вигляді бежевого порошку (0,115 г, 70 %). МС (ІЕР): *m/z* розраховано 374,2, виявлено 375,3 (*M*+1)⁺. Час утримання 3,43 хвилини. ¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,52 (с, 1Н), 8,39 (с, 1Н), 7,46 (д, *J*=1,8 Гц, 1Н), 7,10-6,89 (м, 5Н), 6,03 (с, 2Н), 2,68-2,65 (м, 2Н), 2,56-2,54 (м, 2Н), 1,82-1,77 (м, 4Н), 1,41-1,34 (м, 2Н), 1,04-0,97 (м, 2Н).

Приклад 69: Трет-бутил-4-(5-(1-(бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамідо)-1Н-індол-2-іл)піперидин-1-карбоксилат



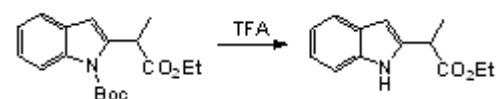
1-(Бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбонілхлорид (43 мг, 0,19 ммоль) і трет-бутил-4-(5-аміно-1Н-індол-2-іл)піперидин-1-карбоксилат (60 мг, 0,19 ммоль) розчиняли в дихлорметані (1 мл), що містить магнітну мішалку і триетиламін (0,056 мл, 0,40 ммоль). Одержаний розчин залишали перемішуватися протягом 2 діб при кімнатній температурі. Потім неочищений продукт упарювали досуха, розчиняли в мінімальній кількості N, N-диметилформаміду, а потім очищали по методу препаративної ВЕРХ із використанням градієнта 0-99 % ацетонітрилу у воді, що містить 0,05 % трифтороцтової кислоти, з одержанням трет-бутил-4-(5-(1-(бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамідо)-1Н-індол-2-іл)піперидин-1-карбоксилату. МС (ІЕР): *m/z* розраховано 503,2, виявлено 504,5 (*M*+1)⁺. Час утримання 1,99 хвилини.

Приклад 70: Етил-2-(5-(1-(бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамідо)-1Н-індол-2-іл)пропаноат



Трет-бутил-2-(1-етоксі-1-оксопропан-2-іл)-1Н-індол-1-карбоксилат

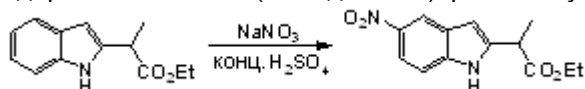
Трет-бутил-2-(2-етоксі-2-оксоетил)-1Н-індол-1-карбоксилат (3,0 г, 9,9 ммоль) додавали до безводного THF (29 мл) і охолоджували до -78 °С. Повільно додавали 0,5М розчин гексаметилдисилазану калію (20 мл, 9,9 ммоль) так, щоб внутрішня температура залишалася нижче -60 °С. Продовжували перемішування протягом 1 год. при -78 °С. До суміші додавали метилйодид (727 мкл, 11,7 ммоль). Суміш перемішували протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Суміш гасили додаванням нас. водн. хлориду амонію і розподіляли між водою і дихлорметаном. Водну фазу екстрагували дихлорметаном, об'єднані органічні фази сушили над Na₂SO₄ і упарювали в умовах зниженого тиску. Залишок очищали по методу колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат/гексан 1/9) з одержанням трет-бутил-2-(1-етоксі-1-оксопропан-2-іл)-1Н-індол-1-карбоксилату (2,8 г, 88 %).



Етил-2-(1Н-індол-2-іл)пропаноат

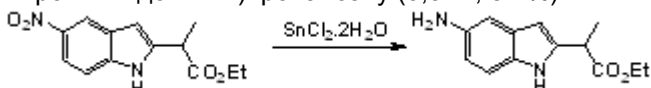
Трет-бутил-2-(1-етоксі-1-оксопропан-2-іл)-1Н-індол-1-карбоксилат (2,77 г, 8,74 ммоль) розчиняли в дихлорметані (25 мл), після чого додавали TFA (9,8 мл). Суміш перемішували протягом 1,5 год. при кімнатній температурі. Суміш упарювали досуха, поглинали дихлорметаном і промивали нас. водн. бікарбонатом натрію, водою і сольовим розчином.

Продукт очищали по методу колонкової хроматографії на силікагелі (0-20 % EtOAc у гексані) з одержанням етил-2-(1H-індол-2-іл)пропаноату (0,92 г, 50 %).



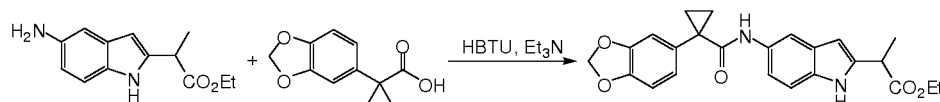
Етил-2-(5-нітро-1H-індол-2-іл)пропаноат

Етил-2-(1H-індол-2-іл)пропаноат (0,91 г, 4,2 ммоль) розчиняли в концентрованій кислоті (3,9 мл) і охолоджували до -10°C (сіль/лід). Протягом 35 хв. по краплях додавали розчин нітрату натрію (0,36 г, 4,2 ммоль) у концентрованій кислоті (7,8 мл). Перемішування продовжували при -10°C ще протягом 30 хв. Суміш вливали на лід, і екстрагували продукт етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали малою кількістю нас. водн. бікарбонату натрію. Продукт очищали по методу колонкової хроматографії на силікагелі (5-30 % EtOAc у гексані) з одержанням етил-2-(5-нітро-1H-індол-2-іл)пропаноату (0,34 г, 31 %).



Етил-2-(5-аміно-1H-індол-2-іл)пропаноат

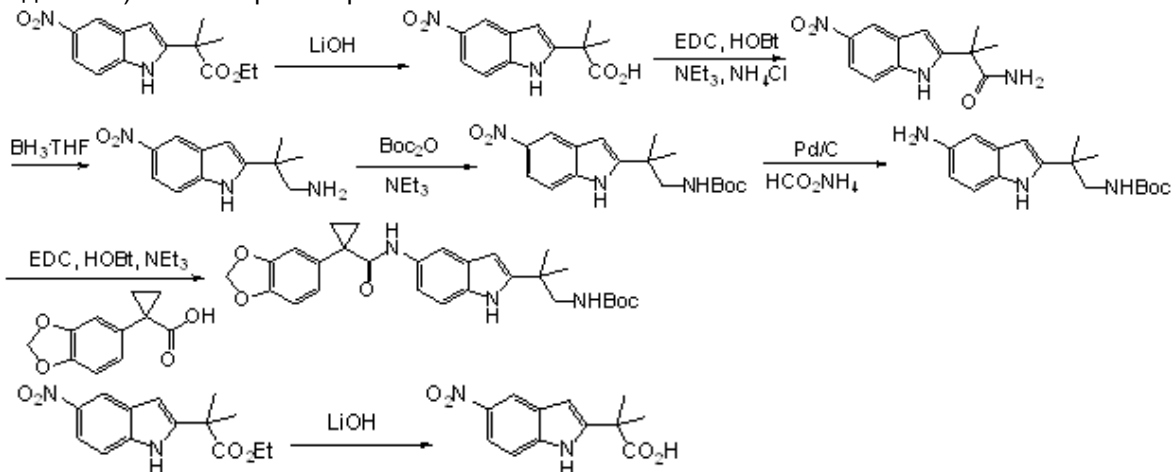
До розчину етил-2-(5-нітро-1H-індол-2-іл)пропаноату (0,10 г, 0,38 ммоль) у етанолі (4 мл) додавали дигідрат хлориду олова (0,431 г, 1,91 ммоль). Суміш нагрівали в мікрохвильовій печі при 120°C протягом 1 год. Суміш розбавляли етилацетатом, після чого додавали воду і насичений водний NaHCO_3 . Реакційну суміш фільтрували через шар целіту з використанням етилацетату. Органічний шар відділяли від водного шару. Органічний шар сушили над Na_2SO_4 , фільтрували й упарювали в умовах зниженого тиску з одержанням етил-2-(5-аміно-1H-індол-2-іл)пропаноату (0,088 г, 99 %).



Етил-2-(5-(1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамідо)-1H-індол-2-іл)пропаноат

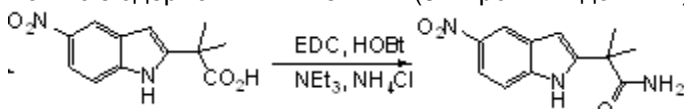
До розчину 1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбонової кислоти (0,079 г, 0,384 ммоль) в ацетонітрилі (1,5 мл) при кімнатній температурі додавали HBTU (0,146 г, 0,384 ммоль) і Et_3N (160 мкл, 1,15 ммоль). Суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 10 хв., після чого додавали розчин етил-2-(5-аміно-1H-індол-2-іл)пропаноату (0,089 г, 0,384 ммоль) в ацетонітрилі (2,16 мл). Після додавання реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Розчинник випарювали в умовах зниженого тиску, і розчиняли залишок у дихлорметані. Органічний шар промивали 1н HCl (1×3 мл), а потім насиченим водним NaHCO_3 (1×3 мл). Органічний шар сушили над Na_2SO_4 , фільтрували й упарювали в умовах зниженого тиску. Неочищену речовину очищали по методу колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат/гексан 1/1) з одержанням етил-2-(5-(1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамідо)-1H-індол-2-іл)пропаноату (0,081 г, 50 %). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,51 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,23-7,19 (м, 2H), 7,04-7,01 (м, 3H), 6,89 (д, $J=0,0$ Гц, 1H), 6,28 (с, 1H), 6,06 (с, 2H), 4,25-4,17 (м, 2H), 3,91 (кв, $J=7,2$ Гц, 1H), 1,72-1,70 (м, 2H), 1,61 (с, 2H), 1,29 (т, $J=7,1$ Гц, 4H), 1,13-1,11 (м, 2H).

Приклад 71: Трет-бутил-2-(5-(1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамідо)-1H-індол-2-іл)-2-метилпропілкарбамат



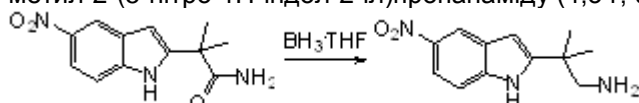
2-Метил-2-(5-нітро-1H-індол-2-іл)пропанова кислота

Етил-2-метил-2-(5-нітро-1H-індол-2-іл)пропаноат (4,60 г, 16,7 ммоль) розчиняли в THF/воді (2/1, 30 мл). Додавали LiOH·H₂O (1,40 г, 33,3 ммоль), і перемішували суміш при 50°C протягом 3 год. Суміш підкисляли шляхом обережного додавання 3н HCl. Продукт екстрагували етилацетатом, об'єднані органічні фази промивали сольовим розчином і сушили над сульфатом магнію з одержанням 2-метил-2-(5-нітро-1H-індол-2-іл)пропанової кислоти (4,15 г, 99 %).



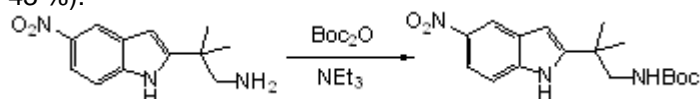
2-Метил-2-(5-нітро-1H-індол-2-іл)пропанамід

2-Метил-2-(5-нітро-1H-індол-2-іл)пропанову кислоту (4,12 г, 16,6 ммоль) розчиняли в ацетонітрилі (80 мл). Додавали EDC (3,80 г, 0,020 ммоль), HOBt (2,70 г, 0,020 ммоль), Et₃N (6,9 мл, 0,050 ммоль) і хлорид амонію (1,34 г, 0,025 ммоль), і перемішували суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Додавали воду, і екстрагували суміш етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію і сушили з одержанням 2-метил-2-(5-нітро-1H-індол-2-іл)пропанаміду (4,3 г, 99 %).



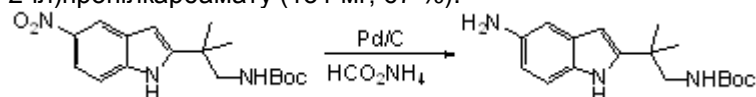
2-Метил-2-(5-нітро-1H-індол-2-іл)пропан-1-амін

2-Метил-2-(5-нітро-1H-індол-2-іл)пропанамід (200 мг, 0,81 ммоль) суспендували в THF (5 мл) і охолоджували до 0 °C. Повільно додавали розчин комплексу боран/THF (1,0М, 2,4 мл, 2,4 ммоль), і залишали суміш перемішуватися протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш охолоджували до 0 °C і обережно підкисляли додаванням 3н HCl. Випарювали THF, додавали воду, і промивали суміш етилацетатом. Водний шар підлогували додаванням 50 % NaOH, і екстрагували суміш етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом магнію, фільтрували й упарювали з одержанням 2-метил-2-(5-нітро-1H-індол-2-іл)пропан-1-аміну (82 мг, 43 %).



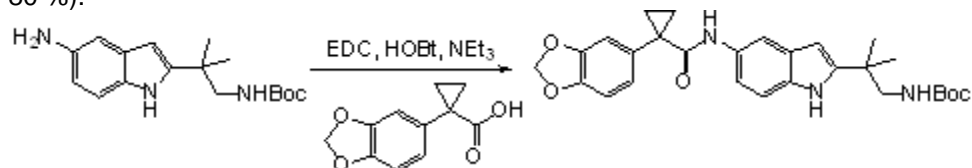
Трет-бутил-2-метил-2-(5-нітро-1H-індол-2-іл)пропілкарбамат

2-Метил-2-(5-нітро-1H-індол-2-іл)пропан-1-амін (137 мг, 0,587 ммоль) розчиняли в THF (5 мл) і охолоджували до 0°C. Додавали Et₃N (82 мкл, 0,59 ммоль) і ди-трет-бутилдикарбонат (129 мг, 0,587 ммоль), і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом ночі. Додавали воду, і екстрагували суміш етилацетатом. Залишок очищали по методу хроматографії на силікагелі (10-40 % етилацетат у гексані) з одержанням трет-бутил-2-метил-2-(5-нітро-1H-індол-2-іл)пропілкарбамату (131 мг, 67 %).



Трет-бутил-2-(5-аміно-1H-індол-2-іл)-2-метилпропілкарбамат

До розчину трет-бутил-2-метил-2-(5-нітро-1H-індол-2-іл)пропілкарбамату (80 мг, 0,24 ммоль) у THF (9 мл) і воді (2 мл) додавали форміат амонію (60 мг, 0,96 ммоль), а потім 10 % Pd/C (50 мг). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 45 хвилин. Відфільтровували Pd/C, і видаляли органічний розчинник шляхом випарювання. Водну фазу, що залишилася, екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом магнію й упарювали з одержанням трет-бутил-2-(5-аміно-1H-індол-2-іл)-2-метилпропілкарбамату (58 мг, 80 %).

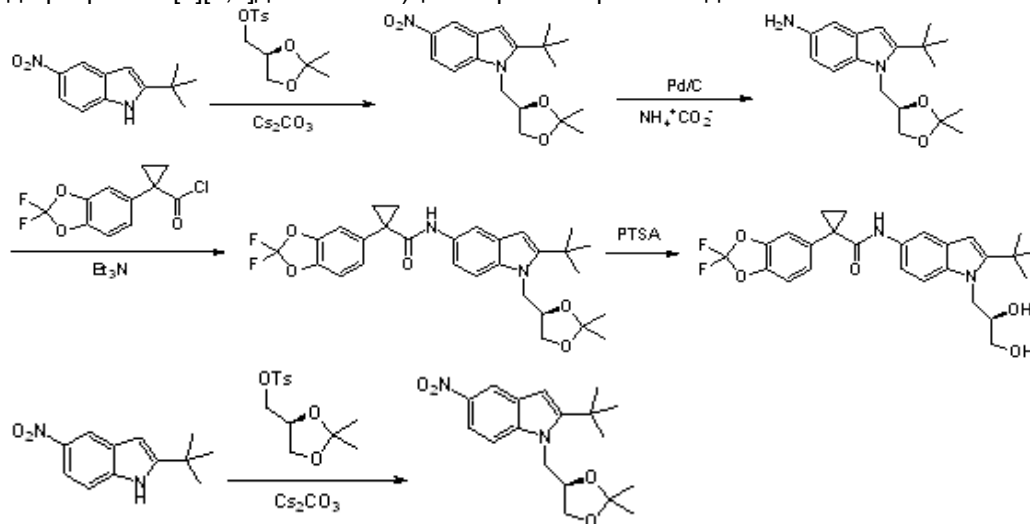


Трет-бутил-2-(5-(1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамідо)-1H-індол-2-іл)-2-метилпропілкарбамат

Трет-бутил-2-(5-аміно-1H-індол-2-іл)-2-метилпропілкарбамат (58 мг, 0,19 ммоль), 1-(бензо[d][1,3]діоксол-6-іл)циклопропанкарбонову кислоту (47 мг, 0,23 ммоль), EDC (45 мг, 0,23 ммоль), HOBt (31 мг, 0,23 ммоль) і Et₃N (80 мкл, 0,57 ммоль) розчиняли в DMF (4 мл) і

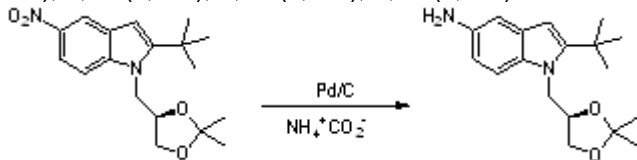
перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш розбавляли водою й екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом магнію й упарювали досуха. Залишок очищали по методу хроматографії на силікагелі (10-30 % етилацетат у гексані) з одержанням трет-бутил-2-(5-(1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамідо)-1H-індол-2-іл)-2-метилпропілкарбамату (88 мг, 94 %). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,32 (с, 1H), 7,62 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,18-7,16 (м, 2H), 7,02-6,94 (м, 3H), 6,85 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,19 (д, J=1,5 Гц, 1H), 6,02 (с, 2H), 4,54 (м, 1H), 3,33 (д, J=6,2 Гц, 2H), 1,68 (дд, J=3,7, 6,8 Гц, 2H), 1,36 (с, 9H), 1,35 (с, 6H), 1,09 (дд, J=3,7, 6,8 Гц, 2H).

Приклад 72: (R)-N-(2-трет-бутил-1-(2,3-дигідроксипропіл)-1H-індол-5-іл)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамід



(R)-2-трет-бутил-1-((2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил)-5-нітро-1H-індол

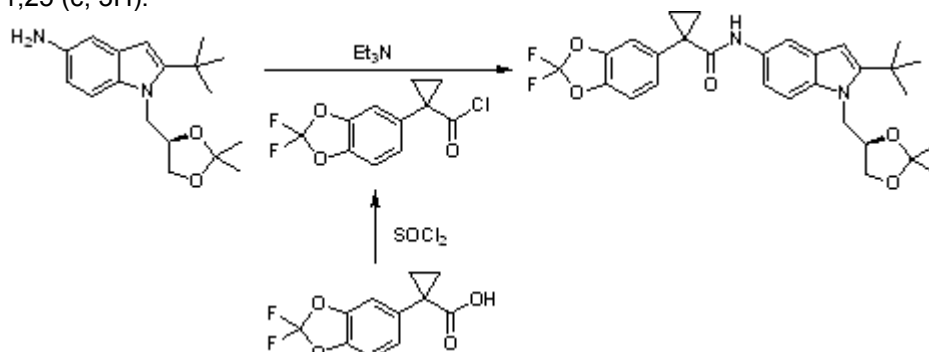
До перемішаного розчину (S)-(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил-4-метилбензолсульфонату (1,58 г, 5,50 ммоль) у безводному DMF (10 мл) в атмосфері азоту додавали 2-трет-бутил-5-нітро-1H-індол (1,00 г, 4,58 ммоль), а потім Cs₂CO₃ (2,99 г, 9,16 моль). Суміш перемішували і нагрівали при 80°C в атмосфері азоту. Через 20 годин, по методу РХ/МС спостерігали перетворення 50 %. Реакційну суміш повторно обробляли Cs₂CO₃ (2,99 г, 9,16 моль) і (S)-(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил-4-метилбензолсульфонатом (1,58 г, 5,50 ммоль) і нагрівали при 80°C протягом 24 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Тверді речовини фільтрували і промивали етилацетатом і гексаном (1/1). Шари розділяли, і промивали органічний шар водою (2×10 мл) і сольовим розчином (2×10 мл). Органічний шар сушили над Na₂SO₄, фільтрували й упарювали в умовах зниженого тиску. Залишок очищали по методу колонкової хроматографії на силікагелі (дихлорметан/гексан 1,5/1) з одержанням (R)-2-трет-бутил-1-((2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил)-5-нітро-1H-індолу (1,0 г, 66 %). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,48 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,08 (дд, J=2,2, 9,1 Гц, 1H), 7,49 (д, J=9,1 Гц, 1H), 6,00 (с, 1H), 4,52-4,45 (м, 3H), 4,12 (дд, J=6,0, 8,6 Гц, 1H), 3,78 (дд, J=6,0, 8,6 Гц, 1H), 1,53 (с, 3H), 1,51 (с, 9H), 1,33 (с, 3H).



(R)-2-трет-бутил-1-((2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил)-1H-індол-5-амін

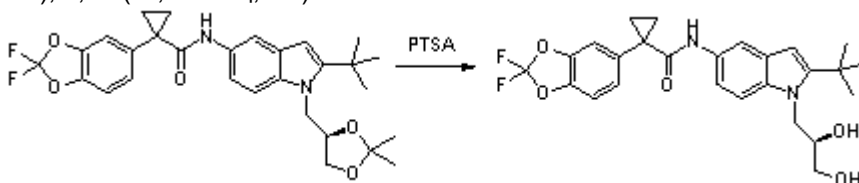
До перемішаного розчину (R)-2-трет-бутил-1-((2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил)-5-нітро-1H-індолу (1,0 г, 3,0 ммоль) у етанолі (20 мл) і воді (5 мл) додавали форміат амонію (0,76 г, 12 ммоль), а потім повільно додавали 10 % паладійоване вугілля (0,4 г). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакційну суміш фільтрували через шар целіту і промивали етилацетатом. Фільтрат упарювали в умовах зниженого тиску, і розчиняли неочищений продукт у етилацетаті. Органічний шар промивали водою (2×5 мл) і сольовим розчином (2×5 мл). Органічний шар сушили над Na₂SO₄, фільтрували й упарювали в умовах зниженого тиску з одержанням (R)-2-трет-бутил-1-((2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил)-1H-індол-5-аміну (0,89 г, 98 %). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,04 (д, J=4 Гц, 1H), 6,70 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,48 (дд, J=2,2, 8,6 Гц, 1H), 6,05 (с, 1H), 4,38-4,1 (м, 2H), 4,21 (дд, J=7,5, 16,5 Гц, 1H), 3,87

(дд, J=6,0, 8,6 Гц, 1H), 3,66 (дд, J=6,0, 8,6 Гц, 1H), 3,33 (ушир.с, 2H), 1,40 (с, 3H), 1,34 (с, 9H), 1,25 (с, 3H).



N-((R)-2-трет-бутил-1-((2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил)-1H-індол-5-іл)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамід

До 1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбонової кислоти (0,73 г, 3,0 ммоль) при кімнатній температурі додавали тіонілхлорид (660 мкл, 9,0 ммоль) і DMF (20 мкл). Суміш перемішували протягом 30 хвилин, після чого надлишок тіонілхлориду упарювали в умовах зниженого тиску. До одержаного хлорангідриду додавали дихлорметан (6,0 мл) і Et₃N (2,1 мл, 15 ммоль). До охолодженого розчину хлорангідриду додавали розчин (R)-2-трет-бутил-1-((2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил)-1H-індол-5-аміну (3,0 ммоль) у дихлорметані (3,0 мл). Після додавання реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 45 хвилин. Реакційну суміш фільтрували, і упарювали фільтрат в умовах зниженого тиску. Залишок очищали по методу колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат/гексан 3/7) з одержанням N-((R)-2-трет-бутил-1-((2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил)-1H-індол-5-іл)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксаміду (1,33 г, 84 %). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,48 (д, J=2 Гц, 1H,), 7,31 (дд, J=2,8 Гц, 1H), 7,27 (дд, J=2,8 Гц, 1H), 7,23 (д, J=8 Гц, 1H), 7,14 (д, J=8 Гц, 1H), 7,02 (дд, J=2,8 Гц, 1H), 6,92 (ушир.с, 1H), 6,22 (с, 1H), 4,38-4,05 (м, 3H), 3,91 (дд, J=5, 8 Гц, 1H), 3,75 (дд, J=5, 8 Гц, 1H), 2,33 (кв, J=8 Гц, 2H), 1,42 (с, 3H), 1,37 (с, 9H), 1,22 (с, 3H), 1,10 (кв, J=8 Гц, 2H).

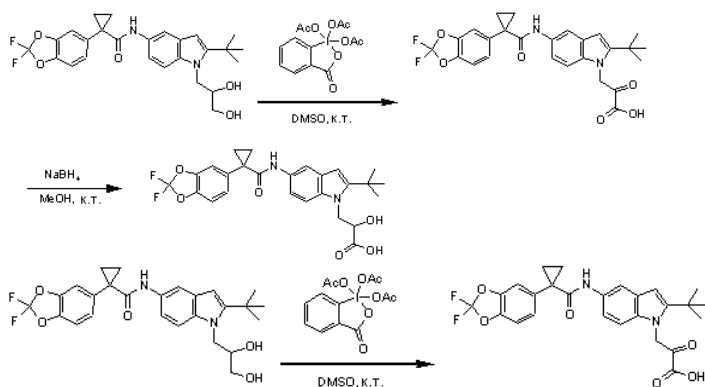


N-(R)-2-трет-бутил-1-((2,3-дигідроксипропіл)-1H-індол-5-іл)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамід

До перемішаного розчину N-(2-трет-бутил-1-((2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил)-1H-індол-5-іл)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксаміду (1,28 г, 2,43 ммоль) у метанолі (34 мл) і воді (3,7 мл) додавали гідрат пара-толуолсульфонової кислоти (1,87 г, 9,83 ммоль). Реакційну суміш перемішували і нагрівали при 80°C протягом 25 хвилин. Розчинник випарювали в умовах зниженого тиску. Неочищений продукт розчиняли в етилацетаті. Органічний шар промивали насиченим водним NaHCO₃ (2×10 мл) і сольовим розчином (2×10 мл). Органічний шар сушили над Na₂SO₄, фільтрували й упарювали в умовах зниженого тиску. Залишок очищали по методу колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат/гексан 13/7) з одержанням

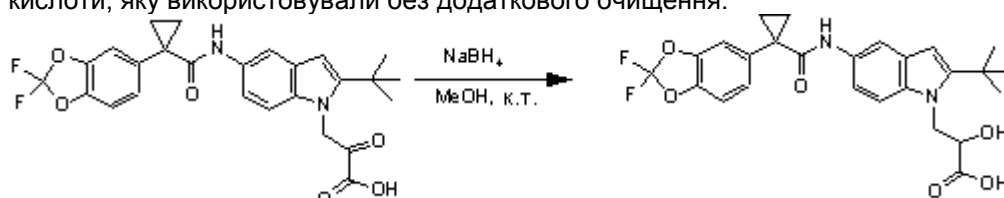
N-(R)-2-трет-бутил-1-((2,3-дигідроксипропіл)-1H-індол-5-іл)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксаміду (0,96 м, 81 %). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,50 (д, J=2 Гц, 1H), 7,31 (дд, J=2,8 Гц, 1H), 7,27 (дд, J=2,8 Гц, 1H), 7,23 (д, J=8 Гц, 1H), 7,14 (д, J=8 Гц, 1H), 7,02 (ушир.с, 1H,), 6,96 (дд, J=2,8 Гц, 1H), 6,23 (с, 1H), 4,35 (дд, J=8, 15 Гц, 1H), 4,26 (дд, J=4, 15 Гц, 1H,), 4,02-3,95 (м, 1H), 3,60 (дд, J=4, 11 Гц, 1H), 3,50 (дд, J=5, 11 Гц, 1H), 1,75 (кв, J=8 Гц, 3H), 1,43 (с, 9H), 1,14 (кв, J=8 Гц, 3H).

Приклад 73: 3-(2-Трет-бутил-5-(1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамідо)-1H-індол-1-іл)-2-гідроксипропанова кислота

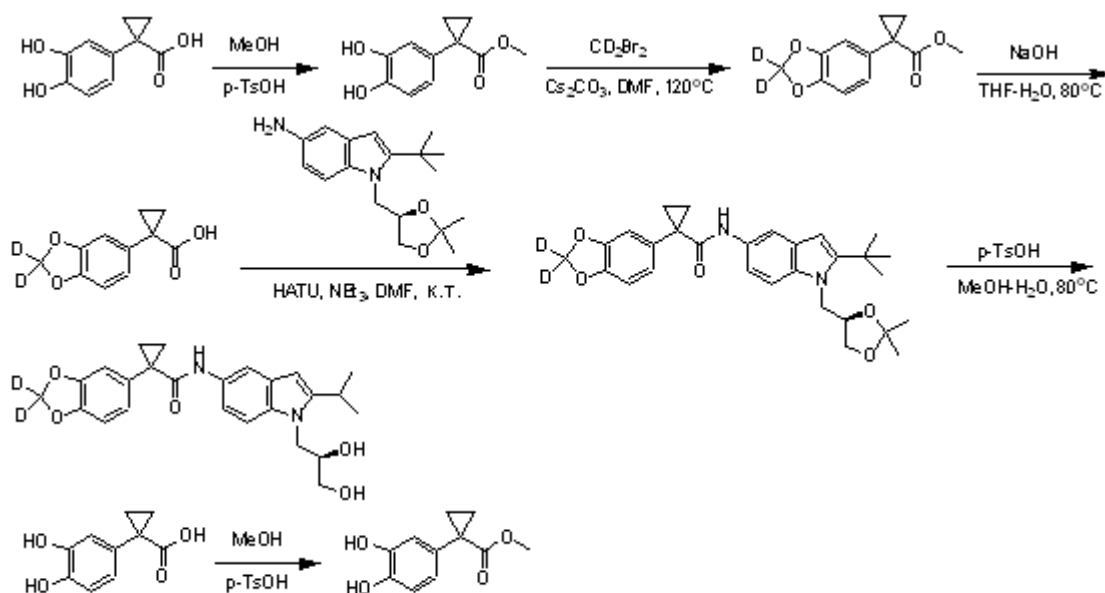


3-(2-Трет-бутил-5-(1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамідо)-1Н-індол-1-іл)-2-оксопропанова кислота

- 5 До розчину N-(2-трет-бутил-1-(2,3-дигідроксипропіл)-1Н-індол-5-іл)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксаміду (97 мг, 0,20 ммоль) у ДМСО (1 мл) додавали періодинан Десса-Мартіна (130 мг, 0,30 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. Тверду речовину відфільтровували і промивали EtOAc. Фільтрат розподіляли між EtOAc і водою. Водний шар двічі екстрагували EtOAc, об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином і сушили над MgSO₄. Після видалення розчинника залишок очищали по методу препаративної ТШХ з одержанням 3-(2-трет-бутил-5-(1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамідо)-1Н-індол-1-іл)-2-оксопропанової
- 10 кислоти, яку використовували без додаткового очищення.

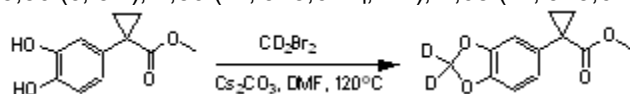


- 15 3-(2-Трет-бутил-5-(1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамідо)-1Н-індол-1-іл)-2-гідроксипропанова кислота
- До розчину 3-(2-трет-бутил-5-(1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамідо)-1Н-індол-1-іл)-2-оксопропанової кислоти (50 мг, 0,10 ммоль) у MeOH (1 мл) при 0 °С додавали NaBH₄ (19 мг, 0,50 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хв. Одержану суміш розподіляли між EtOAc і водою. Водний шар двічі екстрагували EtOAc, об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином і сушили над безводним MgSO₄. Після видалення розчинника залишок поглинали ДМСО й очищали по методу препаративної РХ/МС з одержанням 3-(2-трет-бутил-5-(1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамідо)-1Н-індол-1-іл)-2-гідроксипропанової
- 20 кислоти. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,36 (с), 7,27-7,23 (м, 2H), 7,15-7,11 (м, 2H), 6,94 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,23 (с, 1H), 4,71 (с, 3H), 4,59 (кв, J=10,3 Гц, 1H), 4,40-4,33 (м, 2H), 1,70 (д, J=1,9 Гц, 2H), 1,15 (кв, J=4,0 Гц, 2H). ¹³C-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 173,6, 173,1, 150,7, 144,1, 143,6, 136,2, 135,4, 134,3, 131,7, 129,2, 129,0, 127,6, 126,7, 116,6, 114,2, 112,4, 110,4, 110,1, 99,7, 70,3, 48,5, 32,6, 30,9, 30,7, 16,8. МС (ІЕР): m/e 501,2 (M+H⁺).
- 25
- 30 Приклад 74: (R)-N-(2-трет-бутил-1-(2,3-дигідроксипропіл)-1Н-індол-5-іл)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамід



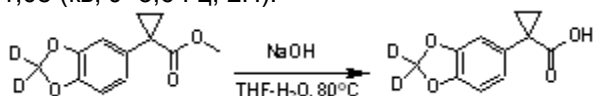
Метил-1-(3,4-дигідроксифеніл)циклопропанкарбоксилат

- До розчину 1-(3,4-дигідроксифеніл)циклопропанкарбонової кислоти (190 мг, 1,0 ммоль) у
- 5 MeOH (3 мл) додавали 4-метилбензолсульфову кислоту (19 мг, 0,10 ммоль). Суміш нагрівали при 80 °C протягом ночі. Реакційну суміш концентрували в умовах вакууму і розподіляли між EtOAc і водою. Водний шар двічі екстрагували EtOAc, об'єднані органічні шари промивали нас. NaHCO₃ і сольовим розчином і сушили над MgSO₄. Після видалення розчинника залишок сушили в умовах вакууму з одержанням метил-1-(3,4-
- 10 дигідроксифеніл)циклопропанкарбоксилату (190 мг, 91 %) який використовували без додаткового очищення. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 6,76-6,71 (м, 2H), 6,66 (д, J=7,9 Гц, 1H), 3,56 (с, 3H), 1,50 (кв, J=3,6 Гц, 2H), 1,08 (кв, J=3,6 Гц, 2H).



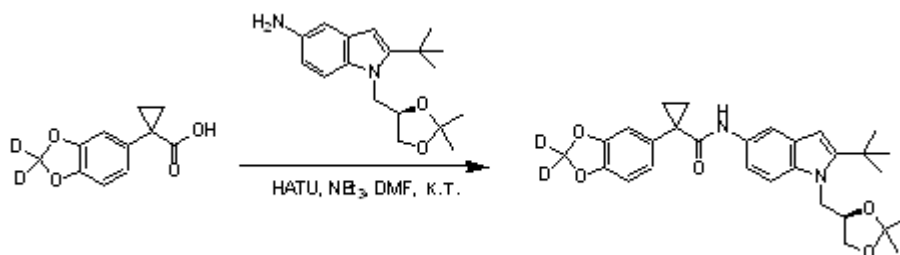
Метил-1-(2,2-дидейтерійбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксилат

- До розчину метил-1-(3,4-дигідроксифеніл)циклопропанкарбоксилату (21 мг, 0,10 ммоль) і
- 15 CD₂Br₂ (35 мг, 0,20 ммоль) у DMF (0,5 мл) додавали Cs₂CO₃ (19 мг, 0,10 ммоль). Суміш нагрівали при 120 °C протягом 30 хв. Реакційну суміш розподіляли між EtOAc і водою. Водний шар двічі екстрагували EtOAc, об'єднані органічні шари промивали 1н NaOH і сольовим розчином, після чого сушили над MgSO₄. Після видалення розчинника залишок сушили в
- 20 умовах вакууму з одержанням метил-1-(2,2-дидейтерійбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксилату (22 мг), який використовували без додаткового очищення. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,76-6,71 (м, 2H), 6,66 (д, J=7,9 Гц, 1H), 3,56 (с, 3H), 1,50 (кв, J=3,6 Гц, 2H), 1,08 (кв, J=3,6 Гц, 2H).



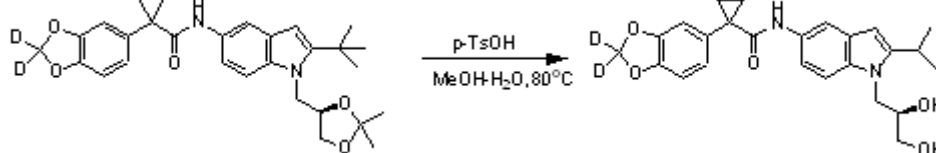
1-(2,2-Дидейтерійбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбонова кислота

- До розчину метил-1-(2,2-дидейтерійбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксилату (22
- 25 мг, 0,10 ммоль) у THF (0,5 мл) додавали NaOH (1н, 0,25 мл, 0,25 ммоль). Суміш нагрівали при 80 °C протягом 2 год. Реакційну суміш розподіляли між EtOAc і 1н NaOH. Водний шар двічі екстрагували EtOAc, нейтралізували 1н HCl і двічі екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином і сушили над MgSO₄. Після видалення розчинника залишок сушили в умовах вакууму з одержанням 1-(2,2-дидейтерійбензо[d][1,3]діоксол-5-
- 30 іл)циклопропанкарбонової кислоти (21 мг), яку використовували без додаткового очищення.



(R)-N-(2-трет-бутил-1-((2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил)-1H-індол-5-іл)-1-(2,2-дидейтерійбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамід

До розчину 1-(2,2-дидейтерійбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбонової кислоти (21 мг, 0,10 ммоль), (R)-2-трет-бутил-1-((2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил)-1H-індол-5-аміну (30 мг, 0,10 ммоль), HATU (42 мг, 0,11 моль) у DMF (1 мл) додавали триетиламін (0,030 мл, 0,22 ммоль). Суміш нагрівали при кімнатній температурі протягом 5 хв. Реакційну суміш розподіляли між EtOAc і водою. Водний шар двічі екстрагували EtOAc, об'єднані органічні шари промивали 1н NaOH, 1н HCl і сольовим розчином, після чого сушили над MgSO₄. Після видалення розчинника залишок очищали по методу колонкової хроматографії (20-40 % етилацетат/гексан) з одержанням (R)-N-(2-трет-бутил-1-((2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил)-1H-індол-5-іл)-1-(2,2-дидейтерійбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксаміду (24 мг, 49 % з метил-1-(3,4-дигідроксифеніл)циклопропанкарбоксилату). МС (IEP): m/e 493,5 (M+H⁺).

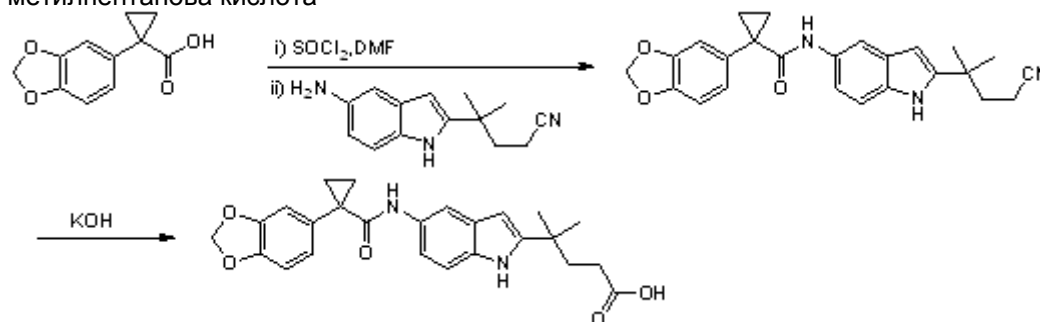


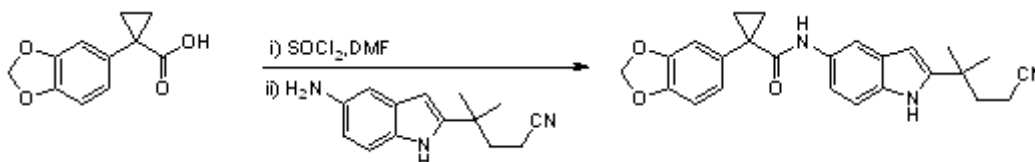
(R)-N-(2-трет-бутил-1-(2,3-дигідроксипропіл)-1H-індол-5-іл)-1-(2,2-дидейтерійбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамід

До розчину (R)-N-(2-трет-бутил-1-((2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил)-1H-індол-5-іл)-1-(2,2-дидейтерійбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксаміду (24 мг, 0,050 ммоль) у метанолі (0,5 мл) і воді (0,05 мл) додавали 4-метилбензолсульфонову кислоту (2,0 мг, 0,010 ммоль). Суміш нагрівали при 80 °C протягом 30 хв. Реакційну суміш розподіляли між EtOAc і водою. Водний шар двічі екстрагували EtOAc, об'єднані органічні шари промивали нас. NaHCO₃ і сольовим розчином, після чого сушили над MgSO₄. Після видалення розчинника залишок очищали по методу препаративної ВЕРХ з одержанням (R)-N-(2-трет-бутил-1-((2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил)-1H-індол-5-іл)-1-(2,2-дидейтерійбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксаміду (12 мг, 52 %). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,44 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,14 (дд, J=22,8, 14,0 Гц, 2H), 6,95-6,89 (м, 2H), 6,78 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,14 (с, 1H), 4,28 (дд, J=15,1, 8,3 Гц, 1H), 4,19 (дд, J=15,1, 4,5 Гц, 1H), 4,05 (кв, J=7,1 Гц, 1H), 3,55 (дд, J=11,3, 4,0 Гц, 1H), 3,45 (дд, J=11,3, 5,4 Гц, 1H), 1,60 (кв, J=3,5 Гц, 2H), 1,35 (с, 9H), 1,02 (кв, J=3,5 Гц, 2H). ¹³C-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 171,4, 149,3, 147,1, 146,5, 134,8, 132,3, 129,2, 126,5, 123,6, 114,3, 111,4, 110,4, 109,0, 107,8, 98,5, 70,4, 63,1, 46,6, 31,6, 30,0, 29,8, 15,3. МС (IEP): m/e 453,5 (M+H⁺).

Додатково відзначається, що монодейтерований аналог зазначеної сполуки може бути синтезований шляхом заміни реагентом CHDBR₂ реагенту CD₂BR₂ і відповідно до методик, описаних в прикладі 74. Крім того, монодейтеровані аналоги інших сполук за даним винаходом можуть бути синтезовані шляхом заміни реагентом CHDBR₂ реагенту CD₂BR₂ і згідно зі стадіями, описаними в цьому документі.

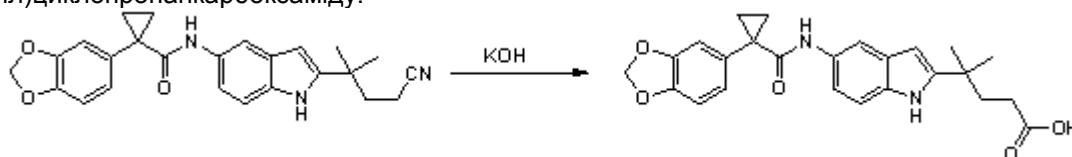
Приклад 75: 4-(5-(1-(Бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамідо)-1H-індол-2-іл)-4-метилпентанова кислота





1-(Бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-(4-ціано-2-метилбутан-2-іл)-1H-індол-5-іл)циклопропанкарбоксамід

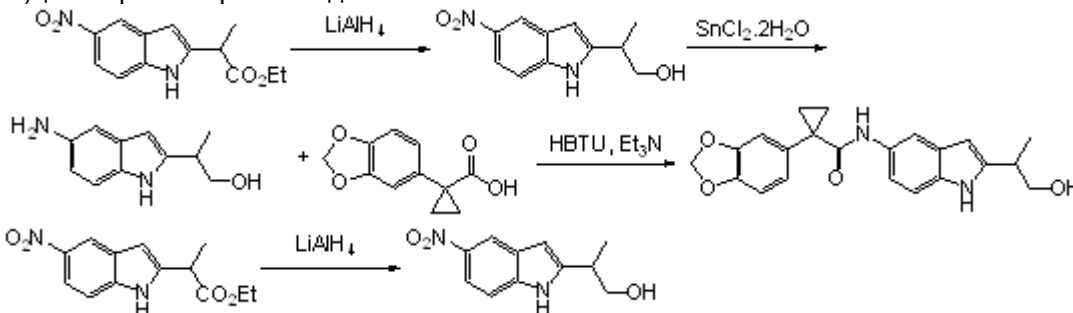
До 1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбонової кислоти (0,068 г, 0,33 ммоль) при кімнатній температурі додавали тіонілхлорид (72 мкл, 0,99 ммоль) і DMF (20 мкл). Суміш перемішували протягом 30 хвилин, після чого надлишок тіонілхлориду упарювали в умовах зниженого тиску. До одержаного хлорангідриду додавали дихлорметан (0,5 мл) і Et₃N (230 мкл, 1,7 ммоль). До розчину хлорангідриду додавали розчин 4-(5-аміно-1H-індол-2-іл)-4-метилпентаннітрилу (0,33 ммоль) у дихлорметані (0,5 мл), і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 1,5 год. Одержану суміш розбавляли дихлорметаном і промивали 1N HCl (2×2 мл), насиченим водним NaHCO₃ (2×2 мл) і сольовим розчином (2×2 мл). Органічний шар сушили над безводним Na₂SO₄ і упарювали в умовах зниженого тиску з одержанням 1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-(4-ціано-2-метилбутан-2-іл)-1H-індол-5-іл)циклопропанкарбоксаміду.



4-(5-(1-(Бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамідо)-1H-індол-2-іл)-4-метилпентанова кислота

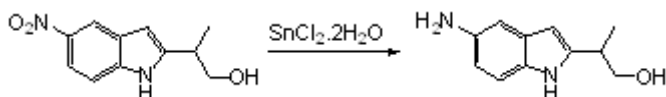
Суміш 1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-(4-ціано-2-метилбутан-2-іл)-1H-індол-5-іл)циклопропанкарбоксаміду (0,060 г, 0,15 ммоль) і KOH (0,081 г, 1,5 ммоль) у 50 % EtOH/воді (2 мл) нагрівали в мікрохвильовій печі при 100°C протягом 1 год. Розчинник випарювали в умовах зниженого тиску. Неочищений продукт розчиняли в ДМСО (1 мл), фільтрували й очищали по методу препаративної ВЕРХ з оберненою фазою з одержанням 4-(5-(1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамідо)-1H-індол-2-іл)-4-метилпентанової кислоти. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,98 (с, 1H), 10,79 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,15 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,03-6,90 (м, 4H), 6,05 (с, 1H), 6,02 (с, 2H), 1,97-1,87 (м, 4H), 1,41-1,38 (м, 2H), 1,30 (с, 6H), 1,04-1,02 (м, 2H).

Приклад 76: 1-(Бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-(1-гідроксипропан-2-іл)-1H-індол-5-іл)циклопропанкарбоксамід



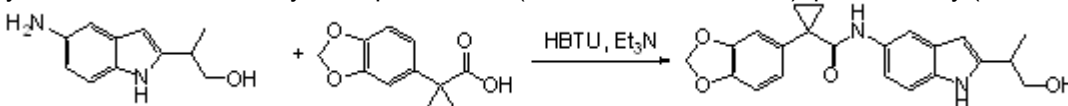
2-(5-Нітро-1H-індол-2-іл)пропан-1-ол

До охолодженого розчину LiAlH₄ (1,0M у THF, 1,2 мл, 1,2 ммоль) у THF (5,3 мл) при 0°C по краплях додавали розчин етил-2-(5-нітро-1H-індол-2-іл)пропаноату (0,20 г, 0,76 ммоль) у THF (3,66 мл). Після додавання суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. Суміш охолоджували до 0°C. Повільно додавали воду (2 мл), а потім обережно додавали 15 % NaOH (2 мл) і воду (4 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 год., а потім фільтрували через тонкий шар целіту з використанням етилацетату. Органічний шар відділяли від водного шару, сушили над Na₂SO₄, фільтрували й упарювали в умовах зниженого тиску. Залишок очищали по методу колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат/гексан 1/1) з одержанням 2-(5-нітро-1H-індол-2-іл)пропан-1-олу (0,14 г, 81 %).



2-(5-Аміно-1Н-індол-2-іл)пропан-1-ол

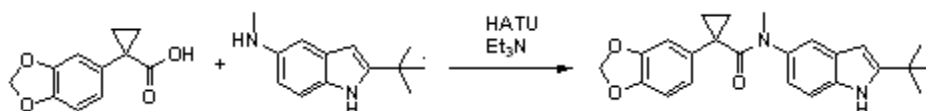
До розчину 2-(5-нітро-1Н-індол-2-іл)пропан-1-олу (0,13 г, 0,60 ммоль) у етанолі (5 мл) додавали дигідрат хлориду олова (0,67 г, 3,0 ммоль). Суміш нагрівали в мікрохвильовій печі при 120°C протягом 1 год. Суміш розбавляли етилацетатом, після чого додавали воду і насичений водний NaHCO₃. Реакційну суміш фільтрували через шар целіту з використанням етилацетату. Органічний шар відділяли від водного шару, сушили над Na₂SO₄, фільтрували й упарювали в умовах зниженого тиску з одержанням 2-(5-аміно-1Н-індол-2-іл)пропан-1-олу (0,093 г, 82 %).



1-(Бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-(1-гідроксипропан-2-іл)-1Н-індол-5-іл)циклопропанкарбоксамід

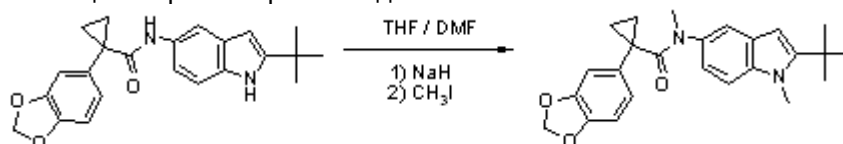
До розчину 1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбонової кислоти (0,10 г, 0,49 ммоль) в ацетонітрилі (2,0 мл) при кімнатній температурі додавали HBTU (0,185 г, 0,49 ммоль) і Et₃N (205 мкл, 1,47 ммоль). Суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 10 хвилин, після чого додавали суспензію 2-(5-аміно-1Н-індол-2-іл)пропан-1-олу (0,093 г, 0,49 ммоль) в ацетонітрилі (2,7 мл). Після додавання реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5,5 год. Розчинник випарювали в умовах зниженого тиску, і розчиняли залишок у дихлорметані. Органічний шар промивали 1н HCl (1×3 мл) і насиченим водним NaHCO₃ (1×3 мл). Органічний шар сушили над Na₂SO₄, фільтрували й упарювали в умовах зниженого тиску. Неочищену речовину очищали по методу колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат/гексан 13/7) з одержанням 1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-(1-гідроксипропан-2-іл)-1Н-індол-5-іл)циклопропанкарбоксаміду (0,095 г, 51 %). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,74 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,14 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,02-6,90 (м, 4H), 6,06 (с, 1H), 6,02 (с, 2H), 4,76 (т, J=5,3 Гц, 1H), 3,68-3,63 (м, 1H), 3,50-3,44 (м, 1H), 2,99-2,90 (м, 1H), 1,41-1,38 (м, 2H), 1,26 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,05-1,02 (м, 2H).

Приклад 77: 1-(Бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-трет-бутил-1Н-індол-5-іл)-N-метилциклопропанкарбоксамід



1-(Бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-трет-бутил-1Н-індол-5-іл)-N-метилциклопропанкарбоксамід
2-Трет-бутил-N-метил-1Н-індол-5-амін (20,2 мг, 0,100 ммоль) і 1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбонову кислоту (20,6 мг, 0,100 ммоль) розчиняли в N, N-диметилформаміді (1 мл), що містить триетиламін (42,1 мкл, 0,300 ммоль) і магнітну мішалку. До суміші додавали O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N, N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфат (42 мг, 0,11 ммоль), і залишали одержаний розчин перемішуватися протягом 16 год. при 80 °С. Потім неочищений продукт очищали по методу препаративної ВЕРХ із використанням градієнта 0-99 % ацетонітрилу у воді, що містить 0,05 % трифтороцтової кислоти, з одержанням 1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-трет-бутил-1Н-індол-5-іл)-N-метилциклопропанкарбоксаміду. МС (ІЕР): m/z розраховано 390,2, виявлено 391,3 (M+1)⁺. Час утримання 3,41 хвилини.

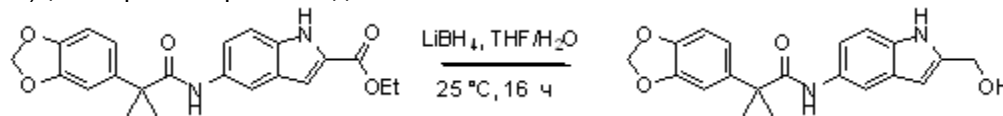
Приклад 78: N-(2-трет-бутил-1-метил-1Н-індол-5-іл)-1-(бензо[d][1,3]діоксол-6-іл)-N-метилциклопропанкарбоксамід



До перемішаного розчину N-(2-трет-бутил-1Н-індол-5-іл)-1-(бензо[d][1,3]діоксол-6-іл)циклопропанкарбоксаміду (0,250 г, 0,664 ммоль) у суміші 4,5 мл безводного тетрагідрофурану (THF) і 0,5 мл безводного N, N-диметилформаміду (DMF) повільно додавали гідрид натрію (0,028 г, 0,70 ммоль, 60 % дисперсія в маслі). Одержану суспензію залишали перемішуватися протягом 2 хвилин, а потім у реакційну суміш додавали йодметан (0,062 мл, 1,0 ммоль). Дві додаткових аліквоти гідриду натрію і йодметану були потрібні для витрати усієї вихідної речовини, що реєструвалося по методу РХ/МС. Неочищений продукт реакції упарювали досуха, розчиняли в мінімальній кількості DMF і очищали по методу препаративної РХ/МС з

одержанням чистого продукту (0,0343 г, 13 %). МС (ІЕР): m/z розраховано 404,2, виявлено 405,3 ($M+1$)⁺. Час утримання 3,65 хвилини.

Приклад 79: 1-(Бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-(гідроксиметил)-1Н-індол-5-іл)циклопропанкарбоксамід



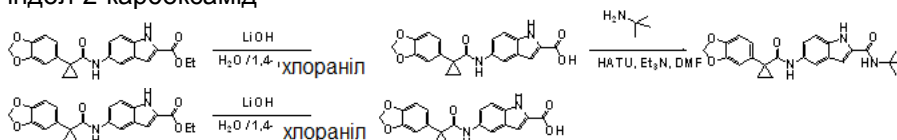
5

Етил-5-(1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамідо)-1Н-індол-2-карбоксилат (1,18 г, 3,0 ммоль) додавали до розчину LiBH_4 (132 мг, 6,0 ммоль) у THF (10 мл) і воді (0,1 мл). Суміш залишали перемішуватися протягом 16 год. при 25 °С, після чого її гасили водою (10 мл) і повільно підкисляли додаванням 1н HCl. Суміш екстрагували трьома 50 мл порціями етилацетату. Органічні екстракти сушили над Na_2SO_4 і упарювали з одержанням 1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-(гідроксиметил)-1Н-індол-5-іл)циклопропанкарбоксаміду (770 мг, 73 %). Потім невелику кількість очищали по методу ВЕРХ з оберненою фазою. МС (ІЕР): m/z розраховано 350,4, виявлено 351,3 ($M+1$)⁺. Час утримання 2,59 хвилини.

10

Приклад 80: 5-(1-(Бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамідо)-N-трет-бутил-1Н-індол-2-карбоксамід

15

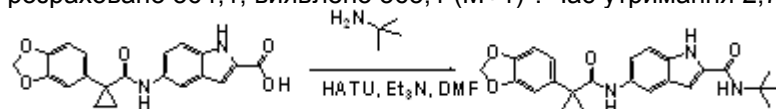


5-(1-(Бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамідо)-1Н-індол-2-карбонова кислота

Етил-5-(1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамідо)-1Н-індол-2-карбоксилат (392 мг, 1,0 ммоль) і LiOH (126 мг, 3 ммоль) розчиняли в H_2O (5 мл) і 1,4-діоксані (3 мл). Суміш нагрівали на масляній бані при 100 °С протягом 24 годин, після чого її охолоджували до кімнатної температури. Суміш підкисляли додаванням 1н HCl і тричі екстрагували її 20 мл порціями дихлорметану. Органічні екстракти сушили над Na_2SO_4 і упарювали з одержанням 5-(1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамідо)-1Н-індол-2-карбонової кислоти (302 мг, 83 %). Потім невелику кількість очищали по методу ВЕРХ з оберненою фазою. МС (ІЕР): m/z розраховано 364,1, виявлено 365,1 ($M+1$)⁺. Час утримання 2,70 хвилини.

20

25



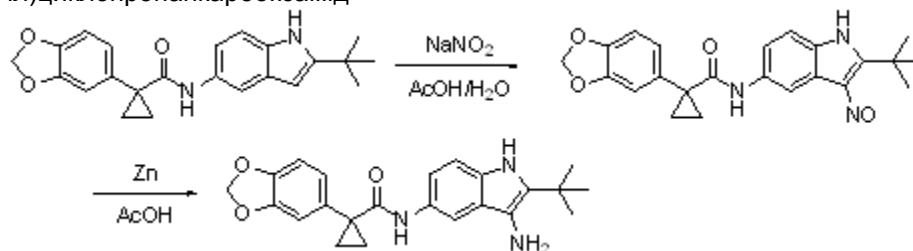
5-(1-(Бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамідо)-N-трет-бутил-1Н-індол-2-карбоксамід

30

5-(1-(Бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамідо)-1Н-індол-2-карбонову кислоту (36 мг, 0,10 ммоль) і 2-метилпропан-2-амін (8,8 мг, 0,12 ммоль) розчиняли в N, N-диметилформаміді (1,0 мл), що містить триетиламін (28 мкл, 0,20 ммоль). До суміші додавали O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N, N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфат (46 мг, 0,12 ммоль), і залишали одержаний розчин перемішуватися протягом 3 годин. Суміш фільтрували й очищали по методу ВЕРХ з оберненою фазою з одержанням 5-(1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамідо)-N-трет-бутил-1Н-індол-2-карбоксаміду. МС (ІЕР): m/z розраховано 419,2, виявлено 420,3 ($M+1$)⁺. Час утримання 3,12 хвилини.

35

Приклад 81: N-(3-аміно-2-трет-бутил-1Н-індол-5-іл)-1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамід

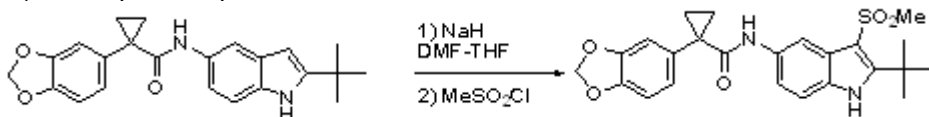


40

Розчин 1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-трет-бутил-1Н-індол-5-іл)циклопропанкарбоксаміду (50 мг, 0,13 ммоль) розчиняли в AcOH (2 мл) і нагрівали до 45 °С. До суміші додавали розчин NaNO_2 (9 мг) у H_2O (0,03 мл). Суміш залишали перемішуватися протягом 30 хв. при 45 °С, після чого осад збирали і промивали Et_2O . Цю речовину використовували на наступній стадії без

додатково очищення. До неочищеного 1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-трет-бутил-3-нітрозо-1H-індол-5-іл)циклопропанкарбоксаміду додавали AcOH (2 мл) і цинковий порошок (5 мг). Суміш залишали перемішуватися протягом 1 год. при температурі навколишнього середовища. До суміші додавали EtOAc і H₂O. Шари розділяли, органічний шар промивали нас. водн. NaHCO₃, сушили над MgSO₄ і концентрували в умовах вакууму. Залишок поглинали DMF (1 мл) і очищали по методу препаративної ВЕРХ. РХ/МС: m/z 392,3. Час утримання 2,18 хвилини.

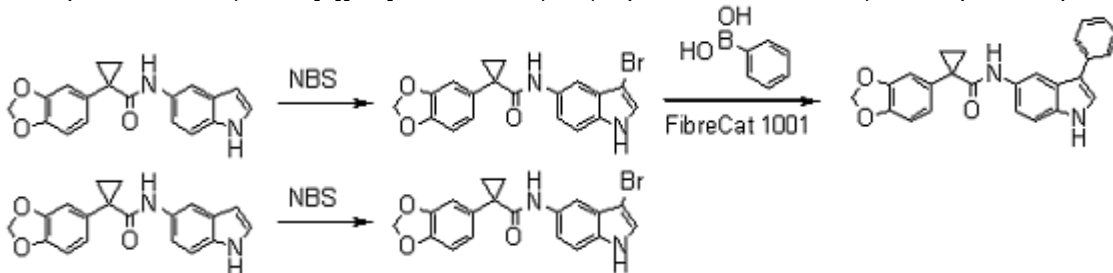
Приклад 82: 1-(Бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-трет-бутил-3-(метилсульфоніл)-1H-індол-5-іл)циклопропанкарбоксамід



1-(Бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-трет-бутил-3-(метилсульфоніл)-1H-індол-5-іл)циклопропанкарбоксамід

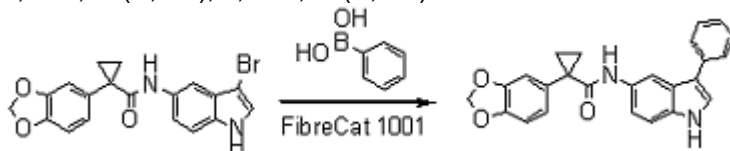
До розчину 1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-трет-бутил-1H-індол-5-іл)циклопропанкарбоксаміду (120 мг, 0,31 ммоль) у безводних DMF/THF (3,3 мл, 1/9) при кімнатній температурі додавали NaH (60 % у мінеральному маслі, 49 мг, 1,2 ммоль). Після 30 хв. в атмосфері N₂ суспензію охолоджували до -15°C і по краплях додавали розчин метансульфонілхлориду (1,1 екв.) у DMF (0,5 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хв. при -15°C, а потім протягом 6 год. при кімнатній температурі. При 0°C додавали воду (0,5 мл), видаляли розчинник, залишок розбавляли MeOH, фільтрували й очищали по методу препаративної ВЕРХ з одержанням 1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-трет-бутил-3-(метилсульфоніл)-1H-індол-5-іл)циклопропанкарбоксаміду. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,6 (с, 1H), 8,7 (с, 1H), 7,94 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,38 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,33 (дд, J1=1,9 Гц, J2=8,7 Гц, 1H), 7,03 (д, J=1,7 Гц, 1H), 6,95 (дд, J1=1,7 Гц, J2=8,0 Гц, 1H), 6,90 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,02 (с, 2H), 3,07 (с, 3H), 1,56-1,40 (м, 9H), 1,41 (дд, J1=4,0 Гц, J2=6,7 Гц, 2H), 1,03 (дд, J1=4,0 Гц, J2=6,7 Гц, 2H). МС (ІЕР): m/e 455,5 (M+H⁺).

Приклад 83: 1-(Бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(3-феніл-1H-індол-5-іл)циклопропанкарбоксамід



1-(Бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(3-бром-1H-індол-5-іл)циклопропанкарбоксамід

Свіжий перекристалізований N-бромсукцинімід (0,278 г, 1,56 ммоль) додавали порціями до розчину 1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(1H-індол-5-іл)циклопропанкарбоксаміду (0,500 г, 1,56 ммоль) у N, N-диметилформаміді (2 мл) протягом 2 хвилин. Реакційну суміш захищали від світла і перемішували протягом 5 хвилин. Одержаний зелений розчин вливали в 40 мл води. Сірий осад, що утворився, фільтрували і промивали водою з одержанням 1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(3-бром-1H-індол-5-іл)циклопропанкарбоксаміду (0,564 г, 91 %). МС (ІЕР): m/z розраховано 398,0, виявлено 399,3 (M+1)⁺. Час утримання 3,38 хвилини. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) 11,37 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 7,67 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,50 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,29 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,22 (дд, J=2,0, 8,8 Гц, 1H), 7,02 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,96-6,88 (м, 2H), 6,03 (с, 2H), 1,43-1,40 (м, 2H), 1,09-1,04 (м, 2H).

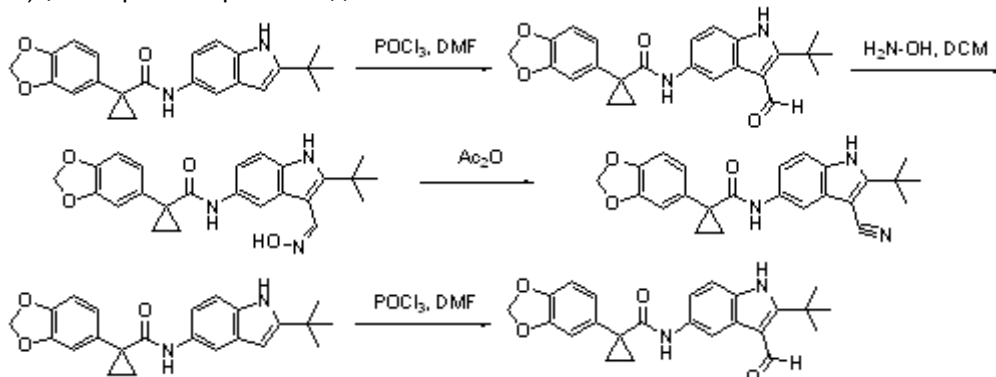


1-(Бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(3-феніл-1H-індол-5-іл)циклопропанкарбоксамід

Фенілборонову кислоту (24,6 мг, 0,204 ммоль) додавали до розчину 1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(3-бром-1H-індол-5-іл)циклопропанкарбоксаміду (39,9 мг, 0,100 ммоль) у етанолі (1 мл), що містить FibreCat 1001 (6 мг) і 1М водний карбонат калію (0,260 мл). Реакційну суміш потім нагрівали при 130 °C у мікрохвильовому реакторі протягом 20 хвилин. Потім неочищений продукт очищали по методу препаративної ВЕРХ із використанням градієнта 0-99 % ацетонітрилу у воді, що містить 0,05 % трифтороцтової кислоти, з одержанням 1-

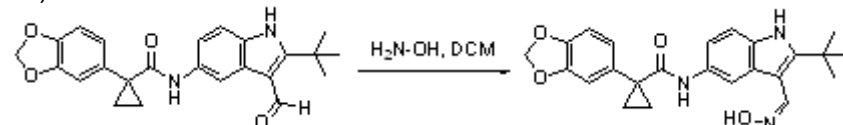
(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(3-феніл-1H-індол-5-іл)циклопропанкарбоксаміду. МС (ІЕР): m/z розраховано 396,2, виявлено 397,3 (M+1)⁺. Час утримання 3,52 хвилини. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,27 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,08 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,65-7,61 (м, 3H), 7,46-7,40 (м, 2H), 7,31 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,25-7,17 (м, 2H), 7,03 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,98-6,87 (м, 2H), 6,02 (с, 2H), 1,43-1,39 (м, 2H), 1,06-1,02 (м, 2H).

Приклад 84: 1-(Бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-трет-бутил-3-ціано-1H-індол-5-іл)циклопропанкарбоксамід



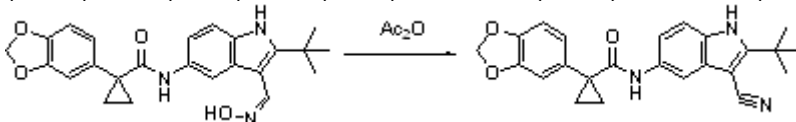
1-(Бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-трет-бутил-3-форміл-1H-індол-5-іл)циклопропанкарбоксамід

До DMF (40 мл) при -20 °C по краплях додавали POCl₃ (12 г, 80 ммоль). Після завершення додавання реакційну суміш залишали нагріватися до 0 °C і перемішували протягом 1 год. Додавали 1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-трет-бутил-1H-індол-5-іл)циклопропанкарбоксамід (3,0 г, 8,0 ммоль), і нагрівали суміш до 25 °C. Після перемішування протягом 30 хвилин реакційну суміш виливали на лід і перемішували протягом 2 год. Потім суміш нагрівали при 100 °C протягом 30 хв. Суміш охолоджували, одержаний твердий осад збирали і промивали водою. Тверду речовину потім розчиняли в 200 мл дихлорметану і промивали 200 мл насиченого водн. NaHCO₃. Органічні фази сушили над Na₂SO₄ і упарювали з одержанням 1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-трет-бутил-3-форміл-1H-індол-5-іл)циклопропанкарбоксаміду (2,0 г, 61 %). МС (ІЕР): m/z розраховано 404,5, виявлено 405,5 (M+1)⁺. Час утримання 3,30 хвилини. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,48 (с, 1H), 10,39 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,35-7,31 (м, 2H), 7,04-7,03 (м, 1H), 6,97-6,90 (м, 2H), 6,03 (с, 2H), 1,53 (с, 9H), 1,42-1,39 (м, 2H), 1,05-1,03 (м, 2H).



(Z)-1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-трет-бутил-3-((гідроксііміно)метил)-1H-індол-5-іл)циклопропанкарбоксамід

До розчину 1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-трет-бутил-3-форміл-1H-індол-5-іл)циклопропанкарбоксаміду (100 мг, 0,25 ммоль) у дихлорметані (5 мл) додавали гідрохлорид гідроксиламіну (21 мг, 0,30 ммоль). Після перемішування протягом 48 год. суміш упарювали досуха й очищали по методу колонкової хроматографії (0-100 % етилацетат/гексани) з одержанням (Z)-1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-трет-бутил-3-((гідроксііміно)метил)-1H-індол-5-іл)циклопропанкарбоксаміду (81 мг, 77 %). МС (ІЕР): m/z розраховано 419,5, виявлено 420,5 (M+1)⁺. Час утримання 3,42 хвилини. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,86 (с, 0,5H), 10,55 (с, 0,5H), 8,56-8,50 (м, 2H), 8,02 (м, 1H), 7,24-7,22 (м, 1H), 7,12-7,10 (м, 1H), 7,03 (м, 1H), 6,96-6,90 (м, 2H), 6,03 (с, 2H), 1,43 (с, 9H), 1,40-1,38 (м, 2H), 1,04-1,01 (м, 2H).



1-(Бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-трет-бутил-3-ціано-1H-індол-5-іл)циклопропанкарбоксамід
(Z)-1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-трет-бутил-3-((гідроксііміно)метил)-1H-індол-5-іл)циклопропанкарбоксамід (39 мг, 0,090 ммоль) розчиняли в оцтовому ангідриді (1 мл) і нагрівали зі зворотним холодильником протягом 3 год. Суміш охолоджували на бані з льодом, осад збирали і промивали водою. Тверду речовину додатково сушили в умовах високого вакууму з одержанням 1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-трет-бутил-3-ціано-1H-індол-5-іл)циклопропанкарбоксаміду.

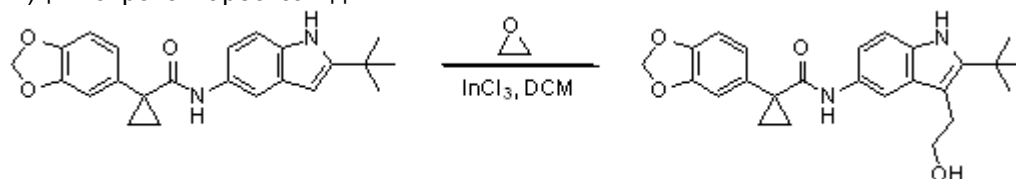
іл)циклопропанкарбоксаміду. МС (ІЕР): m/z розраховано 401,5, виявлено 402,5 ($M+1$)⁺. Час утримання 3,70 хвилини. ¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,72 (с, 1Н), 8,79 (с, 1Н), 7,79 (с, 1Н), 7,32 (м, 2Н), 7,03-7,02 (м, 1Н), 6,95-6,89 (м, 2Н), 6,03 (с, 2Н), 1,47 (с, 9Н), 1,43-1,41 (м, 2Н), 1,06-1,04 (м, 2Н).

5 Приклад 85: 1-(Бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-трет-бутил-3-метил-1Н-індол-5-іл)циклопропанкарбоксамід



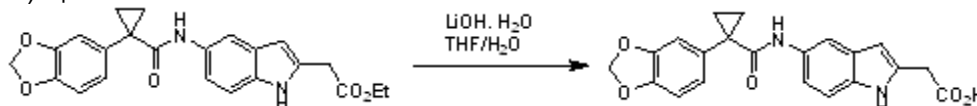
10 Розчин 1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-трет-бутил-1Н-індол-5-іл)циклопропанкарбоксаміду (75 мг, 0,20 ммоль) і йодметану (125 мкл, 2,0 ммоль) у N, N-диметилформаміді (1 мл) нагрівали при 120 °С у герметичній посудині протягом 24 год. Реакційну суміш фільтрували й очищали по методу ВЕРХ з оберненою фазою. МС (ІЕР): m/z розраховано 390,5, виявлено 391,3 ($M+1$)⁺. Час утримання 2,04 хвилини. ¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,30 (с, 1Н), 8,39 (с, 1Н), 7,51 (м, 1Н), 7,13-7,11 (м, 1Н), 7,03-6,90 (м, 4Н), 6,03 (с, 2Н), 2,25 (с, 3Н), 1,40-1,38 (м, 11Н), 1,03-1,01 (м, 2Н).

15 Приклад 86: 1-(Бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-трет-бутил-3-(2-гідроксіетил)-1Н-індол-5-іл)циклопропанкарбоксамід



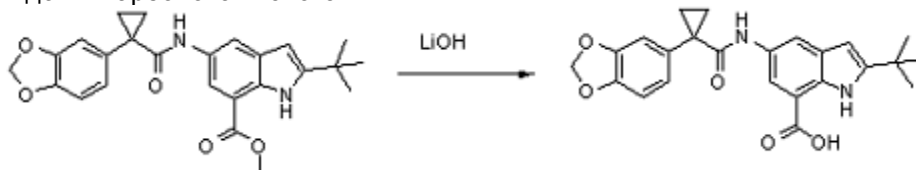
20 Приблизно 100 мкл етилендіоксиду конденсували в реакційній пробірці при -78 °С. Додавали розчин 1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-трет-бутил-1Н-індол-5-іл)циклопропанкарбоксаміду (200 мг, 0,50 ммоль) і трихлориду індію (20 мг, 0,10 ммоль) у дихлорметані (2 мл), і обробляли реакційну суміш мікрохвилями протягом 20 хв. при 100 °С. Леткі речовини видаляли, і очищали залишок по методу колонкової хроматографії (0-100 % етилацетат/гексани) з одержанням 1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-трет-бутил-3-(2-гідроксіетил)-1Н-індол-5-іл)циклопропанкарбоксаміду (5 мг, 3 %). МС (ІЕР): m/z розраховано 420,5, виявлено 421,3 ($M+1$)⁺. Час утримання 1,67 хвилини. ¹Н-ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ 8,78 (с, 1Н), 7,40 (м, 1Н), 7,33 (с, 1Н), 7,08 (м, 1Н), 6,95-6,87 (м, 3Н), 6,79 (м, 1Н), 5,91 (с, 2Н), 3,51 (дд, J=5,9, 7,8 Гц, 2Н), 2,92-2,88 (м, 2Н), 2,64 (т, J=5,8 Гц, 1Н), 1,50 (м, 2Н), 1,41 (с, 9Н), 1,06 (м, 2Н).

25 Приклад 87: 2-(5-(1-(Бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамідо)-1Н-індол-2-іл)оцтова кислота



30 До розчину етил-2-(5-(1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамідо)-1Н-індол-2-іл)ацетату (0,010 г, 0,025 ммоль) у THF (0,3 мл) додавали LiOH·H₂O (0,002 г, 0,05 ммоль) і воду (0,15 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. У реакційну суміш додавали дихлорметан (3 мл), і промивали органічний шар 1Н HCl (2×1,5 мл) і водою (2×1,5 мл). Органічний шар сушили над Na₂SO₄ і фільтрували. Фільтрат упарювали в умовах зниженого тиску з одержанням 2-(5-(1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамідо)-1Н-індол-2-іл)оцтової кислоти. ¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,53 (с, 1Н), 10,90 (с, 1Н), 8,42 (с, 1Н), 7,57 (с, 1Н), 7,17 (д, J=8,6 Гц, 1Н), 7,05-6,90 (м, 4Н), 6,17 (с, 1Н), 6,02 (с, 2Н), 3,69 (с, 2Н), 1,41-1,39 (м, 2Н), 1,04-1,02 (м, 2Н).

35 Приклад 88: 5-(1-(Бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамідо)-2-трет-бутил-1Н-індол-7-карбонова кислота

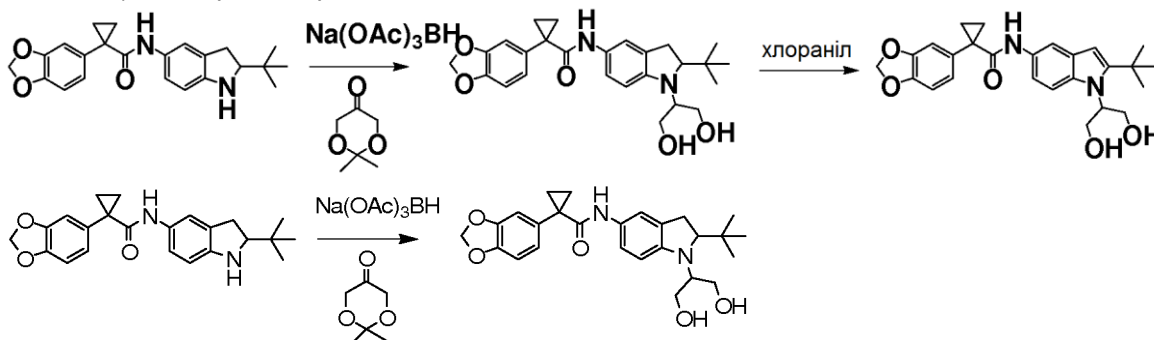


40 Метил-5-(1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамідо)-2-трет-бутил-1Н-індол-7-карбоксилат (30 мг, 0,069 ммоль) розчиняли в суміші 1,4-діоксану (1,5 мл) і води (2 мл), що містить магнітну мішалку і гідроксид літію (30 мг, 0,71 ммоль). Одержаний розчин перемішували при 70 °С протягом 45 хвилин. Потім неочищений продукт підкисляли додаванням 2,6М соляної

кислоти і тричі екстрагували еквівалентним об'ємом дихлорметану. Дихлорметанові екстракти об'єднували, сушили над сульфатом натрію, фільтрували й упарювали досуха. Залишок розчиняли в мінімальній кількості N, N-диметилформаміду, а потім очищали по методу препаративної ВЕРХ із використанням градієнта 0-99 % ацетонітрилу у воді, що містить 0,05 %

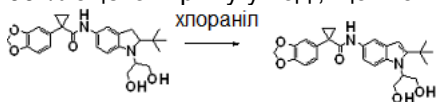
трифтороцтової кислоти, з одержанням 5-(1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамідо)-2-трет-бутил-1H-індол-7-карбонової кислоти. МС (ІЕР): m/z розраховано 434,2, виявлено 435,5. Час утримання 1,85 хвилини. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,05 (с, 1H), 9,96 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,89 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,74 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,02 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,96-6,88 (м, 2H), 6,22 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,02 (с, 2H), 1,43-1,40 (м, 2H), 1,37 (с, 9H), 1,06-1,02 (м, 2H).

Приклад 89: 1-(Бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-трет-бутил-1-(1,3-дигідроксипропан-2-іл)-1H-індол-5-іл)циклопропанкарбоксамід



1-(Бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-трет-бутил-1-(1,3-дигідроксипропан-2-іл)індолін-5-іл)циклопропанкарбоксамід

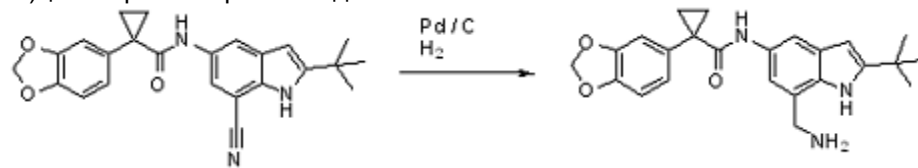
1-(Бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-трет-бутиліндолін-5-іл)циклопропанкарбоксамід (50 мг, 0,13 ммоль) розчиняли в дихлоретані (0,20 мл) і 2,2-диметил-1,3-діоксан-5-оні (0,20 мл). Додавали трифтороцтову кислоту (0,039 мл), і залишали одержаний розчин перемішуватися протягом 20 хвилин. Додавали триацетоксиборгідрид натрію (55 мг, 0,26 ммоль), і перемішували реакційну суміш протягом 30 хвилин. Неочищену реакційну суміш потім упарювали досуха, розчиняли в N, N-диметилформаміді й очищали по методу препаративної ВЕРХ із використанням градієнта 0-99 % ацетонітрилу у воді, що містить 0,05 % трифтороцтової кислоти.



1-(Бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-трет-бутил-1-(1,3-дигідроксипропан-2-іл)-1H-індол-5-іл)циклопропанкарбоксамід

1-(Бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-трет-бутил-1-(1,3-дигідроксипропан-2-іл)індолін-5-іл)циклопропанкарбоксамід (40,3 мг, 0,0711 ммоль у вигляді солі трифтороцтової кислоти) розчиняли в толуолі (1 мл). До одержаного розчину додавали 2,3,5,6-тетрахлорциклогекса-2,5-дієн-1,4-діон (35 мг, 0,14 ммоль). Одержану суспензію нагрівали при 100 °C на масляній бані протягом 10 хвилин. Потім неочищений продукт упарювали досуха, розчиняли в 1 мл N, N-диметилформаміду й очищали по методу препаративної ВЕРХ із використанням градієнта 0-99 % ацетонітрилу у воді, що містить 0,05 % трифтороцтової кислоти, з одержанням 1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-трет-бутил-1-(1,3-дигідроксипропан-2-іл)-1H-індол-5-іл)циклопропанкарбоксаміду. МС (ІЕР): m/z розраховано 450,2, виявлено 451,5 (M+1)⁺. Час утримання 1,59 хвилини.

Приклад 90: N-(7-(амінометил)-2-трет-бутил-1H-індол-5-іл)-1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамід

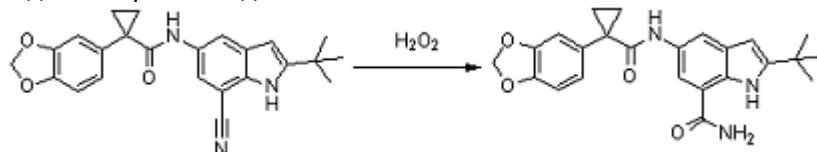


N-(7-(амінометил)-2-трет-бутил-1H-індол-5-іл)-1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамід

1-(Бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-трет-бутил-7-ціано-1H-індол-5-іл)циклопропанкарбоксамід (375 мг, 0,934 ммоль) розчиняли в 35 мл етилацетату. Розчин рециркулював при постійному потоці в реакторі для гідрування, що містить 10 % паладійоване вугілля, при 100 °C і 100 бар

водню протягом 8 год. Потім неочищений продукт упарювали досуха й очищали на 12 г силікагелю з використанням градієнта 0-100 % етилацетату (що містить 0,5 % триетиламіну) у гексанах з одержанням N-(7-(амінометил)-2-трет-бутил-1H-індол-5-іл)-1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксаміду (121 мг, 32 %). МС (ІЕР): m/z розраховано 405,2, виявлено 406,5 (M+1)⁺. Час утримання 1,48 хвилини.

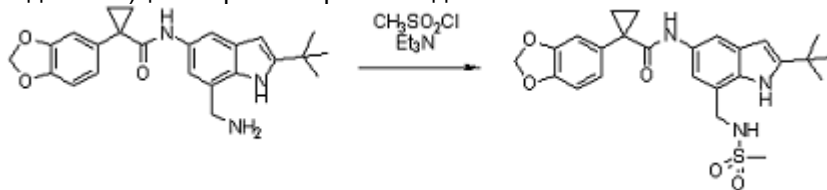
Приклад 91: 5-(1-(Бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамідо)-2-трет-бутил-1H-індол-7-карбоксамід



5-(1-(Бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамідо)-2-трет-бутил-1H-індол-7-карбоксамід

1-(Бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-трет-бутил-7-ціано-1H-індол-5-іл)циклопропанкарбоксамід (45 мг, 0,11 ммоль) суспендували в суміші метанолу (1,8 мл), 30 % водного перекису водню (0,14 мл, 4,4 ммоль) і 10 % водного гідроксиду натрію (0,150 мл). Одержану суспензію перемішували протягом 72 год. при кімнатній температурі. Потім перекис водню гасили сульфідом натрію. Реакційну суміш розбавляли 0,5 мл N, N-диметилформаміду, фільтрували й очищали по методу препаративної ВЕРХ із використанням градієнта 0-99 % ацетонітрилу у воді, що містить 0,05 % трифтороцтової кислоти, з одержанням 5-(1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамідо)-2-трет-бутил-1H-індол-7-карбоксаміду. МС (ІЕР): m/z розраховано 419,2, виявлено 420,3 (M+1)⁺. Час утримання 1,74 хвилини.

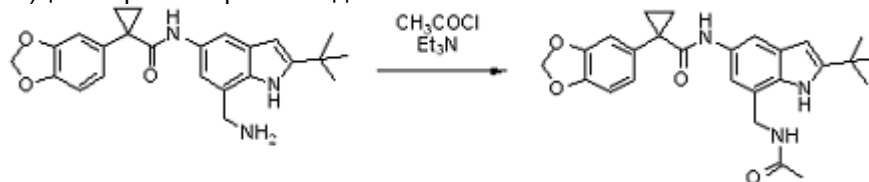
Приклад 92: 1-(Бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-трет-бутил-7-(метилсульфоніламідометил)-1H-індол-5-іл)циклопропанкарбоксамід



1-(Бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-трет-бутил-7-(метилсульфоніламідометил)-1H-індол-5-іл)циклопропанкарбоксамід

N-(7-(амінометил)-2-трет-бутил-1H-індол-5-іл)-1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамід (20 мг, 0,049 ммоль) розчиняли в DMF (0,5 мл), що містить триетиламін (20,6 мкл, 0,147 ммоль) і магнітну мішалку. Потім у реакційну суміш додавали метансульфонілхлорид (4,2 мкл, 0,054 ммоль). Реакційну суміш залишали перемішуватися протягом 12 год. при кімнатній температурі. Неочищений продукт очищали по методу препаративної ВЕРХ із використанням градієнта 0-99 % ацетонітрилу у воді, що містить 0,05 % трифтороцтової кислоти, з одержанням 1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-трет-бутил-7-(метилсульфоніламідометил)-1H-індол-5-іл)циклопропанкарбоксаміду. МС (ІЕР): m/z розраховано 483,2, виявлено 484,3 (M+1)⁺. Час утримання 1,84 хвилини.

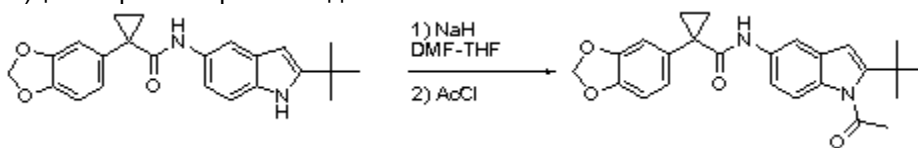
Приклад 93: N-(7-(ацетамідометил)-2-трет-бутил-1H-індол-5-іл)-1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамід



N-(7-(амінометил)-2-трет-бутил-1H-індол-5-іл)-1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамід (20 мг, 0,049 ммоль) розчиняли в DMF (0,5 мл), що містить триетиламін (20,6 мкл, 0,147 ммоль) і магнітну мішалку. Потім у реакційну суміш додавали ацетилхлорид (4,2 мкл, 0,054 ммоль). Реакційну суміш залишали перемішуватися протягом 16 год. при кімнатній температурі. Неочищений продукт очищали по методу препаративної ВЕРХ із використанням градієнта 0-99 % ацетонітрилу у воді, що містить 0,05 % трифтороцтової кислоти, з одержанням N-(7-(ацетамідометил)-2-трет-бутил-1H-індол-5-іл)-1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксаміду. МС (ІЕР): m/z розраховано 447,2, виявлено 448,3 (M+1)⁺. Час утримання 1,76 хвилини.

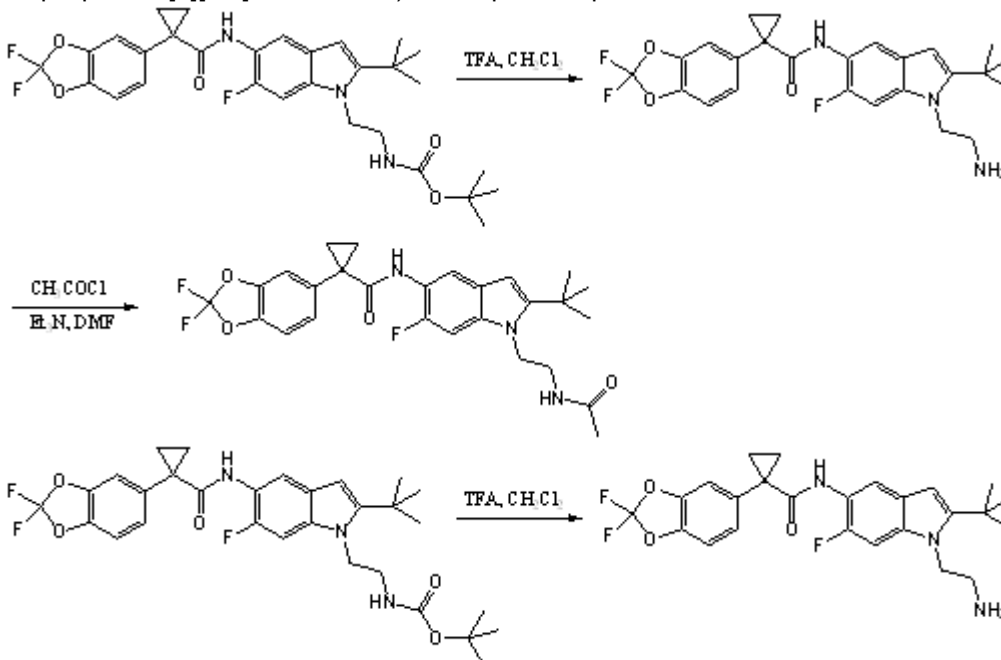
Приклад 94: N-(1-ацетил-2-трет-бутил-1H-індол-5-іл)-1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамід

1) NaH
DMF-THF
2) AcCl



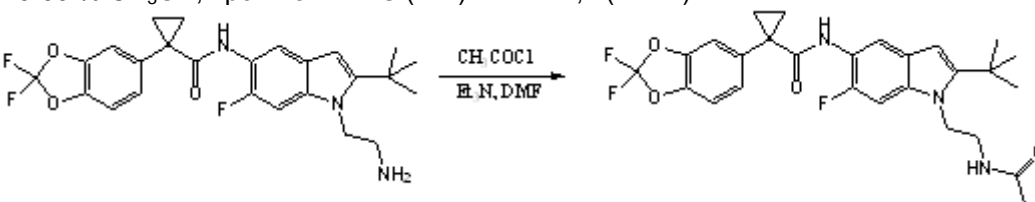
До розчину 1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-трет-бутил-1H-індол-5-іл)циклопропанкарбоксаміду (120 мг, 0,31 ммоль) у безводних DMF/THF (3,3 мл, 1/9) при кімнатній температурі додавали NaH (60 % у мінеральному маслі, 49 мг, 1,2 ммоль). Після 30 хв. в атмосфері N_2 суспензію охолоджували до $-15^{\circ}C$ і по краплях додавали розчин ацетилхлориду (1,1 екв.) у DMF (0,5 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хв. при $-15^{\circ}C$, а потім протягом 6 год. при кімнатній температурі. При $0^{\circ}C$ додавали воду (0,5 мл), розчинник видаляли, залишок розбавляли MeOH, фільтрували й очищали по методу препаративної ВЕРХ з одержанням N-(1-ацетил-2-трет-бутил-1H-індол-5-іл)-1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксаміду. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,9 (с, 1H), 7,74 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,54 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,28 (дд, $J_1=2,1$ Гц, $J_2=9,0$ Гц, 1H), 7,01 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 6,93 (дд, $J_1=1,7$ Гц, $J_2=8,0$ Гц, 1H), 6,89 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,54 (ушир.с, 1H), 6,02 (с, 2H), 2,80 (с, 3H), 1,42-1,40 (м, 11H), 1,06-1,05 (м, 2H). МС (ІЕР): m/e 419,3 ($M+H^+$).

Приклад 95: N-(1-(2-ацетамідоетил)-2-трет-бутил-6-фтор-1H-індол-5-іл)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамід



N-(1-(2-аміноетил)-2-трет-бутил-6-фтор-1H-індол-5-іл)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамід

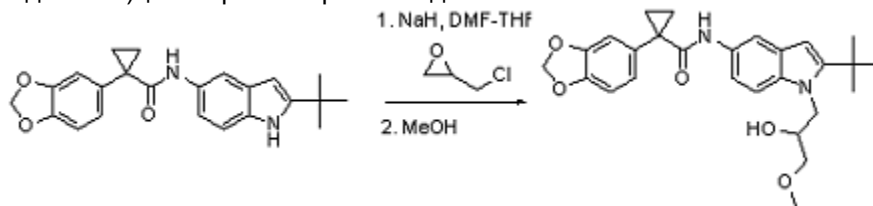
До розчину трет-бутил-2-(2-трет-бутил-5-(1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамідо)-6-фтор-1H-індол-1-іл)етилкарбамату (620 мг, 1,08 ммоль) у CH_2Cl_2 (8 мл) додавали TFA (2 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 год., після чого нейтралізували твердим $NaHCO_3$. Розчин розподіляли між H_2O і CH_2Cl_2 . Органічний шар сушили над $MgSO_4$, фільтрували і концентрували з одержанням продукту у вигляді кремової твердої речовини (365 мг, 71 %). 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,38 (с, 1H), 7,87 (ушир.с, 3H, NH_3^+), 7,52 (с, 1H), 7,45-7,38 (м, 3H), 7,32 (дд, $J=8,3$, 1,5 Гц, 1H), 6,21 (с, 1H), 4,46 (м, 2H), 3,02 (м, 2H), 1,46 (м, 2H), 1,41 (с, 9H), 1,14 (м, 2H). Час утримання по ВЕРХ 1,66 хв., 10-99 % CH_3CN , прогін 3 хв. МС (ІЕР): m/z 474,4 ($M+H^+$).



N-(1-(2-ацетамідоетил)-2-трет-бутил-6-фтор-1H-індол-5-іл)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамід

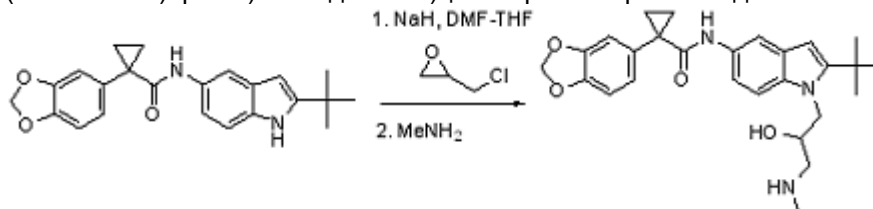
До розчину N-(1-(2-аміноетил)-2-трет-бутил-6-фтор-1H-індол-5-іл)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксаміду (47 мг, 0,10 ммоль) і Et₃N (28 мкл, 0,20 ммоль) у DMF (1 мл) додавали ацетилхлорид (7,1 мкл, 0,10 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., після чого фільтрували й очищали по методу ВЕРХ з оберненою фазою (10-99 % CH₃CN/H₂O) з одержанням N-(1-(2-ацетамідоетил)-2-трет-бутил-6-фтор-1H-індол-5-іл)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксаміду. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,35 (с, 1H), 8,15 (т, J=5,9 Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,43-7,31 (м, 4H), 6,17 (с, 1H), 4,22 (м, 2H), 3,30 (м, 2H), 1,85 (с, 3H), 1,47 (м, 2H), 1,41 (с, 9H), 1,13 (м, 2H). Час утримання по ВЕРХ 2,06 хв., 10-99 % CH₃CN, прогін 3 хв. МС (ІЕР): m/z 516,4 (M+H⁺).

Приклад 96: 1-(Бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-трет-бутил-1-(2-гідрокси-3-метоксипропіл)-1H-індол-5-іл)циклопропанкарбоксамід



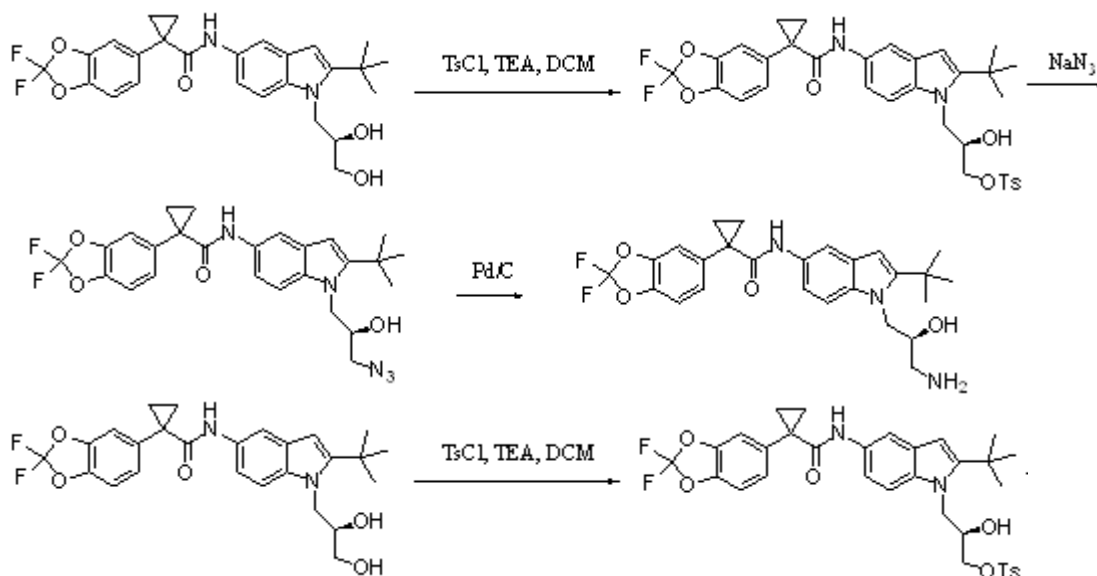
1-(Бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-трет-бутил-1H-індол-5-іл)циклопропанкарбоксамід (320 мг, 0,84 ммоль) розчиняли в суміші безводного DMF (0,5 мл) і безводного THF (5 мл) в атмосфері N₂. При кімнатній температурі додавали NaH (60 % у мінеральному маслі, 120 мг, 3,0 ммоль). Після 30 хв. перемішування реакційну суміш охолоджували до -15°C, після чого по краплях додавали розчин епіхлоргідрину (79 мкл, 1,0 ммоль) у безводному DMF (1 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 15 хв. при -15°C, а потім протягом 8 год. при кімнатній температурі. Додавали MeOH (1 мл), і нагрівали суміш протягом 10 хв. при 105°C у мікрохвильовій печі. Суміш охолоджували, фільтрували й очищали по методу препаративної ВЕРХ з одержанням 1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-трет-бутил-1-(2-гідрокси-3-метоксипропіл)-1H-індол-5-іл)циклопропанкарбоксаміду. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,44 (с, 1H), 7,59 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,03 (дд, J=8,7, 1,9 Гц, 2H), 6,95 (дд, J=8,0, 1,7 Гц, 1H), 6,90 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,16 (с, 1H), 6,03 (с, 2H), 4,33 (дд, J=15,0, 4,0 Гц, 1H), 4,19 (дд, J=15,0, 8,1 Гц, 1H), 4,02 (ддд, J=8,7, 4,8 Гц, 1H), 3,41-3,32 (м, 2H), 3,30 (с, 3H), 1,41 (с, 9H), 1,41-1,38 (м, 2H), 1,03 (дд, J=6,7, 4,0 Гц, 2H). МС (ІЕР): m/e 465,0 (M+H⁺).

Приклад 97: 1-(Бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-трет-бутил-1-(2-гідрокси-3-(метиламіно)пропіл)-1H-індол-5-іл)циклопропанкарбоксамід



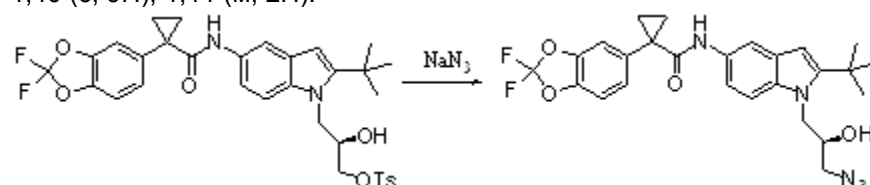
1-(Бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-трет-бутил-1H-індол-5-іл)циклопропанкарбоксамід (320 мг, 0,84 ммоль) розчиняли в суміші безводного DMF (0,5 мл) і безводного THF (5 мл) в атмосфері N₂. При кімнатній температурі додавали NaH (60 % у мінеральному маслі, 120 мг, 3,0 ммоль). Після 30 хв. перемішування реакційну суміш охолоджували до -15°C, після чого по краплях додавали розчин епіхлоргідрину (79 мкл, 1,0 ммоль) у безводному DMF (1 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 15 хв. при -15°C, а потім 8 год. при кімнатній температурі. Додавали MeNH₂ (2,0М у MeOH, 1,0 мл), і нагрівали суміш протягом 10 хв. при 105°C у мікрохвильовій печі. Суміш охолоджували, фільтрували й очищали по методу препаративної ВЕРХ з одержанням 1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-трет-бутил-1-(2-гідрокси-3-(метиламіно)пропіл)-1H-індол-5-іл)циклопропанкарбоксаміду. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,50 (с, 1H), 7,60-7,59 (м, 1H), 7,35 (дд, J=14,3, 8,9 Гц, 1H), 7,10 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,94 (дд, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 6,91 (д, J=7,9 Гц, 1H), 6,20 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,03 (с, 2H), 2,82 (д, J=4,7 Гц, 1H), 2,72 (д, J=4,7 Гц, 1H), 2,55 (дд, J=5,2, 5,2 Гц, 1H), 2,50 (с, 3H), 1,43 (с, 9H), 1,39 (дд, J=6,4, 3,7 Гц, 2H), 1,04 (дд, J=6,5, 3,9 Гц, 2H). МС (ІЕР): m/e 464,0 (M+H⁺).

Приклад 98: (S)-N-(1-(3-аміно-2-гідроксипропіл)-2-трет-бутил-1H-індол-5-іл)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамід



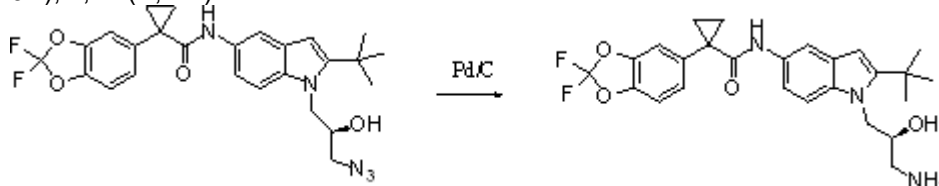
(R)-3-(2-трет-бутил-5-(1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамідо)-1H-індол-1-іл)-2-гідроксипропіл-4-метилбензолсульфонат

- 5 До перемішаного розчину (R)-N-(2-трет-бутил-1-(2,3-дигідроксипропіл)-1H-індол-5-іл)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксаміду (3,0 г, 6,1 ммоль) у дихлорметані (20 мл) додавали триетиламін (2 мл) і пара-толуолсульфонілхлорид (1,3 г, 7,0 ммоль). Через 18 годин реакційну суміш розподіляли між 10 мл води і 10 мл етилацетату. Органічний шар сушили над сульфатом магнію, фільтрували й упарювали. Залишок очищали по методу колонкової хроматографії на силікагелі (0-60 % етилацетат/гексан) з одержанням (R)-3-(2-трет-бутил-5-(1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамідо)-1H-індол-1-іл)-2-гідроксипропіл-4-метилбензолсульфонату (3,21 г, 86 %). РХ/МС (M+1)=641,2. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,77 (д, 2H, J=16 Гц), 7,55 (д, 1H, J=2 Гц), 7,35 (д, 2H, J=16 Гц), 7,31 (м, 3H), 6,96 (с, 1H), 6,94 (дд, 1H, J=2,8 Гц), 6,22 (с, 1H), 4,33 (м, 1H), 4,31 (дд, 1H, J=6,15 Гц), 4,28 (дд, 1H, J=11,15 Гц), 4,18 (м, 1H), 3,40 (дд, 1H, J=3,6 Гц), 3,36 (дд, 1H, J=3,6 Гц), 2,46 (с, 3H), 2,40 (ушир.с, 1H), 1,74 (м, 2H), 1,40 (с, 9H), 1,11 (м, 2H).



(R)-N-(1-(3-азидо-2-гідроксипропіл)-2-трет-бутил-1H-індол-5-іл)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамід

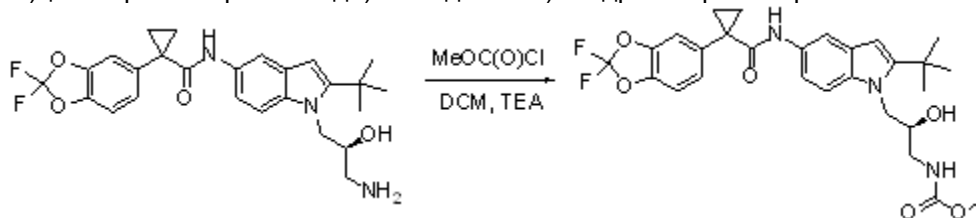
- 20 До перемішаного розчину (R)-3-(2-трет-бутил-5-(1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамідо)-1H-індол-1-іл)-2-гідроксипропіл-4-метилбензолсульфонату (3,2 г, 5,0 ммоль) у DMF (6 мл) додавали азид натрію (2,0 г, 30 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 80 °C протягом 2 год. Суміш розподіляли між 20 мл етилацетату і 20 мл води. Шари розділяли, і упарювали органічний шар. Залишок очищали по методу колонкової хроматографії (0-85 % етилацетат/гексан) з одержанням (R)-N-(1-(3-азидо-2-гідроксипропіл)-2-трет-бутил-1H-індол-5-іл)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксаміду (2,48 г). РХ/МС (M+1)=512,5. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,55 (д, 1H, J=2 Гц), 7,31 (м, 3H), 6,96 (с, 1H), 6,94 (дд, 1H, J=2,8 Гц), 6,22 (с, 1H), 4,33 (м, 1H), 4,31 (дд, 1H, J=6,15 Гц), 4,28 (дд, 1H, J=11,15 Гц), 4,18 (м, 1H), 3,40 (дд, 1H, J=3,6 Гц), 3,36 (дд, 1H, J=3,6 Гц), 2,40 (ушир.с, 1H), 1,74 (м, 2H), 1,40 (с, 9H), 1,11 (м, 2H).



(S)-N-(1-(3-аміно-2-гідроксипропіл)-2-трет-бутил-1H-індол-5-іл)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамід

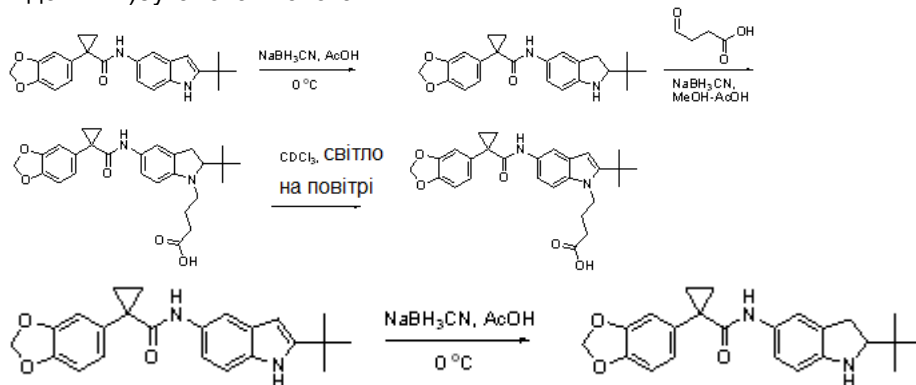
До перемішаного розчину (R)-N-(1-(3-азидо-2-гідроксипропіл)-2-трет-бутил-1H-індол-5-іл)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксаміду (2,4 г, 4,0 ммоль) у MeOH (25 мл) додавали 5 % Pd/C (2,4 г) в атмосфері водню в балоні. Через 18 год. реакційну суміш фільтрували через целіт і промивали 300 мл етилацетату. Органічний шар промивали 1н HCl і упарювали з одержанням (S)-N-(1-(3-аміно-2-гідроксипропіл)-2-трет-бутил-1H-індол-5-іл)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксаміду (1,37 г). MS (M+1)=486,5.

Приклад 99: (S)-метил-3-(2-трет-бутил-5-(1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамідо)-1H-індол-1-іл)-2-гідроксипропілкарбамат

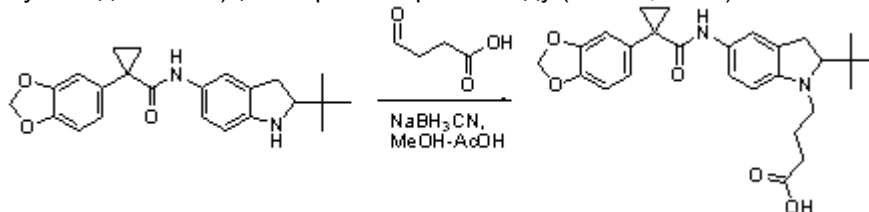


До перемішаного розчину (R)-N-(1-(3-аміно-2-гідроксипропіл)-2-трет-бутил-1H-індол-5-іл)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксаміду (0,10 г, 0,20 ммоль) у метанолі (1 мл) додавали 2 краплі триетиламіну і метилхлороформілхлорид (0,020 мл, 0,25 ммоль). Через 30 хв. реакційну суміш фільтрували й очищали по методу ВЕРХ з оберненою фазою з одержанням (S)-метил-3-(2-трет-бутил-5-(1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамідо)-1H-індол-1-іл)-2-гідроксипропілкарбамату. Час утримання при 3 хв. пробігу 1,40 хв. РХ/МС (M+1)=544,3. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,52 (д, 1H, J=2 Гц), 7,30 (дд, 1H, J=2,8 Гц), 7,28(м, 1H), 7,22 (д, 1H, J=8 Гц), 7,14 (д, 1H, J=8 Гц), 7,04 (ушир.с, 1H), 6,97 (дд, 1H, J=2,8 Гц), 6,24 (с, 1H), 5,19 (1H, ушир.с), 4,31 (дд, 1H, J=6,15 Гц), 4,28 (дд, 1H, J=11,15 Гц), 4,18 (м, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,40 (дд, 1H, J=3,6 Гц), 3,36 (дд, 1H, J=3,6 Гц), 3,26 (м, 1H), 1,74 (м, 2H), 1,40 (с, 9H), 1,11 (м, 2H).

Приклад 100: 4-(5-(1-(Бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамідо)-2-трет-бутил-1H-індол-1-іл)бутанова кислота



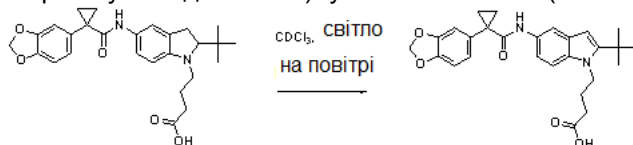
1-(Бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-трет-бутиліндолін-5-іл)циклопропанкарбоксамід
До розчину 1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-трет-бутил-1H-індол-5-іл)циклопропанкарбоксаміду (851 мг, 2,26 ммоль) в оцтовій кислоті (60 мл) при 0°C додавали NaBH₃CN (309 мг, 4,91 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 5 хв. при кімнатній температурі, після чого вихідні речовини не виявлялися по методу РХ/МС. Розчинник випарювали в умовах зниженого тиску, і очищали залишок по методу колонкової хроматографії на силікагелі (5-40 % етилацетат/гексани) з одержанням 1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-трет-бутиліндолін-5-іл)циклопропанкарбоксаміду (760 мг, 89 %).



4-(5-(1-(Бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамідо)-2-трет-бутиліндолін-1-іл)бутанова кислота

До розчину 1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-трет-бутиліндолін-5-іл)циклопропанкарбоксаміду (350 мг, 0,93 ммоль, 1 екв.) у безводному метанолі (6,5 мл) і AcOH (65 мкл) додавали 4-оксобутанову кислоту (15 % у воді, 710 мг, 1,0 ммоль) при кімнатній

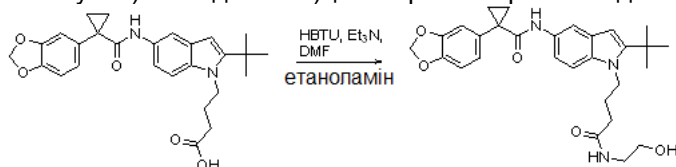
температурі. Після 20 хв. перемішування однією порцією додавали NaBH_3CN (130 мг, 2,0 ммоль), і реакційну суміш перемішували ще протягом 4 год. при кімнатній температурі. Реакційну суміш гасили додаванням AcOH (0,5 мл) при 0 °С, і розчинник видаляли в умовах зниженого тиску. Залишок очищали по методу колонкової хроматографії на силікагелі (5-75 % етилацетат/гексани) з одержанням 4-(5-(1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамідо)-2-трет-бутиліндолін-1-іл)бутанової кислоти (130 мг, 30 %).



4-(5-(1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамідо)-2-трет-бутил-1H-індол-1-іл)бутанова кислота

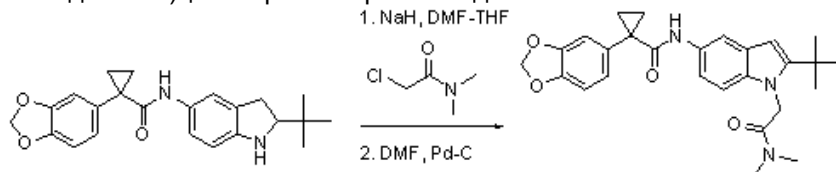
4-(5-(1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамідо)-2-трет-бутиліндолін-1-іл)бутанову кислоту (130 мг, 0,28 ммоль) поглинали сумішшю ацетонітрил/ H_2O /TFA. Розчинник видаляли в умовах зниженого тиску, і розчиняли одержаний залишок у CDCl_3 . Після короткого опромінення денним світлом (5-10 хв.) розчин ставав пурпурним. Суміш перемішували на повітрі при кімнатній температурі до повного зникнення вихідної речовини (8 год.). Видаляли розчинник в умовах зниженого тиску, і очищали залишок по методу ВЕРХ з оберненою фазою з одержанням 4-(5-(1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамідо)-2-трет-бутил-1H-індол-1-іл)бутанової кислоти. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,52 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,18 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,16 (с, 1H), 7,03 (дд, $J=9,4$, 1,9 Гц, 1H), 7,00-6,98 (м, 2H), 6,85 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 6,16 (с, 1H), 6,02 (с, 2H), 4,29-4,24 (м, 2H), 2,48 (дд, $J=6,9$, 6,9 Гц, 2H), 2,12-2,04 (м, 2H), 1,69 (дд, $J=6,8$, 3,7 Гц, 2H), 1,43 (с, 9H), 1,09 (дд, $J=6,8$, 3,7 Гц, 2H). МС (ІЕР): m/e 463,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 101: 1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-трет-бутил-1-(4-(2-гідроксietiламіно)-4-оксобутил)-1H-індол-5-іл)циклопропанкарбоксамід



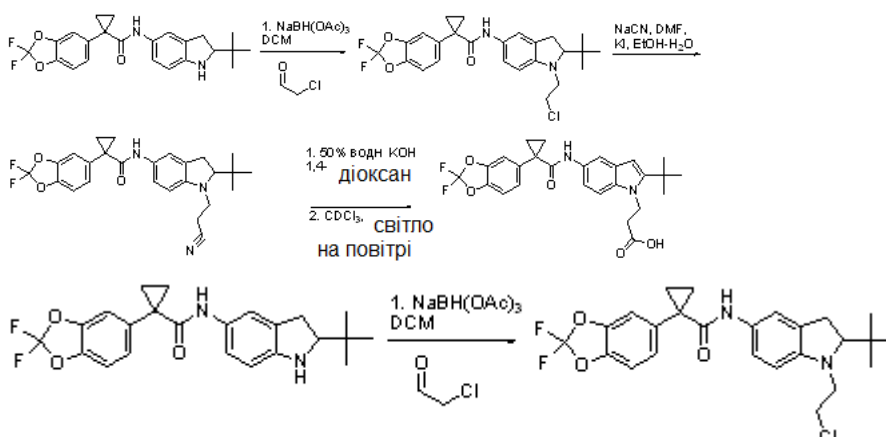
До розчину 4-(5-(1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамідо)-2-трет-бутил-1H-індол-1-іл)бутанової кислоти (10 мг) у безводному DMF (0,25 мл) послідовно додавали Et_3N (9,5 мл, 0,069 ммоль) і HBTU (8,2 мг, 0,022 ммоль). Після перемішування протягом 10 хв. при 60°C додавали етаноламін (1,3 мкл, 0,022 ммоль), і перемішували суміш ще протягом 4 год. при 60°C. 1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-трет-бутил-1-(4-(2-гідроксietiламіно)-4-оксобутил)-1H-індол-5-іл)циклопропанкарбоксамід (5,8 мг, 64 %) одержували після очищення по методу препаративної ВЕРХ. МС (ІЕР): m/e 506,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 102: 1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-трет-бутил-1-(2-(диметиламіно)-2-оксоетил)-1H-індол-5-іл)циклопропанкарбоксамід



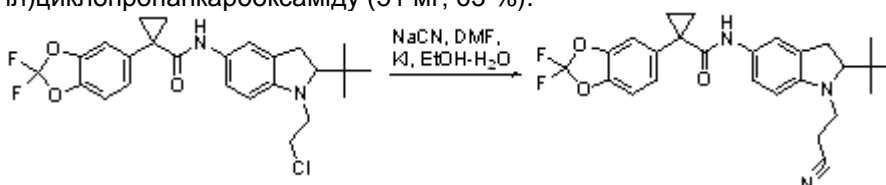
До розчину 1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-трет-бутиліндолін-5-іл)циклопропанкарбоксаміду (62 мг, 0,16 ммоль) у безводному DMF (0,11 мл) і THF (1 мл) при кімнатній температурі в атмосфері N_2 додавали NaH (60 % у мінеральному маслі, 21 мг, 0,51 ммоль). Після 30 хв. перемішування реакційну суміш охолоджували до 0°C і додавали 2-хлор-N,N-диметилацетамід (11 мл, 0,14 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 5 хв. при 0°C, а потім протягом 10 год. при кімнатній температурі. Суміш очищали по методу препаративної ВЕРХ, і розчиняли одержану тверду речовину в DMF (0,6 мл) у присутності Pd-C (10 мг). Суміш перемішували на повітрі протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрували й очищали по методу препаративної ВЕРХ з одержанням 1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-трет-бутил-1-(2-(диметиламіно)-2-оксоетил)-1H-індол-5-іл)циклопропанкарбоксаміду. МС (ІЕР): m/e 462,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 103: 3-(2-трет-бутил-5-(1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамідо)-1H-індол-1-іл)пропанова кислота



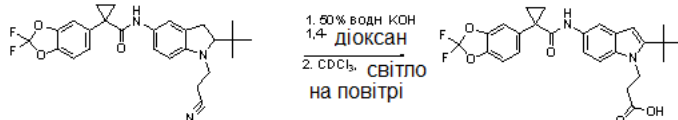
N-(2-tert-бутил-1-(2-хлоретил)індолін-5-іл)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]-діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамід

- 5 До розчину N-(2-tert-бутил-1-(2-ціаноетил)індолін-5-іл)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксаміду (71 мг, 0,17 ммоль) у безводному дихлорметані (1 мл) при кімнатній температурі в атмосфері N_2 додавали хлорацетальдегід (53 мкл, 0,41 ммоль). Після 20 хв. перемішування двома порціями додавали $NaBH(OAc)_3$ (90 мг, 0,42 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Продукт очищали по методу колонкової хроматографії на силікагелі (2-15 % етилацетат/гексани) з одержанням N-(2-tert-бутил-1-(2-хлоретил)індолін-5-іл)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксаміду (51 мг, 63 %).



15 N-(2-tert-бутил-1-(2-ціаноетил)індолін-5-іл)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]-діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамід

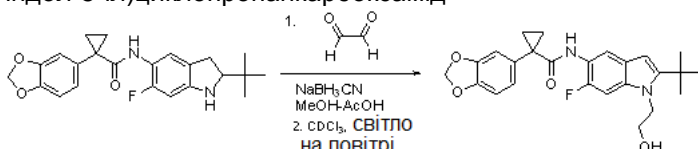
- 15 N-(2-tert-бутил-1-(2-хлоретил)індолін-5-іл)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]-діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамід (51 мг), NaCN (16 мг, 0,32 ммоль) і KI (кат.) у EtOH (0,6 мл) і воді (0,3 мл) об'єднували і нагрівали при 110 °C протягом 30 хв. у мікрохвильовій печі. Розчинник видаляли в умовах зниженого тиску, і очищали залишок по методу колонкової хроматографії на силікагелі (2-15 % етилацетат/гексани) з одержанням N-(2-tert-бутил-1-(2-ціаноетил)індолін-5-іл)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксаміду (24 мг, 48 %).



25 3-(2-Терт-бутил-5-(1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамідо)-1H-індол-1-іл)пропанова кислота

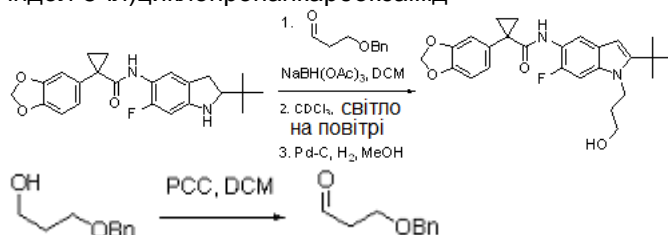
- 25 N-(2-tert-бутил-1-(2-ціаноетил)індолін-5-іл)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]-діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамід (24 мг, 0,050 ммоль) поглинали 50 % водн. KOH (0,5 мл) і 1,4-діоксаном (1 мл). Суміш нагрівали при 125°C протягом 2 год. Розчинник видаляли, і очищали залишок по методу препаративної ВЕРХ. Залишок розчиняли в $CDCl_3$ (1 мл), а потім коротко опромінювали денним світлом. Пурпурний розчин, що утворився, перемішували до повного зникнення вихідної речовини (1 год.). Розчинник видаляли в умовах зниженого тиску, і очищали залишок по методу препаративної ВЕРХ з одержанням 3-(2-tert-бутил-5-(1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамідо)-1H-індол-1-іл)пропанової кислоти. МС (ІЕР): m/e 485,0 ($M+H^+$).

- 35 Приклад 104: 1-(Бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-tert-бутил-6-фтор-1-(2-гідрокіетил)-1H-індол-5-іл)циклопропанкарбоксамід



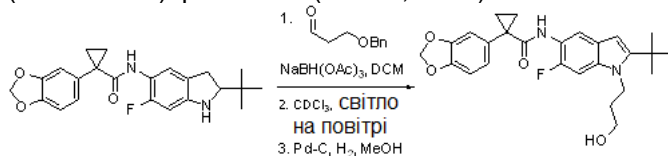
До розчину 1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-трет-бутил-6-фторіндолін-5-іл)циклопропанкарбоксаміду (340 мг, 0,86 ммоль) у безводному MeOH (5,7 мл), що містить 1 % оцтової кислоти, при кімнатній температурі в атмосфері N₂ додавали 40 % гліоксаль у воді (0,60 мл, 5,2 ммоль). Після 20 хв. перемішування однією порцією додавали NaBH₃CN (120 мг, 1,9 ммоль), і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли в умовах зниженого тиску, і очищали одержаний залишок по методу колонкової хроматографії на силікагелі (10-40 % етилацетат/гексани) з одержанням блідо-жовтого масла, яке обробляли 50/50 сумішшю CH₃CN/H₂O, що містить 0,05 % TFA і CDCl₃. Видаляли розчинник в умовах зниженого тиску, і очищали залишок по методу колонкової хроматографії на силікагелі (20-35 % етилацетат/гексани) з одержанням 1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-трет-бутил-6-фтор-1-(2-гідроксипропіл)-1H-індол-5-іл)циклопропанкарбоксаміду. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,02 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,30 (д, J=2,1 Гц, 1H), 6,93 (дд, J=1,6, 7,9 Гц, 1H), 6,90 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,90 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,78 (д, J=7,9 Гц, 1H), 6,08 (с, 1H), 5,92 (с, 2H), 4,21 (дд, J=6,9, 6,9 Гц, 2H), 3,68 (м, 2H), 2,28 (с, 1H), 1,60 (дд, J=3,7, 6,7 Гц, 2H), 1,35-1,32 (м, 9H), 1,04 (дд, J=3,7, 6,8 Гц, 2H). MS (IEP): m/e 439,0 (M+H⁺).

Приклад 105: 1-(Бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-трет-бутил-6-фтор-1-(3-гідроксипропіл)-1H-індол-5-іл)циклопропанкарбоксамід



3-(Бензилокси)пропаналь

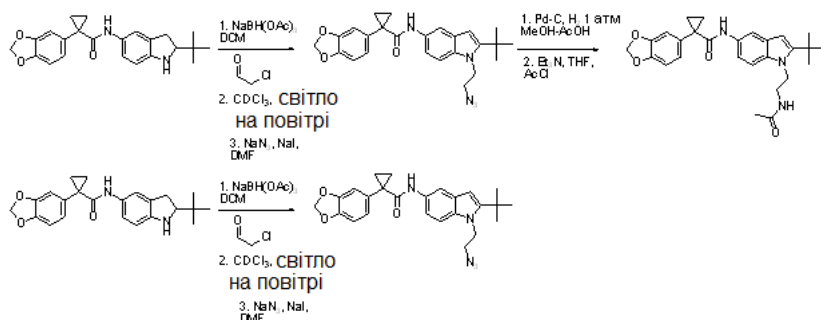
До суспензії PCC (606 мг, 2,82 ммоль) у безводному дихлорметані (8 мл) при кімнатній температурі в атмосфері N₂ додавали розчин 3-бензилокси-1-пропанолу (310 мг, 1,88 ммоль) у безводному дихлорметані. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, фільтрували через целіт і концентрували. Залишок очищали по методу колонкової хроматографії на силікагелі (1-10 % етилацетат/гексани) з одержанням 3-(бензилокси)пропаналю (243 мг, 79 %).



1-(Бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-трет-бутил-6-фтор-1-(3-гідроксипропіл)-1H-індол-5-іл)циклопропанкарбоксамід

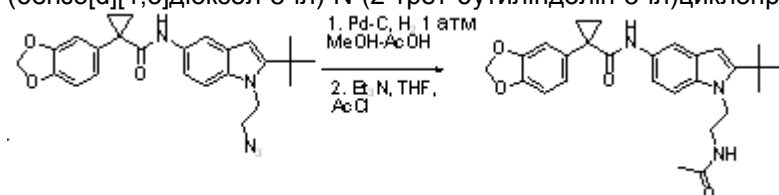
До розчину 1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-трет-бутил-6-фторіндолін-5-іл)циклопропанкарбоксаміду (160 мг, 0,50 ммоль) у безводному дихлорметані (3,4 мл) при кімнатній температурі додавали 3-(бензилокси)пропаналь (160 мг, 0,98 ммоль). Після 10 хв. перемішування однією порцією додавали NaBH(OAc)₃ (140 мг, 0,65 ммоль), і перемішували реакційну суміш протягом 4 год. при кімнатній температурі. Розчинник видаляли в умовах зниженого тиску і залишок поглинали 50/50 сумішшю CH₃CN/H₂O, що містить 0,05 % TFA. Суміш концентрували досуха, залишок розчиняли в CDCl₃ (5 мл) і коротко опромінювали денним світлом. Пурпурний розчин перемішували на повітрі при кімнатній температурі протягом 2 год. Розчинник видаляли в умовах зниженого тиску, і обробляли залишок Pd-C (10 мг) у MeOH (2 мл) в умовах 1 атм. H₂ протягом 2 год. Каталізатор фільтрували через целіт, і видаляли розчинник в умовах зниженого тиску. Залишок очищали по методу препаративної ТШХ (30 % етилацетат/гексани) з одержанням 1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-трет-бутил-6-фтор-1-(3-гідроксипропіл)-1H-індол-5-іл)циклопропанкарбоксаміду (18 мг, 8 % з 1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-трет-бутил-6-фторіндолін-5-іл)циклопропанкарбоксаміду). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,11 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,31 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,94 (дд, J=7,9, 1,7 Гц, 1H), 6,91 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,85 (д, J=11,7 Гц, 1H), 6,79 (д, J=7,9 Гц, 1H), 6,10 (с, 1H), 5,94 (с, 2H), 4,25-4,21 (м, 2H), 3,70 (дд, J=5,7, 5,7 Гц, 2H), 1,93-1,86 (м, 2H), 1,61 (дд, J=6,8, 3,7 Гц, 2H), 1,35 (с, 9H), 1,04 (дд, J=6,8, 3,7 Гц, 2H). MS (IEP): m/e 453,0 (M+H⁺).

Приклад 106: N-(1-(2-ацетамідоетил)-2-трет-бутил-1H-індол-5-іл)-1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамід



N-(1-(2-азидоетил)-2-трет-бутил-1H-індол-5-іл)-1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамід

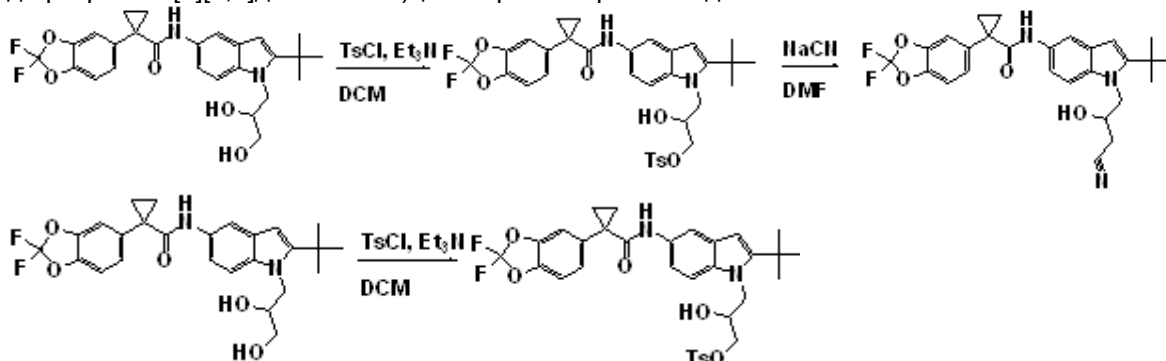
- 5 До розчину 1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-трет-бутиліндолін-5-іл)циклопропанкарбоксаміду (73 мг, 0,19 ммоль) у безводному дихлорметані (1,2 мл) при кімнатній температурі додавали хлорацетальдегід (60 мкл, 0,24 ммоль). Після 10 хв. перемішування однією порцією додавали $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (52 мг, 0,24 ммоль), і перемішували реакційну суміш ще протягом 30 хв. при кімнатній температурі. Розчинник видаляли в умовах зниженого тиску, і очищали залишок по методу препаративної ВЕРХ з одержанням індоліну, який окислявся до відповідного індолу при поглинанні CDCl_3 . Одержаний індол обробляли NaN_3 (58 мг, 0,89 ммоль) і NaI (кат.) у безводному DMF (0,8 мл) протягом 2 год. при 85°C. Реакційну суміш очищали по методу препаративної ВЕРХ з одержанням N-(1-(2-азидоетил)-2-трет-бутил-1H-індол-5-іл)-1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксаміду (15 мг, 18 % з 1-



N-(1-(2-ацетамідоетил)-2-трет-бутил-1H-індол-5-іл)-1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамід

- 20 Розчин N-(1-(2-азидоетил)-2-трет-бутил-1H-індол-5-іл)-1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксаміду (13 мг, 0,029 ммоль) у MeOH/AcOH (0,2 мл, 99/1) перемішували при кімнатній температурі в присутності Pd-C (2 мг) при 1 атм. H_2 протягом 2 год., фільтрували через целіт і концентрували в умовах зниженого тиску. Неочищений продукт обробляли AcCl (0,05 мл) і Et_3N (0,05 мл) у безводному THF (0,2 мл) при 0°C протягом 30 хв., а потім 1 год. при кімнатній температурі. Суміш очищали по методу препаративної ВЕРХ з одержанням N-(1-(2-ацетамідоетил)-2-трет-бутил-1H-індол-5-іл)-1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксаміду. МС (ІЕР): m/e 462,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

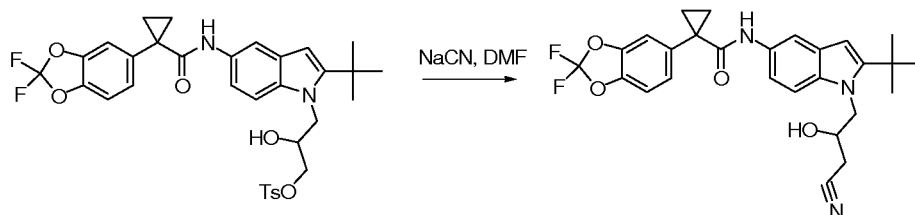
Приклад 107: N-(2-трет-бутил-1-(3-ціано-2-гідроксипропіл)-1H-індол-5-іл)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамід



- 30 3-(2-Трет-бутил-5-(1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамідо)-1H-індол-1-іл)-2-гідроксипропіл-4-метилбензолсульфонат

- 35 До розчину N-(2-трет-бутил-1-(2,3-дигідроксипропіл)-1H-індол-5-іл)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксаміду (172 мг, 0,35 ммоль) у безводному дихлорметані (1,4 мл) у присутності Et_3N (56 мкл, 0,40 ммоль) при 0°C додавали TsCl (71 мг, 0,37 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 2 год. при кімнатній температурі, після чого охолоджували до 0°C і додавали ще порцію TsCl (71 мг, 0,37 ммоль). Після перемішування

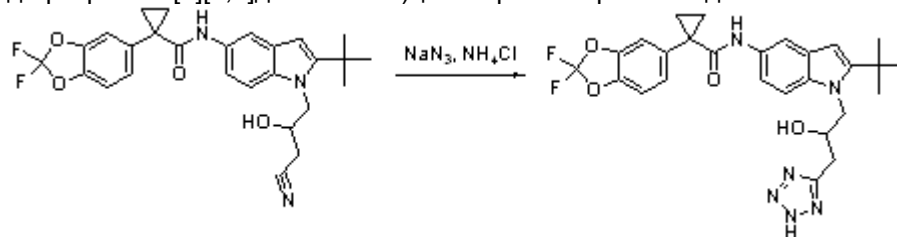
протягом 1 год. при кімнатній температурі суміш очищали по методу колонкової хроматографії на силікагелі (10-30 % етилацетат/гексани) з одержанням 3-(2-трет-бутил-5-(1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамідо)-1H-індол-1-іл)-2-гідроксипропіл-4-метилбензолсульфонату (146 мг, 64 %).



5 N-(2-трет-бутил-1-(3-ціано-2-гідроксипропіл)-1H-індол-5-іл)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамід

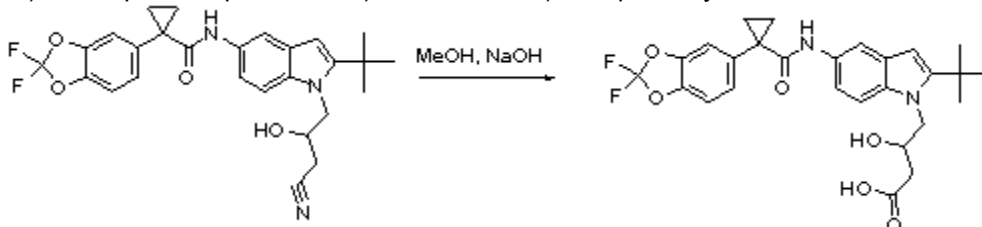
N-(2-трет-бутил-1-(3-ціано-2-гідроксипропіл)-1H-індол-5-іл)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамід (145 мг, 0,226 ммоль) обробляли подрібненим NaCN (34 мг, 0,69 ммоль) у безводному DMF (1,5 мл) при 85°C протягом 2 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури після чого розбавляли її дихлорметаном (10 мл) і водн. нас. NaHCO₃ (10 мл). Органічну фазу розділяли, і екстрагували водну фазу дихлорметаном (2×10 мл). Органічні фази об'єднували, промивали сольовим розчином, сушили сульфатом натрію, фільтрували, а потім концентрували. Залишок очищали по методу колонкової хроматографії на силікагелі (25-55 % етилацетат/гексани) з одержанням N-(2-трет-бутил-1-(3-ціано-2-гідроксипропіл)-1H-індол-5-іл)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксаміду (89 мг, 79 %). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,43 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,20-7,16 (м, 2H), 7,08 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,04 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,88 (дд, J=8,7, 2,0 Гц, 1H), 6,16 (с, 1H), 4,32-4,19 (м, 3H), 2,83 (с, 1H), 2,40 (дд, J=5,2, 5,2 Гц, 2H), 1,62 (дд, J=6,6, 3,6 Гц, 2H), 1,35 (с, 9H), 1,04 (дд, J=6,9, 3,9 Гц, 2H). МС (ІЕР): m/e 496,0 (M+H⁺).

20 Приклад 108: N-(2-трет-бутил-1-(2-гідрокси-3-(2H-тетразол-5-іл)пропіл)-1H-індол-5-іл)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамід



25 До розчину N-(2-трет-бутил-1-(3-ціано-2-гідроксипропіл)-1H-індол-5-іл)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксаміду (27 мг, 0,054 ммоль) у безводному DMF (1,2 мл) при кімнатній температурі послідовно додавали NH₄Cl (35 мг, 0,65 ммоль) і NaN₃ (43 мг, 0,65 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 4 год. при 110°C у мікрохвильовому реакторі, і на цій стадії близько 50 % вихідної речовини перетворювалося в бажаний продукт. Реакційну суміш очищали по методу препаративної ВЕРХ з одержанням N-(2-трет-бутил-1-(2-гідрокси-3-(2H-тетразол-5-іл)пропіл)-1H-індол-5-іл)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксаміду. МС (ІЕР): m/e 539,0 (M+H⁺).

30 Приклад 109: 4-(2-Трет-бутил-5-(1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамідо)-1H-індол-1-іл)-3-гідроксибутанова кислота

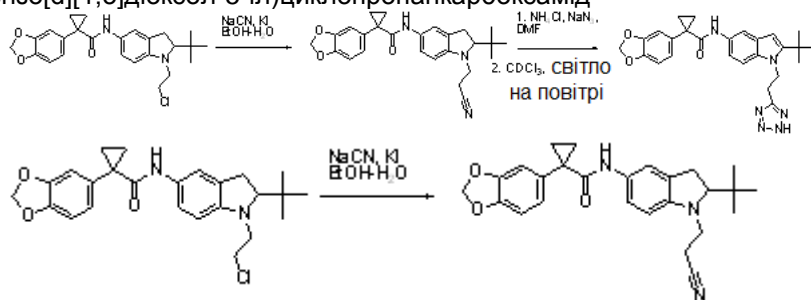


35 Розчин N-(2-трет-бутил-1-(3-ціано-2-гідроксипропіл)-1H-індол-5-іл)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксаміду (14 мг, 0,028 ммоль) у метанолі (0,8 мл) і 4М NaOH (0,8 мл) перемішували при 60°C протягом 4 год. Реакційну суміш нейтралізували додаванням 4М HCl і концентрували. Залишок очищали по методу препаративної ВЕРХ з одержанням 4-(2-трет-бутил-5-(1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамідо)-1H-індол-1-іл)-3-гідроксибутанової кислоти.

іл)циклопропанкарбоксамідо)-1H-індол-1-іл)-3-гідроксибутанової кислоти. МС (ІЕР): m/e 515,0 (M+H⁺).

Приклад 110: N-(1-(2-(2H-тетразол-5-іл)етил)-2-трет-бутил-1H-індол-5-іл)-1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамід

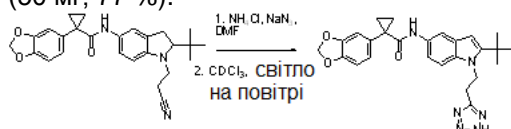
5



1-(Бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-трет-бутил-1-(2-ціаноетил)індолін-5-іл)циклопропанкарбоксамід

До розчину 1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-трет-бутил-1-(2-хлоретил)-індолін-5-іл)циклопропанкарбоксаміду (66 мг, 0,15 ммоль) у етанолі (0,8 мл) і воді (0,4 мл) при кімнатній температурі додавали NaCN (22 мг, 0,45 ммоль) і KI (кат.). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хв. при 110 °С у мікрохвильовому реакторі, після чого очищали по методу колонкової хроматографії на силікагелі (5-15 % етилацетат/гексани) з одержанням 1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-трет-бутил-1-(2-ціаноетил)індолін-5-іл)циклопропанкарбоксаміду (50 мг, 77 %).

15

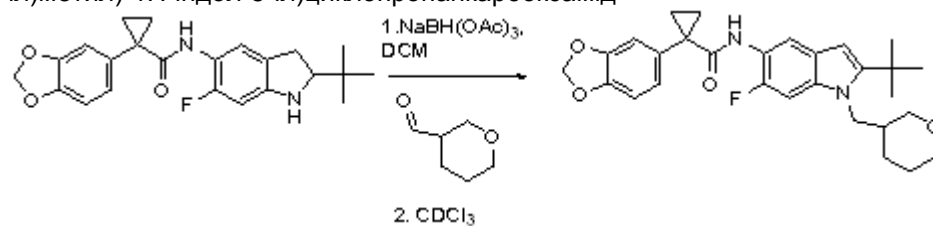


N-(1-(2-(2H-тетразол-5-іл)етил)-2-трет-бутил-1H-індол-5-іл)-1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамід

До розчину 1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-трет-бутил-1-(2-ціаноетил)-індолін-5-іл)циклопропанкарбоксаміду (50 мг, 0,12 ммоль) у безводному DMF (2,6 мл) додавали NH₄Cl (230 мг, 4,3 ммоль) і NaN₃ (280 мг, 4,3 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хв. при 110°C у мікрохвильовому реакторі, фільтрували й очищали по методу препаративної ВЕРХ. Твердий залишок розчиняли в CDCl₃ (3 мл) і коротко (протягом 2-4 хв.) опромінювали денним світлом, що ініціювало зміну кольору (пурпурний). Після 2 год. перемішування на повітрі при кімнатній температурі розчинник видаляли, і очищали залишок по методу препаративної ВЕРХ з одержанням N-(1-(2-(2H-тетразол-5-іл)етил)-2-трет-бутил-1H-індол-5-іл)-1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксаміду. МС (ІЕР): m/e 473,0 (M+H⁺).

25

Приклад 111: 1-(Бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-трет-бутил-6-фтор-1-((тетрагідро-2H-піран-3-іл)метил)-1H-індол-5-іл)циклопропанкарбоксамід

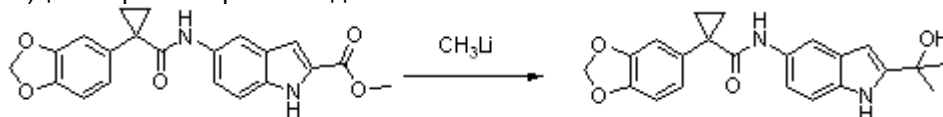


30

До розчину 1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-трет-бутил-6-фторіндолін-5-іл)циклопропанкарбоксаміду (150 мг, 0,38 ммоль) у безводному дихлорметані (2,3 мл) при кімнатній температурі в атмосфері N₂ додавали тетрагідропіран-3-карбальдегід (54 мг, 0,47 ммоль). Після 20 хв. перемішування однією порцією при кімнатній температурі додавали NaBH(OAc)₃ (110 мг, 0,51 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 6 год. при кімнатній температурі, після чого очищали по методу колонкової хроматографії на силікагелі (5-20 % етилацетат/гексани) з одержанням 1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-трет-бутил-6-фтор-1-((тетрагідро-2H-піран-3-іл)метил)індолін-5-іл)циклопропанкарбоксаміду (95 мг, 50 %). До індоліну додавали CDCl₃, і залишали розчин перемішуватися протягом ночі при температурі навколишнього середовища. Розчин концентрували з одержанням 1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-трет-бутил-6-фтор-1-((тетрагідро-2H-піран-3-іл)метил)-1H-індол-5-іл)циклопропанкарбоксаміду. МС (ІЕР): m/e 493,0 (M+H⁺).

40

Приклад 112: 1-(Бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-індол-5-іл)циклопропанкарбоксамід



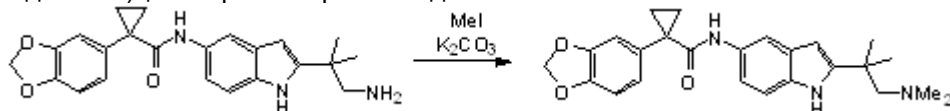
Метил-5-(1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамідо)-1H-індол-2-карбоксилат (100 мг, 0,255 ммоль) розчиняли в безводному тетрагідрофурани (2 мл) в атмосфері аргону. Розчин охолоджували до 0 °C на бані з льодом, після чого шприцом додавали метиллітій (0,85 мл, 1,6М у діетиловому ефірі). Суміш залишали нагріватися до кімнатної температури. Потім неочищений продукт розподіляли між насиченим водним розчином хлориду натрію (5 мл) і дихлорметаном (5 мл). Органічні шари об'єднували, сушили над сульфатом натрію, фільтрували, упарювали досуха й очищали на 12 г силікагелю з використанням градієнта 20-80 % етилацетату в гексанах з одержанням 1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-індол-5-іл)циклопропанкарбоксаміду (35 мг, 36 %) у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕР): m/z розраховано 378,2, виявлено 379,1 (M+1)⁺. Час утримання 2,18 хвилини. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,78 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,57 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,17 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,03-6,90 (м, 4H), 6,12 (д, J=1,5 Гц, 1H), 6,03 (с, 2H), 5,18 (с, 1H), 1,50 (с, 6H), 1,41-1,38 (м, 2H), 1,05-0,97 (м, 2H).

Приклад 113: N-(2-(1-аміно-2-метилпропан-2-іл)-1H-індол-5-іл)-1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамід



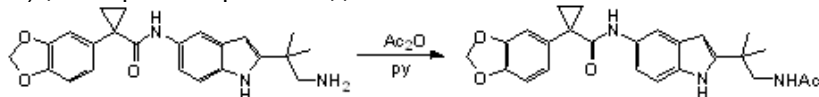
До розчину трет-бутил-2-(5-(1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамідо)-1H-індол-2-іл)-2-метилпропілкарбамату (77 мг, 0,16 ммоль) у дихлорметані (3 мл) додавали трифтороцтову кислоту (0,75 мл), і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 1,5 год. Суміш упарювали, розчиняли в дихлорметані, промивали насиченим розчином бікарбонату натрію, сушили над сульфатом магнію й упарювали досуха з одержанням N-(2-(1-аміно-2-метилпропан-2-іл)-1H-індол-5-іл)-1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксаміду (53 мг, 86 %). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,58 (с, 1H), 7,60 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,18-7,15 (м, 2H), 7,02-6,94 (м, 3H), 6,85 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,14 (д, J=1,2 Гц, 1H), 6,02 (с, 2H), 2,84 (с, 2H), 1,68 (дд, J=3,6, 6,7 Гц, 2H), 1,32 (с, 6H), 1,08 (дд, J=3,7, 6,8 Гц, 2H).

Приклад 114: 1-(Бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-(1-(диметиламіно)-2-метилпропан-2-іл)-1H-індол-5-іл)циклопропанкарбоксамід



До розчину N-(2-(1-аміно-2-метилпропан-2-іл)-1H-індол-5-іл)-1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксаміду (20 мг, 0,051 ммоль) у DMF (1 мл) додавали карбонат калію (35 мг, 0,26 ммоль) і йодметан (7,0 мкл, 0,11 ммоль). Суміш перемішували протягом 2 год. Додавали воду, і екстрагували суміш дихлорметаном. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом магнію, упарювали, упарювали разом з толуолом (3×) і очищали по методу хроматографії на силікагелі (0-30 % EtOAc у гексані) з одержанням 1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-(1-(диметиламіно)-2-метилпропан-2-іл)-1H-індол-5-іл)циклопропанкарбоксаміду (7 мг, 33 %). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,74 (с, 1H), 7,58 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,20 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,01-6,95 (м, 3H), 6,85 (д, J=7,9 Гц, 1H), 6,10 (д, J=0,9 Гц, 1H), 6,02 (с, 2H), 2,43 (с, 2H), 2,24 (с, 6H), 1,68 (дд, J=3,7, 6,7 Гц, 2H), 1,33 (с, 6H), 1,08 (дд, J=3,7, 6,8 Гц, 2H).

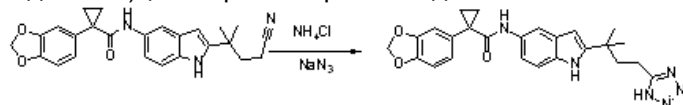
Приклад 115: N-(2-(1-ацетамідо-2-метилпропан-2-іл)-1H-індол-5-іл)-1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамід



До розчину N-(2-(1-аміно-2-метилпропан-2-іл)-1H-індол-5-іл)-1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксаміду (21 мг, 0,054 ммоль) у дихлорметані (1 мл) додавали піридин (14 мкл, 0,16 ммоль), а потім оцтовий ангідрид (6,0 мкл, 0,059 ммоль). Суміш перемішували протягом 2 год. Додавали воду, суміш екстрагували дихлорметаном, упарювали, упарювали разом з толуолом (3×) і очищали по методу хроматографії на силікагелі (60-100 % етилацетат у

гексані) з одержанням N-(2-(1-ацетамідо-2-метилпропан-2-іл)-1H-індол-5-іл)-1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксаміду (17 мг, 73 %). ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,79 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,66 (т, J=6,2 Гц, 1H), 7,56 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,18-7,14 (м, 1H), 7,02-6,89 (м, 4H), 6,08 (д, J=1,5 Гц, 1H), 6,03 (с, 2H), 3,31 (д, J=6,2 Гц, 2H), 1,80 (с, 3H), 1,41-1,38 (м, 2H), 1,26 (с, 6H), 1,04-1,01 (м, 2H).

Приклад 116: 1-(Бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-(2-метил-4-(1H-тетразол-5-іл)бутан-2-іл)-1H-індол-5-іл)циклопропанкарбоксамід



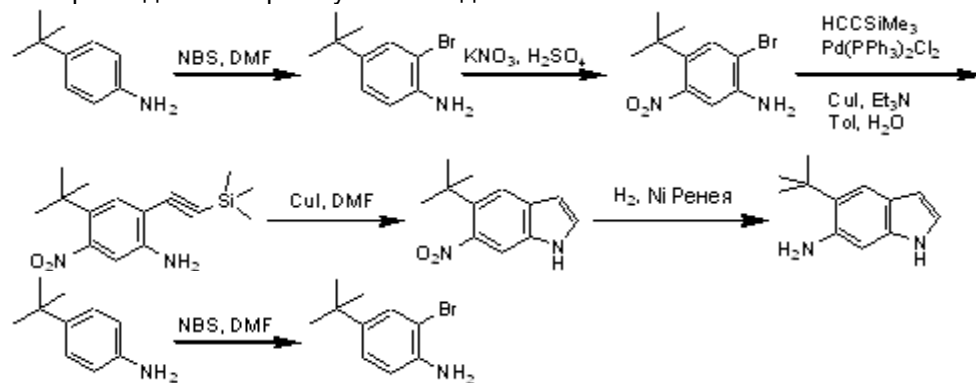
1-(Бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-(4-ціано-2-метилбутан-2-іл)-1H-індол-5-іл)циклопропанкарбоксамід (83 мг, 0,20 ммоль) розчиняли в N, N-диметилформаміді (1 мл), що містить хлорид амонію (128 мг, 2,41 ммоль), азид натрію (156 мг, 2,40 ммоль) і магнітну мішалку. Реакційну суміш нагрівали при 110 °C протягом 40 хвилин у мікрохвильовому реакторі. Неочищений продукт фільтрували, а потім очищали по методу препаративної ВЕРХ із використанням градієнта 0-99 % ацетонітрилу у воді, що містить 0,05 % трифтороцтової кислоти, з одержанням 1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-(2-метил-4-(1H-тетразол-5-іл)бутан-2-іл)-1H-індол-5-іл)циклопропанкарбоксаміду. МС (ІЕР): m/z розраховано 458,2, виявлено 459,2 (M+1)⁺. Час утримання 1,53 хвилини. ^1H -ЯМР (400 МГц, CD₃CN) 9,23 (с, 1H), 7,51-7,48 (м, 2H), 7,19 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,06-7,03 (м, 2H), 6,95-6,89 (м, 2H), 6,17 (дд, J=0,7, 2,2 Гц, 1H), 6,02 (с, 2H), 2,61-2,57 (м, 2H), 2,07-2,03 (м, 2H), 1,55-1,51 (м, 2H), 1,39 (с, 6H), 1,12-1,09 (м, 2H).

Приклад 117: 1-(Бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-(піперидин-2-іл)-1H-індол-5-іл)циклопропанкарбоксамід



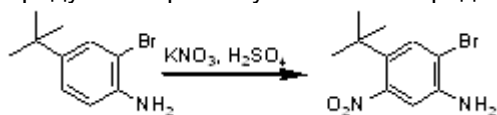
Трет-бутил-2-(5-(1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамідо)-1H-індол-2-іл)піперидин-1-карбоксилат (55 мг, 0,11 ммоль) розчиняли в дихлорметані (2,5 мл), що містить трифтороцтову кислоту (1 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 6 год. при кімнатній температурі. Неочищений продукт очищали по методу препаративної ВЕРХ із використанням градієнта 0-99 % ацетонітрилу у воді, що містить 0,05 % трифтороцтової кислоти, з одержанням 1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-(піперидин-2-іл)-1H-індол-5-іл)циклопропанкарбоксаміду. МС (ІЕР): m/z розраховано 403,2, виявлено 404,4 (M+1)⁺. Час утримання 0,95 хвилини.

Приклад 118: 5-Трет-бутил-1H-індол-6-іламін



2-Бром-4-трет-бутилфеніламін

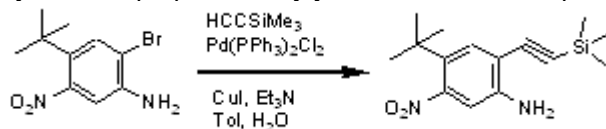
До розчину 4-трет-бутилфеніламіну (447 г, 3,00 моль) у DMF (500 мл) при кімнатній температурі по краплях додавали NBS (531 г, 3,00 моль) у DMF (500 мл). Після завершення додавання реакційну суміш розбавляли водою й екстрагували EtOAc. Органічний шар промивали водою, сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄ і концентрували. Неочищений продукт використовували безпосередньо на наступній стадії без додаткового очищення.



2-Бром-4-трет-бутил-5-нітрофеніламін

2-Бром-4-трет-бутилфеніламін (160 г, 0,71 моль) при кімнатній температурі по краплях додавали до H_2SO_4 (410 мл) з одержанням прозорого розчину. Потім цей прозорий розчин охолоджували до -5 - -10 °C. По краплях додавали розчин KNO_3 (83 г, 0,82 моль) у H_2SO_4 (410 мл), підтримуючи температуру між -5 і -10 °C. Після завершення додавання реакційну суміш

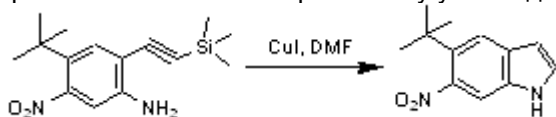
5 вливали у воду з льодом і екстрагували EtOAc . Об'єднані органічні шари промивали 5 % Na_2CO_3 і сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали по методу колонкової хроматографії (етилацетат/петролейний ефір 1/10) з одержанням 2-бром-4-трет-бутил-5-нітрофеніламіну у вигляді жовтої твердої речовини (150 г, 78 %).



4-Трет-бутил-5-нітро-2-триметилсиланілетинілфеніламін

До суміші 2-бром-4-трет-бутил-5-нітрофеніламіну (27,3 г, 100 ммоль) у толуолі (200 мл) і воді (100 мл) в атмосфері азоту додавали Et_3N (27,9 мл, 200 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (2,11 г, 3,00 ммоль), CuI (950 мг, 0,500 ммоль) і триметилсилілацетилен (21,2 мл, 150 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 70 °C у герметичній товстостінній колбі протягом 2,5 год., охолоджували до

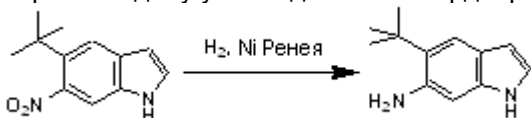
15 кімнатної температури і фільтрували через тонкий шар целіту. Осад на фільтрі промивали EtOAc . Об'єднаний фільтрат промивали 5 % розчином NH_4OH і водою, сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Неочищений продукт очищали по методу колонкової хроматографії (0-10 % етилацетат/петролейний ефір) з одержанням 4-трет-бутил-5-нітро-2-триметилсиланілетинілфеніламіну у вигляді в'язкої коричневої рідини (25 г, 81 %).



5-Трет-бутил-6-нітро-1H-індол

До розчину 4-трет-бутил-5-нітро-2-триметилсиланілетинілфеніламіну (25 г, 86 ммоль) у DMF (100 мл) в атмосфері азоту додавали CuI (8,2 г, 43 ммоль). Суміш нагрівали при 135 °C у герметичній товстостінній колбі протягом ночі, охолоджували до кімнатної температури і

25 фільтрували через тонкий шар целіту. Осад на фільтрі промивали EtOAc . Об'єднаний фільтрат промивали водою, сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Неочищений продукт очищали по методу колонкової хроматографії (10-20 % етилацетат/гексан) з одержанням 5-трет-бутил-6-нітро-1H-індолу у вигляді жовтої твердої речовини (13 г, 69 %).

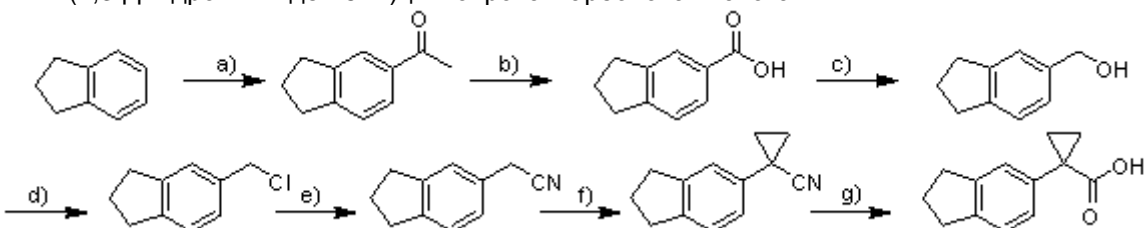


5-Трет-бутил-1H-індол-6-іламін

До 5-трет-бутил-6-нітро-1H-індолу (15 г, 67 ммоль) у метанолі (100 мл) додавали нікель Ренея (3 г). Суміш перемішували в атмосфері водню (1 атм.) при 30 °C протягом 3 год. Каталізатор відфільтровували. Фільтрат сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Неочищене

35 темно-коричнє в'язке масло очищали по методу колонкової хроматографії (10-20 % етилацетат/петролейний ефір) з одержанням 5-трет-бутил-1H-індол-6-іламіну у вигляді сірої твердої речовини (11 г, 87 %). ^1H -ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 10,3 (ушир.с, 1H), 7,2 (с, 1H), 6,9 (м, 1H), 6,6 (с, 1H), 6,1 (м, 1H), 4,4 (ушир.с, 2H), 1,3 (с, 9H).

1-(2,3-Дигідро-1H-інден-5-іл)циклопропанкарбонова кислота



40 а) Ac_2O , AlCl_3 , CH_2Cl_2 ; б) NaClO ; в) LiAlH_4 , THF , -78 °C; д) SOCl_2 , CHCl_3 ; е) NaCN , DMCO ; ф) $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, NaOH , Bu_4NBr , толуол; г) NaOH .

Стадія а: 1-(2,3-Дигідро-1H-інден-6-іл)етанон

Суміш 2,3-дигідро-1H-індену (100,0 г, 0,85 моль) і оцтового ангідриду (104,2 г, 1,35 моль) при 0 °C по краплях додавали до суспензії AlCl_3 (272,0 г, 2,04 моль) у CH_2Cl_2 (1000 мл) протягом 3

год. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом 15 год. Потім реакційну суміш вливали у воду з льодом (500 мл) і екстрагували етилацетатом (3×500 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (500 мл), сушили над Na_2SO_4 і упарювали в умовах вакууму. Залишок очищали по методу колонкової хроматографії (петролейний ефір/етилацетат 20/1) з одержанням продукту (120,0 г, 88 %). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 2,08-2,15 (м, 2H), 2,58 (с, 3H), 2,95 (т, $J=7,2$, 4H), 7,28 (д, $J=8,0$, 1H), 7,75 (д, $J=8,0$, 1H) 7,82 (с, 1H).

Стадія b: 2,3-Дигідро-1H-інден-5-карбонова кислота

До перемішуваного водного розчину гіпохлориту натрію (2230 мл, 1,80 ммоль, 6 %) при 55 °C додавали 1-(2,3-дигідро-1H-інден-6-іл)етанон (120,0 г, 0,75 моль) і перемішували суміш при 55 °C протягом 2 год. Після охолодження до кімнатної температури додавали насичений розчин NaHCO_3 до прозорості розчину. Одержаний осад фільтрували, декілька разів промивали водою і сушили з одержанням бажаного продукту (120,0 г, 99 %). ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 2,07-2,17 (м, 2H), 2,96 (т, $J=7,5$ Гц, 4H), 7,30 (д, $J=7,8$, 1H), 7,91 (д, $J=7,8$, 1H), 7,96 (с, 1H).

Стадія c: (2,3-Дигідро-1H-інден-5-іл)метанол

До перемішуваного розчину ЛАН (72,8 г, 1,92 моль) у THF (2,5 л) при 0 °C повільно додавали 2,3-дигідро-1H-інден-5-карбонову кислоту (100,0 г, 0,62 моль). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 1 год. Потім реакційну суміш гасили додаванням H_2O (72 мл) і NaOH (68 мл, 20 %). Суміш фільтрували, органічний шар сушили над Na_2SO_4 , упарювали в умовах вакууму, і очищали залишок по методу колонкової хроматографії (петролейний ефір/етилацетат 10/1) з одержанням бажаного продукту (82,0 г, 90 %). ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 2,03-2,13 (м, 2H), 2,91 (т, $J=7,5$ Гц, 4H), 4,64 (с, 2H), 7,13 (д, $J=7,5$, 1H), 7,18-7,24 (м, 2H).

Стадія d: 5-(Хлорметил)-2,3-дигідро-1H-інден

Тіонілхлорид (120 мл, 1,65 моль) по краплях додавали до швидко перемішуваного розчину (2,3-дигідро-1H-інден-5-іл)метанолу (81,4 г, 0,55 моль) у хлороформі (500 мл) при 0 °C. Після завершення додавання одержану суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і продовжували перемішування ще протягом 12 год. Хлороформ упарювали в умовах зниженого тиску з одержанням залишку, який очищали по методу колонкової хроматографії (петролейний ефір/етилацетат 15/1) з одержанням 5-(хлорметил)-2,3-дигідро-1H-індену (90,5 г, 99 %). ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 2,06-2,19 (м, 4H), 2,93 (т, $J=7,5$, 4H), 4,54 (с, 2H), 7,15-7,31 (м, 3H).

Стадія e: 2-(2,3-Дигідро-1H-інден-5-іл)ацетонітрил

До перемішуваного розчину 5-(хлорметил)-2,3-дигідро-1H-індену (90,0 г, 0,54 моль) у ДМСО (500 мл) при 0 °C порціями додавали ціанід натрію (54,0 г, 1,08 моль). Реакційну суміш потім перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Реакційну суміш гасили водою (1000 мл), екстрагували етилацетатом (3×250 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 і упарювали в умовах вакууму з одержанням 2-(2,3-дигідро-1H-інден-5-іл)ацетонітрилу (82,2 г, 97 %), який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

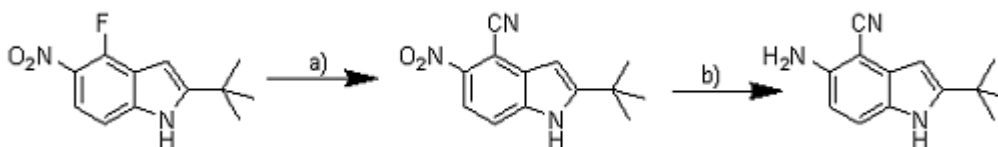
Стадія f: 1-(2,3-Дигідро-1H-інден-6-іл)циклопропанкарбонітрил

До перемішуваного розчину 2-(2,3-дигідро-1H-інден-5-іл)ацетонітрилу (50,0 г, 0,32 моль) у толуолі (150 мл) додавали гідроксид натрію (300 мл, 50 % у воді, мас./мас.), 1-бром-2-хлоретан (92,6 мл, 1,12 моль) і $(n\text{-Bu})_4\text{NBr}$ (5 г, 15,51 ммоль). Суміш нагрівали при 60 °C протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавляли водою (400 мл) і екстрагували EtOAc (3×200 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували в умовах вакууму, і очищали по методу колонкової хроматографії (петролейний ефір/етилацетат 10/1) з одержанням 1-(2,3-дигідро-1H-інден-6-іл)циклопропанкарбонітрилу (9,3 г, 16 %). ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 1,35-1,38 (м, 2H), 1,66-1,69 (м, 2H), 2,05-2,13 (м, 2H), 2,87-2,94 (м, 4H), 7,07-7,22 (м, 3H).

Стадія g: 1-(2,3-Дигідро-1H-інден-6-іл)циклопропанкарбонова кислота

До перемішуваного 1-(2,3-дигідро-1H-інден-6-іл)циклопропанкарбонітрилу (9,3 г, 50,8 ммоль) у метанолі (40 мл) додавали 150 мл розчину гідроксиду натрію (25 % NaOH у воді мас./мас.). Суміш нагрівали при 100 °C протягом 8 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш вливали у воду з льодом (0 °C), коректували значення рН до 4 додаванням хлороводню (1H), і екстрагували суміш дихлорметаном (3×100 мл). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 і упарювали в умовах вакууму. Залишок очищали по методу колонкової хроматографії (петролейний ефір/етилацетат 5/1) з одержанням 1-(2,3-дигідро-1H-інден-6-іл)циклопропанкарбонової кислоти (4,8 г, 47 %). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,23-1,26 (м, 2H), 1,62-1,65 (м, 2H), 2,03-2,10 (м, 2H), 2,81-2,91 (м, 4H), 7,11-7,21 (м, 3H).

5-Аміно-2-трет-бутил-1H-індол-4-карбонітрил



a) KCN, ДМСО; b) Pd/C, EtOAc.

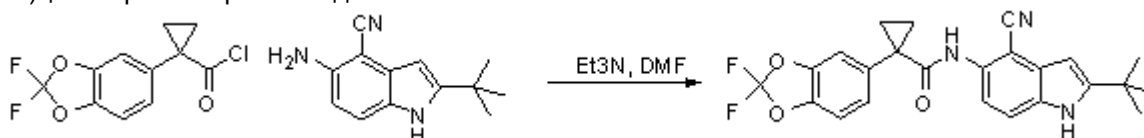
Стадія а: 2-Трет-бутил-5-нітро-1Н-індол-4-карбонітрил

До розчину 2-трет-бутил-4-фтор-5-нітро-1Н-індолу (4,0 г, 17 ммоль) у ДМСО (30 мл) додавали KCN (3,4 г, 51 ммоль). Суміш перемішували при 70 °С протягом 3 годин, вливали у воду (80 мл) і екстрагували етилацетатом (3×50 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄ і концентрували в умовах вакууму. Залишок очищали по методу колонкової хроматографії на силікагелі (7 % EtOAc у петролейному ефірі) з одержанням 2-трет-бутил-5-нітро-1Н-індол-4-карбонітрилу (2,2 г, 53 %). ¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,23 (ушир.с, 1Н), 8,09 (д, J=9,0 Гц, 1Н), 7,75 (д, J=9,0 Гц, 1Н), 6,50 (с, 1Н), 1,38 (с, 9Н). МС (ІЕР): m/z 244,2 (M+H⁺).

Стадія b: 5-Аміно-2-трет-бутил-1Н-індол-4-карбонітрил

До розчину 2-трет-бутил-5-нітро-1Н-індол-4-карбонітрилу (550 мг, 2,3 ммоль) у EtOAc (10 мл) в атмосфері азоту додавали нікель Ренея (0,1 г). Суміш перемішували в атмосфері водню (1 атм.) при кімнатній температурі протягом 1 год. Каталізатор фільтрували на целіті, і упарювали фільтрат в умовах вакууму з одержанням 5-аміно-2-трет-бутил-1Н-індол-4-карбонітрилу (250 мг, 51 %). ¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 10,93 (ушир.с, 1Н), 7,25 (д, J=8,7 Гц, 1Н), 6,49 (д, J=8,7 Гц, 1Н), 5,94 (д, J=2,1 Гц, 1Н), 5,40 (ушир.с, 2Н), 1,30 (с, 9Н). МС (ІЕР): m/z 214,0 (M+H⁺).

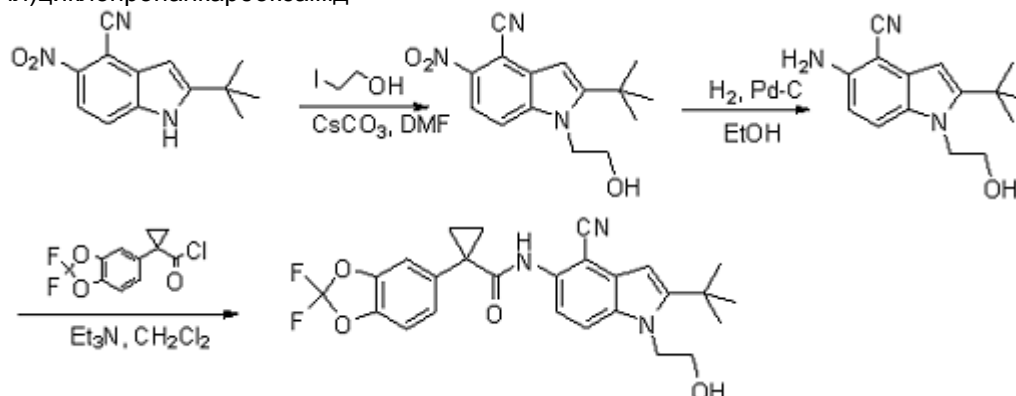
N-(2-трет-бутил-4-ціано-1Н-індол-5-іл)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамід



Стадія а: N-(2-трет-бутил-4-ціано-1Н-індол-5-іл)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамід

До розчину 5-аміно-2-трет-бутил-1Н-індол-4-карбонітрилу (21 мг, 0,1 ммоль) і триетиламіну (41,7 мкл, 0,3 ммоль) у DMF (1 мл) додавали 1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбонілхлорид (26 мг, 0,1 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім фільтрували й очищали по методу ВЕРХ з оберненою фазою з одержанням продукту, N-(2-трет-бутил-4-ціано-1Н-індол-5-іл)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксаміду. МС (ІЕР): m/z розраховано 437,2, виявлено 438,7 (M+1)⁺. Час утримання 2,10 хвилини. ¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,48 (с, 1Н), 8,88 (с, 1Н), 7,52 (д, J=8,5 Гц, 2Н), 7,41 (д, J=8,3 Гц, 1Н), 7,32 (дд, J=1,5, 8,3 Гц, 1Н), 7,03 (д, J=8,6 Гц, 1Н), 6,21 (д, J=1,8 Гц, 1Н), 1,51-1,49 (м, 2Н), 1,36 (с, 9Н), 1,18-1,16 (м, 2Н).

N-(2-трет-бутил-4-ціано-1-(2-гідроксіетил)-1Н-індол-5-іл)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамід



Стадія а: 2-Трет-бутил-1-(2-гідроксіетил)-5-нітро-1Н-індол-4-карбонітрил

Суміш 2-трет-бутил-5-нітро-1Н-індол-4-карбонітрилу (200 мг, 0,82 ммоль), 2-йодетанолу (77 мкл, 0,98 ммоль), карбонату цезію (534 мг, 1,64 ммоль) і DMF (1,3 мл) нагрівали до 90 °С протягом ночі. Потім додавали ще 2-йодетанол (77 мкл, 0,98 ммоль), і перемішували реакційну суміш при 90 °С протягом 3 діб. Реакційну суміш розподіляли між етилацетатом і водою. Водний шар промивали етилацетатом, а потім об'єднані етилацетатні шари промивали водою (3×) і

сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$ і концентрували. Залишок очищали по методу колонкової хроматографії (50-100 % CH_2Cl_2 /гексани) з одержанням продукту у вигляді жовтої твердої речовини (180 мг, чистота ~25 % по методу ЯМР, продукт елюється разом з вихідним індолом). МС (ІЕР): m/z розраховано 287,1, виявлено 288,5 ($M+1$)⁺. Час утримання 1,59 хвилини. ¹H-ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 12,23 (с, 1H), 8,14 (д, J=9,1 Гц, 1H), 8,02 (д, J=9,1 Гц, 1H), 6,60 (с, 1H), 5,10 (т, J=5,5 Гц, 1H), 4,55 (т, J=6,3 Гц, 2H), 3,78-3,73 (м, 2H) і 1,49 (с, 9H) м.ч.

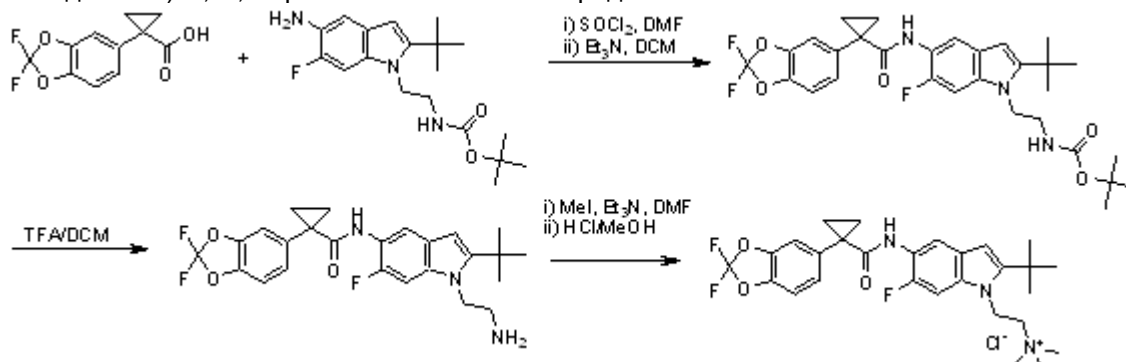
Стадія b: 5-Аміно-2-трет-бутил-1-(2-гідроксіетил)-1H-індол-4-карбонітрил

До розчину 2-трет-бутил-1-(2-гідроксіетил)-5-нітро-1H-індол-4-карбонітрилу (180 мг, 0,63 ммоль) у етанолі (6 мл) в атмосфері N_2 додавали Pd-C (5 % мас., 18 мг). Реакційну суміш барботували N_2 , а потім H_2 , і перемішували в атмосфері H_2 (атм.) при кімнатній температурі протягом 1,5 години. Реакційну суміш фільтрували через целіт і концентрували з одержанням продукту (150 мг, 93 %). МС (ІЕР): m/z розраховано 257,2, виявлено 258,5 ($M+1$)⁺. Час утримання 1,26 хвилини.

Стадія c: N-(2-трет-бутил-4-ціано-1-(2-гідроксіетил)-1H-індол-5-іл)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамід

До розчину 5-аміно-2-трет-бутил-1-(2-гідроксіетил)-1H-індол-4-карбонітрилу (150 мг, 0,58 ммоль) і триетиламіну (242 мкл, 1,74 ммоль) у дихлорметані (2 мл) додавали 1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбонілхлорид (196 мг, 0,75 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном і екстрагували 1н розчином HCl (2×), насиченим розчином $NaHCO_3$ (2×), сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували і концентрували. Залишок розчиняли в $DMCO$ й очищали по методу ВЕРХ з оберненою фазою з одержанням продукту, N-(2-трет-бутил-4-ціано-1-(2-гідроксіетил)-1H-індол-5-іл)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксаміду. МС (ІЕР): m/z розраховано 481,2, виявлено 482,5 ($M+1$)⁺. Час утримання 1,99 хвилини. ¹H-ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,93 (с, 1H), 7,71 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,42 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,33 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,08 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,28 (с, 1H), 5,05 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,42 (т, J=6,8 Гц, 2H), 3,70-3,65 (м, 2H), 1,51-1,48 (м, 2H), 1,44 (с, 9H), 1,19-1,16 (м, 2H).

2-(2-Трет-бутил-5-(1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамідо)-6-фтор-1H-індол-1-іл)-N, N,N-триметилетанамінію хлорид



Стадія a: Трет-бутил-2-(2-трет-бутил-5-(1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамідо)-6-фтор-1H-індол-1-іл)етилкарбамат

До 1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбонової кислоти (90,14 мг, 0,3722 ммоль) у тіонілхлориді (81,28 мкл, 1,117 ммоль) додавали N, N-диметилформамід (8,204 мкл, 0,1064 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, після чого надлишок тіонілхлориду і N, N-диметилформаміду видаляли в умовах вакууму з одержанням хлорангідриду. Потім хлорангідрид розчиняли в дихлорметані (1,5 мл) і повільно додавали до розчину трет-бутил-2-(5-аміно-2-трет-бутил-6-фтор-1H-індол-1-іл)етилкарбамату (156,1 мг, 0,4467 ммоль) і триетиламіну (155,6 мкл, 1,117 ммоль) у дихлорметані (1,5 мл). Одержану реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 21 години. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном (5 мл) і промивали 1н водною HCl (5 мл) і насиченим водним розчином $NaHCO_3$ (5 мл). Органічний шар сушили над Na_2SO_4 , фільтрували й упарювали в умовах зниженого тиску. Неочищений продукт очищали по методу колонкової хроматографії на силікагелі (0-30 % етилацетат у гексани) з одержанням трет-бутил-2-(2-трет-бутил-5-(1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамідо)-6-фтор-1H-індол-1-іл)етилкарбамату у вигляді білої твердої речовини (140 мг, 66 %). МС (ІЕР): m/z розраховано 573,2, виявлено 574,7 ($M+1$)⁺. Час утримання 2,41 хвилини. ¹H-ЯМР (400,0 МГц, $DMCO$) δ 8,35

(с, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,44-7,41 (м, 2H), 7,34-7,29 (м, 2H), 7,13-7,10 (м, 1H), 6,17 (с, 1H), 4,24-4,20 (м, 2H), 3,20-3,17 (м, 2H), 1,48-1,45 (м, 2H), 1,41 (с, 18H) і 1,15-1,12 (м, 2H) м.ч.

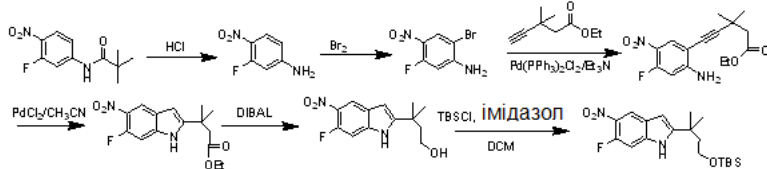
Стадія b: N-(1-(2-аміноетил)-2-трет-бутил-6-фтор-1H-індол-5-іл)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамід

До розчину трет-бутил-2-(2-трет-бутил-5-(1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамідо)-6-фтор-1H-індол-1-іл)етилкарбамату (137,5 мг, 0,24 ммоль) у дихлорметані (1,8 мл) додавали трифтороцтову кислоту (444 мкл, 5,8 ммоль), і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном і промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 (3 мл) і сольовим розчином (3 мл). Органічний шар сушили над Na_2SO_4 , фільтрували й упарювали в умовах зниженого тиску. Неочищений продукт очищали по методу колонкової хроматографії на силікагелі (0-10 % метанол у дихлорметані) з одержанням N-(1-(2-аміноетил)-2-трет-бутил-6-фтор-1H-індол-5-іл)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксаміду у вигляді білої твердої речовини (93,7 мг, 82 %). МС (ІЕР): m/z розраховано 473,19, виявлено 474,5 ($\text{M}+1$)⁺. Час утримання 1,61 хвилини.

Стадія c: 2-(2-Трет-бутил-5-(1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамідо)-6-фтор-1H-індол-1-іл)-N, N,N-триметилметанамінію хлорид

До прозорого розчину N-(1-(2-аміноетил)-2-трет-бутил-6-фтор-1H-індол-5-іл)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксаміду (50 мг, 0,1056 ммоль) у N, N-дигетилформаміді (1 мл) додавали метилйодид (336,8 мг, 147,7 мкл, 2,37 ммоль) і триетиламін (106,9 мг, 147,2 мкл, 1,05 ммоль), і нагрівали суміш при 80 °C протягом 2 годин. Неочищений продукт очищали по методу препаративної ВЕРХ з оберненою фазою. Зазначений продукт (22 мг) розчиняли в 1,25M HCl у метанолі (112 мкл, 0,14 ммоль) і нагрівали при 60 °C протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Продукт спочатку сушили, а потім розчиняли в дихлорметані і знову сушили. Зазначену процедуру повторювали чотири рази з одержанням 2-(2-трет-бутил-5-(1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамідо)-6-фтор-1H-індол-1-іл)-N, N,N-триметилметанамінію хлориду. МС (ІЕР): m/z розраховано 516,25, виявлено 516,7 ($\text{M}+1$)⁺. Час утримання 1,69 хвилини. ¹H-ЯМР (400,0 МГц, DMSO) δ 8,43 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,45-7,41 (м, 2H), 7,36-7,31 (м, 2H), 6,27 (с, 1H), 4,74-4,70 (м, 2H), 3,57-3,53 (м, 2H), 3,29 (с, 9H), 1,48-1,42 (м, 11H), і 1,15 (дд, J=3,9, 6,8 Гц, 2H) м.ч.

2-(4-(Трет-бутилдиметилсилілокси)-2-метилбутан-2-іл)-6-фтор-5-нітро-1H-індол



Стадія а: 3-Фтор-4-нітроанілін

Суміш N-(3-фтор-4-нітрофеніл)-2,2-диметилпропіонаміду (87,0 г, 0,36 моль) у CH_2Cl_2 (400 мл) і 6N соляної кислоти (800 мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Реакційну суміш розбавляли 1000 мл етилацетату, і порціями додавали карбонат калію (500,0 г). Водний розчин розділяли, органічний шар промивали сольовим розчином і сушили над безводним Na_2SO_4 . Розчинник видаляли шляхом випарювання в умовах зниженого тиску, залишок очищали по методу колонкової хроматографії на силікагелі (петролейний ефір/етилацетат 30/1) з одержанням 3-фтор-4-нітроаніліну (56,0 г, 99 %). ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,07 (т, J=8,7 Гц, 1H), 7,86 (дд, J=2,1, 13,2 Гц 1H), 7,59 (ушир.с, 2H), 7,22 (с, 1H).

Стадія b: 2-Бром-5-фтор-4-нітроанілін

До розчину 3-фтор-4-нітроаніліну (56 г, 0,36 моль) в оцтовій кислоті (500 мл) по краплях протягом 1 години додавали бром (17,7 мл, 0,36 моль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години при 0-5 °C на бані з льодом. Реакційну суміш підлюговували додаванням насиченого Na_2CO_3 і екстрагували етилацетатом (3×200 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували в умовах зниженого тиску з одержанням залишку, який очищали по методу колонкової хроматографії на силікагелі (петролейний ефір/етилацетат 10/1) з одержанням 2-бром-5-фтор-4-нітроаніліну (45,6 г, 84 %) у вигляді жовтої твердої речовини. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,29 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,53 (д, J=12,4 Гц, 1H), 4,94 (ушир.с, 2H).

Стадія c: Етил-5-(2-аміно-4-фтор-5-нітрофеніл)-3,3-диметилпент-4-іноат

До розчину 2-бром-5-фтор-4-нітроаніліну (45,7 г, 0,19 моль) і етил-3,3-диметилпент-4-іноату (88,3 г, 0,57 моль) у Et_3N (700 мл) в атмосфері N_2 додавали $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (13,8 г, 0,02 моль) і CuI

(3,6 г, 0,02 моль). Реакційну суміш перемішували при 70 °С протягом 8 годин. Реакційну суміш розбавляли 500 мл етилацетату і 1500 мл води. Органічний шар розділяли, водну фазу екстрагували етилацетатом (3×500 мл), об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували й упарювали в умовах зниженого тиску, і очищали залишок по методу колонкової хроматографії на силікагелі (петролейний ефір/етилацетат 10/1) з одержанням етил-5-(2-аміно-4-фтор-5-нітрофеніл)-3,3-диметилпент-4-иноату (34,5 г, 57 %). ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,05 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,36 (д, J=13,2 Гц, 1H), 5,60 (ушир.с, 2H), 4,16 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 2,51 (с, 2H), 1,40 (с, 6H), 1,28 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Стадія d: Етил-3-(6-фтор-5-нітро-1H-індол-2-іл)-3-метилбутаноат

Суміш етил-5-(2-аміно-4-фтор-5-нітрофеніл)-3,3-диметилпент-4-иноату (34,5 г, 0,11 моль) і PdCl₂ (10,4 г, 58,6 ммоль) у CH₃CN (350 мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 1,5 години. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Додавали етилацетат (300 мл), осад відфільтровували і промивали метанолом. Фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску, і очищали залишок по методу колонкової хроматографії на силікагелі (петролейний ефір/етилацетат 40/1) з одержанням етил-3-(6-фтор-5-нітро-1H-індол-2-іл)-3-метилбутаноату (34,0 г, 98 %) у вигляді темно-жовтої твердої речовини. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 10,11 (ушир.с, 1H), 8,30 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,14 (д, J=11,7 Гц, 1H), 6,35 (д, J=1,5 Гц, 1H), 4,17 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 2,69 (с, 2H), 1,51 (с, 6H), 1,25 (т, J=7,2 Гц, 3H).

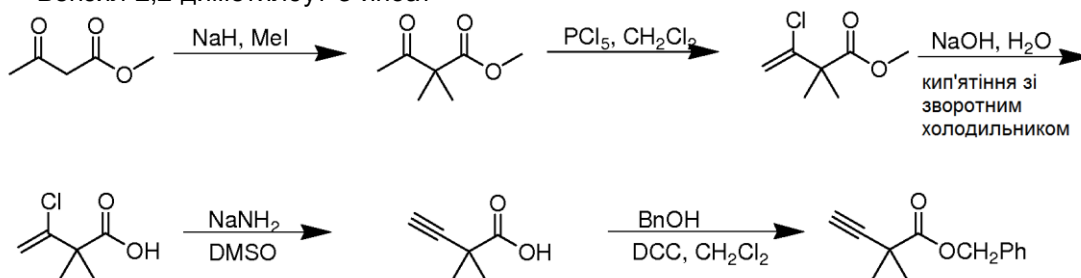
Стадія e: 3-(6-Фтор-5-нітро-1H-індол-2-іл)-3-метилбутан-1-ол

До розчину етил-3-(6-фтор-5-нітро-1H-індол-2-іл)-3-метилбутаноату (34 г, 0,11 моль) у безводному CH₂Cl₂ (400 мл) при -78 °С по краплях протягом 2 годин додавали DIBAL-H (283,4 мл, 0,27 моль). Реакційну суміш перемішували протягом 10 годин при -78 °С, а потім гасили додаванням води (200 мл). Осад відфільтровували і промивали метанолом. Фільтрат екстрагували CH₂Cl₂ (3×200 мл), об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄ і концентрували в умовах зниженого тиску. Залишок очищали по методу колонкової хроматографії на силікагелі (петролейний ефір/етилацетат 50/1) з одержанням 3-(6-фтор-5-нітро-1H-індол-2-іл)-3-метилбутан-1-олу (6,6 г, 22 %). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,35 (ушир.с, 1H), 8,30 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,11 (д, J=12,0 Гц, 1H), 6,35 (д, J=1,2 Гц, 1H), 3,74 (т, J=6,4 Гц, 2H), 1,9 (т, J=6,4 Гц, 2H), 1,4 (с, 6H).

Стадія f: 2-(4-(Трет-бутилдиметилсилілокси)-2-метилбутан-2-іл)-6-фтор-5-нітро-1H-індол

До розчину 3-(6-фтор-5-нітро-1H-індол-2-іл)-3-метилбутан-1-олу (6,6 г, 25 ммоль) у CH₂Cl₂ (80 мл) при 0 °С додавали TBSCl (3,7 г, 25 ммоль) і імідазол (4,2 г, 62 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Осад відфільтровували і промивали метанолом. Фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску. Залишок очищали по методу колонкової хроматографії на силікагелі (петролейний ефір/етилацетат 10/1) з одержанням бажаного продукту у вигляді коричневої твердої речовини (5,0 г, 53 %). ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 9,80 (ушир.с, 1H), 8,30 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,05 (д, J=11,7 Гц, 1H), 6,33 (т, J=1,2 Гц, 1H), 3,7 (т, J=6,0 Гц, 2H), 1,91 (т, J=6,0 Гц, 2H), 1,42 (с, 6H), 0,94 (с, 9H), 0,12 (с, 6H). MS(IEP): m/z 381,1 (M+H⁺).

Бензил-2,2-диметилбут-3-иноат



Стадія a: Метил-2,2-диметил-3-оксобутаноат

До суспензії NaH (28,5 г, 0,718 моль, 60 %) у THF (270 мл) при 0 °С по краплях додавали розчин складного метилового ефіру 3-оксомасляної кислоти (78,6 г, 0,677 моль) у THF (70 мл). Суміш перемішували протягом 0,5 години при 0 °С. При 0 °С по краплях додавали MeI (99,0 г, 0,698 моль). Одержану суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 1 години. При 0 °С порціями додавали NaH (28,5 г, 0,718 моль, 60 %), і продовжували перемішувати одержану суміш протягом 0,5 год. при 0 °С. Потім при 0 °С по краплях додавали MeI (99,0 г, 0,698 моль). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом ночі. Суміш вливали у воду з льодом. Органічний шар розділяли. Водну фазу екстрагували EtOAc (3×300 мл). Об'єднані органічні шари сушили й упарювали в умовах

зниженого тиску з одержанням метил-2,2-диметил-3-оксобутаноату (52 г, 53 %), який використовували безпосередньо на наступній стадії.

Стадія b: Метил-3-хлор-2,2-диметилбут-3-еноат

До суспензії PCl_5 (161 г, 0,772 моль) у дихлорметані (600 мл) при 0 °C по краплях додавали метил-2,2-диметил-3-оксобутаноат (52 г, 0,361 моль, неочищений з останньої стадії), а потім додавали приблизно 20 крапель безводного DMF. Суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Після охолодження реакційну суміш повільно вливали у воду з льодом. Органічний шар розділяли, і водну фазу екстрагували дихлорметаном (3×300 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 і сушили над безводним Na_2SO_4 . Розчинник випарювали з одержанням продукту, метил-3-хлор-2,2-диметилбут-3-еноату, який використовували без додаткового очищення (47 г, 82 %).

Стадія c: 3-Хлор-2,2-диметилбут-3-єнова кислота

Суміш метил-3-хлор-2,2-диметилбут-3-єноату (42,0 г, 0,26 моль) і NaOH (12,4 г, 0,31 моль) у воді (300 мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Після охолодження реакційну суміш екстрагували ефіром. Органічний шар містив 20 г метил-3-хлор-2,2-диметилбут-3-єноату (48 % вихід). Водний шар підкисляли додаванням холодного 20 % розчину HCl і екстрагували ефіром (3×250 мл). Об'єднані органічні шари сушили й упарювали в умовах зниженого тиску з одержанням 3-хлор-2,2-диметилбут-3-єнової кислоти (17 г, 44 %), яку використовували безпосередньо на наступній стадії.

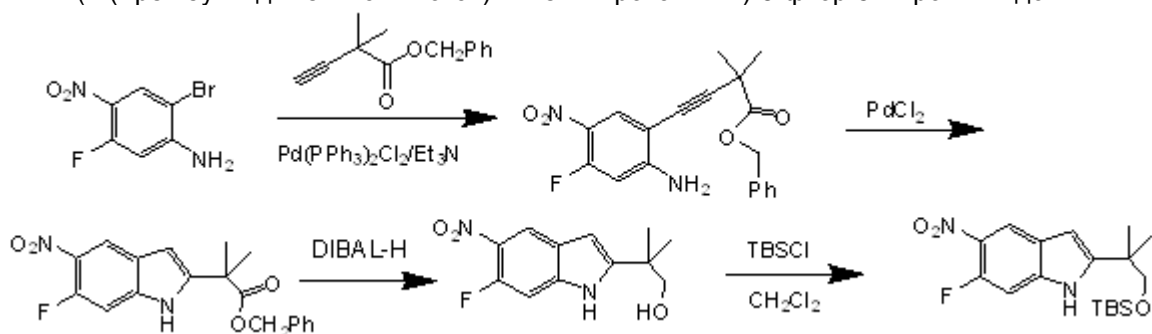
Стадія d: 2,2-Диметилбут-3-єнова кислота

У тригорлу колбу (500 мл) додавали NaNH_2 (17,8 г, 0,458 ммоль, гранули) і ДМСО (50 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі до закінчення виділення газоподібного NH_3 . При 0 °C по краплях додавали розчин 3-хлор-2,2-диметилбут-3-єнової кислоти (17,0 г, 114 ммоль) у ДМСО (50 мл). Суміш нагрівали і перемішували при 50 °C протягом 5 годин, а потім перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш вливали в холодний 20 % розчин HCl , а потім тричі екстрагували ефіром. Ефірні екстракти сушили над безводним Na_2SO_4 і концентрували з одержанням 6/1 співвідношення вихідної речовини й алкінового продукту. Залишок знову сушили з використанням ефіру і Na_2SO_4 і знову піддавали реакційним умовам, описаним вище. Реакційну суміш обробляли аналогічно з одержанням 2,2-диметилбут-3-єнової кислоти (12,0 г, 94 %).

Бензил-2,2-диметилбут-3-єноат

До перемішуваного розчину 2,2-диметилбут-3-єнової кислоти (87,7 г, 0,782 ммоль) і бензилового спирту (114,6 г, 0,938 моль) у дихлорметані (800 мл) при -20 °C додавали DCC (193,5 г, 0,938 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, а потім випарювали розчинник в умовах вакууму. Залишок очищали по методу хроматографії на силікагелі (2 % етилацетат у петролейному ефірі як елюент) з одержанням бензил-2,2-диметилбут-3-єноату (100 г, вихід 59 %). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,37-7,36 (м, 5H), 5,19 (с, 2H), 2,28 (с, 1H), 1,52 (с, 6H).

2-(1-(Трет-бутилдиметилсилілокси)-2-метилпропан-2-іл)-6-фтор-5-нітро-1H-індол



Стадія a: Бензил-4-(2-аміно-4-фтор-5-нітрофеніл)-2,2-диметилбут-3-єноат

До розчину 2-бром-5-фтор-4-нітроаніліну (23,0 г, 0,1 моль) у Et_3N (250 мл) при кімнатній температурі додавали 2,2-диметилбут-3-єновий ангідрид бензойної кислоти (59,0 г, 0,29 моль), CuI (1,85 г) і $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (2,3 г). Суміш перемішували при 80 °C протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш гасили водою, і екстрагували водний шар етилацетатом (3×100 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним Na_2SO_4 , випарювали розчинник в умовах вакууму. Залишок очищали по методу хроматографії на силікагелі (10 % етилацетат у петролейному ефірі) з одержанням бензил-4-(2-аміно-4-фтор-5-нітрофеніл)-2,2-диметилбут-3-єноату (20,0 г, 56 %). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,05 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,39-7,38 (м, 5H), 6,33 (д, $J=13,2$ Гц, 1H), 5,20 (с, 2H), 4,89 (ушир.с, 2H), 1,61 (с, 6H).

Стадія b: Бензил-2-(6-фтор-5-нітро-1H-індол-2-іл)-2-метилпропаноат

До розчину бензил-4-(2-аміно-4-фтор-5-нітрофеніл)-2,2-диметилбут-3-іноату (20,0 г, 56 ммоль) в ацетонітрилі (100 мл) при кімнатній температурі додавали PdCl_2 (5,0 г, 28 ммоль). Суміш перемішували при 80 °C протягом ночі. Суміш відфільтровували, розчинник випарювали в умовах вакууму, і очищали залишок по методу хроматографії на силікагелі (10 % EtOAc у петролейному ефірі) з одержанням бензил-2-(6-фтор-5-нітро-1H-індол-2-іл)-2-метилпропаноату (18,0 г, 90 %). ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,96 (ушир.с, 1H), 8,33 (д, $J=7,2$ Гц, 1H) 7,35-7,28 (м, 5H) 7,08 (д, $J=11,7$ Гц, 1H), 6,47 (с, 1H), 5,18 (с, 2H) 1,69 (с, 6H).

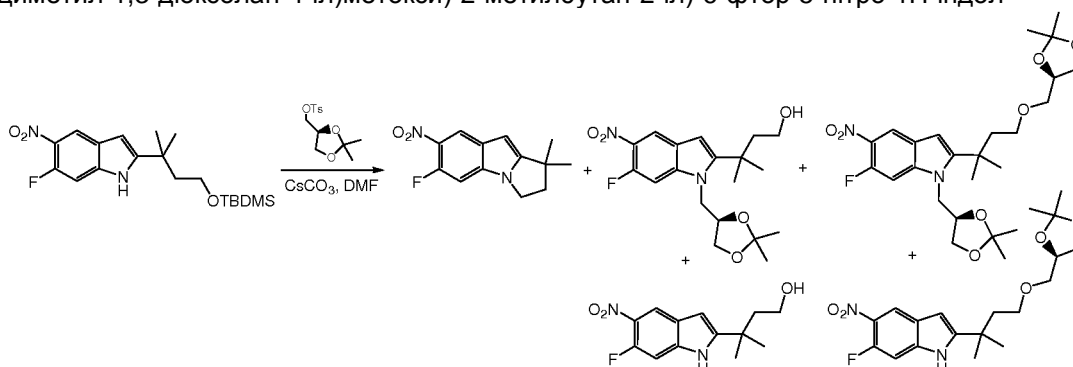
Стадія c: 2-(6-Фтор-5-нітро-1H-індол-2-іл)-2-метилпропан-1-ол

До розчину бензил-2-(6-фтор-5-нітро-1H-індол-2-іл)-2-метилпропаноату (18,0 г, 0,05 моль) у CH_2Cl_2 (100 мл) при -78 °C додавали DIBAL-H (12 мл). Суміш перемішували протягом 1 год. при цій температурі і нагрівали до кімнатної температури. Реакційну суміш гасили водою, і екстрагували водний шар EtOAc (3×100 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na_2SO_4 , випарювали розчинник в умовах вакууму. Залишок очищали по методу хроматографії на силікагелі (10 % EtOAc у петролейному ефірі) з одержанням 2-(6-фтор-5-нітро-1H-індол-2-іл)-2-метилпропан-1-олу (10,0 г, 77 %). ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 9,37 (с, 1H), 8,32 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,11 (д, $J=11,7$ Гц, 1H), 6,36 (с, 1H), 3,73 (д, $J=5,1$ Гц 2H), 1,97 (т, $J=5,1$ Гц, 1H), 1,39 (с, 6H).

Стадія d: 2-(1-(Трет-бутилдиметилсилілокси)-2-метилпропан-2-іл)-6-фтор-5-нітро-1H-індол

До перемішаного розчину 2-(6-фтор-5-нітро-1H-індол-2-іл)-2-метилпропан-1-олу (10,0 г) у CH_2Cl_2 при кімнатній температурі додавали TBSCl (8,9 г, імідазол (8,1 г, 0,12 моль). Суміш перемішували протягом ночі. Розчинник випарювали в умовах вакууму, і очищали залишок по методу хроматографії на силікагелі (10 % EtOAc у петролейному ефірі) з одержанням 2-(1-(трет-бутилдиметилсилілокси)-2-метилпропан-2-іл)-6-фтор-5-нітро-1H-індолу (5,3 г, 38 %). ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 9,51 (с, 1H), 8,31 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,02 (д, $J=11,7$ Гц, 1H), 6,32 (с, 1H), 3,63 (с, 2H), 1,35 (с, 6H), 0,99 (с, 9H), 0,11 (с, 6H).

6-Фтор-1,1-диметил-7-нітро-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-a]індол, (R)-3-(1-((2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил)-6-фтор-5-нітро-1H-індол-2-іл)-3-метилбутан-1-ол, 2-(4-(((R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метокси)-2-метилбутан-2-іл)-1-(((R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил)-6-фтор-5-нітро-1H-індол, 3-(6-фтор-5-нітро-1H-індол-2-іл)-3-метилбутан-1-ол і (R)-2-(4-((2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метокси)-2-метилбутан-2-іл)-6-фтор-5-нітро-1H-індол

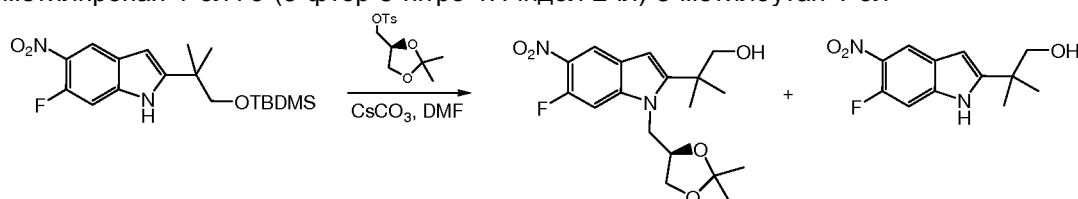


Стадія а: 6-Фтор-1,1-диметил-7-нітро-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-a]індол, (R)-3-(1-((2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил)-6-фтор-5-нітро-1H-індол-2-іл)-3-метилбутан-1-ол, 2-(4-(((R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метокси)-2-метилбутан-2-іл)-1-(((R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил)-6-фтор-5-нітро-1H-індол, 3-(6-фтор-5-нітро-1H-індол-2-іл)-3-метилбутан-1-ол і (R)-2-(4-((2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метокси)-2-метилбутан-2-іл)-6-фтор-5-нітро-1H-індол

До розчину 2-(4-(трет-бутилдиметилсилілокси)-2-метилбутан-2-іл)-6-фтор-5-нітро-1H-індолу (1,9 г, 5,0 ммоль) і (S)-(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил-4-метилбензолсульфонату (2,86 г, 10,0 ммоль) у DMF (10 мл) додавали Cs_2CO_3 (4,88 г, 15,0 ммоль). Суміш нагрівали при 90°C протягом 24 годин. Реакційну суміш розподіляли між етилацетатом і водою. Водний шар екстрагували етилацетатом, об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином і сушили над MgSO_4 . Після видалення розчинника залишок очищали по методу колонкової хроматографії (10-50 % етилацетат/гексан) з одержанням 6-фтор-1,1-диметил-7-нітро-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-a]індолу (600 мг, 48 %); МС (ІЕР): m/z розраховано 248,1, виявлено 249,2 ($M+1$)⁺; час утримання 2,00 хвилини; 2-(4-(((R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метокси)-2-метилбутан-2-іл)-1-(((R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил)-6-фтор-5-нітро-1H-індолу (270 мг, що містить небагато (R)-2-(4-((2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метокси)-2-метилбутан-2-іл)-6-фтор-5-нітро-1H-індолу); МС (ІЕР): m/z розраховано 494,2 і 380,2, виявлено 495,4 і 381,4 ($M+1$)⁺; час утримання 2,12 і 1,92 хвилини; (R)-3-(1-((2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил)-6-фтор-5-нітро-

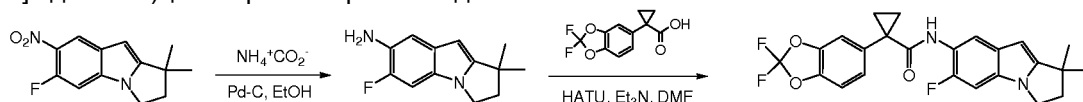
1H-індол-2-іл)-3-метилбутан-1-олу (1,0 г, що містить небагато 3-(6-фтор-5-нітро-1H-індол-2-іл)-3-метилбутан-1-олу); МС (ІЕР): m/z розраховано 380,2 і 266,1, виявлено 381,2 і 267,2 (M+1)⁺; час утримання 1,74 і 1,48 хвилини.

5 (R)-2-(1-((2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил)-6-фтор-5-нітро-1H-індол-2-іл)-2-метилпропан-1-ол і 3-(6-фтор-5-нітро-1H-індол-2-іл)-3-метилбутан-1-ол



Суміш, що містить (R)-2-(1-((2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил)-6-фтор-5-нітро-1H-індол-2-іл)-2-метилпропан-1-ол і 3-(6-фтор-5-нітро-1H-індол-2-іл)-3-метилбутан-1-ол, одержували відповідно до представленої вище методики, використовуючи як вихідну речовину 2-(1-(трет-бутилдиметилсилілокси)-2-метилпропан-2-іл)-6-фтор-5-нітро-1H-індол. (R)-2-(1-((2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил)-6-фтор-5-нітро-1H-індол-2-іл)-2-метилпропан-1-ол, МС (ІЕР): m/z розраховано 366,2, виявлено 367,2 (M+1)⁺; час утримання 1,71 хвилини; 3-(6-фтор-5-нітро-1H-індол-2-іл)-3-метилбутан-1-ол, МС (ІЕР): m/z розраховано 252,1, виявлено 253,4 (M+1)⁺; час утримання 1,42 хвилини.

15 1-(2,2-Дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(6-фтор-1,1-диметил-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-a]індол-7-іл)циклопропанкарбоксамід



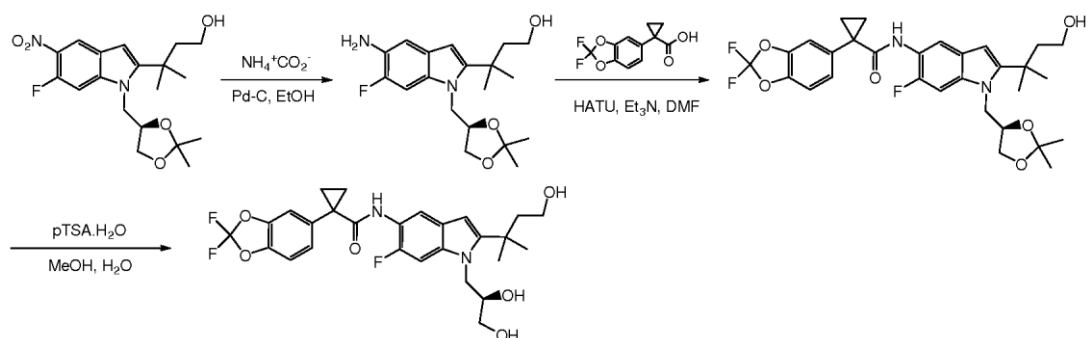
Стадія а: 6-Фтор-1,1-диметил-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-а]індол-7-амін

20 До розчину 6-фтор-1,1-диметил-7-нітро-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-а]індолу (600 мг, 2,4 ммоль) у етанолі (15 мл) додавали форміат амонію (600 мг, 9,5 ммоль) і Pd/C (10 %, 129 мг, 0,12 ммоль). Суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 10 хв. Pd-каталізатор видаляли шляхом фільтрації через целіт і промивали етанолом. Фільтрат концентрували й очищали по методу колонкової хроматографії (20-40 % етилацетат/гексани) з одержанням 6-фтор-1,1-диметил-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-а]індолу-7-аміну (260 мг, 49 %). МС (ІЕР): m/z розраховано 218,1, виявлено 219,2 (M+1)⁺. Час утримання 1,01 хвилини.

25 Стадія b: 1-(2,2-Дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(6-фтор-1,1-диметил-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-а]індол-7-іл)циклопропанкарбоксамід

30 До суміші 1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбонової кислоти (346 мг, 1,4 ммоль), 6-фтор-1,1-диметил-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-а]індол-7-аміну (260 мг, 1,2 ммоль) і HATU (543 мг, 1,4 ммоль) у DMF (5 мл) додавали триетиламін (0,40 мл, 2,9 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, а потім розподіляли між етилацетатом і водою. Водний шар екстрагували етилацетатом, об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином і сушили над MgSO₄. Після видалення розчинника залишок очищали по методу колонкової хроматографії (10-20 % етилацетат/гексани) з одержанням 1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(6-фтор-1,1-диметил-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-а]індол-7-іл)циклопропанкарбоксаміду (342 мг, 65 %). МС (ІЕР): m/z розраховано 442,2, виявлено 443,5 (M+1)⁺. Час утримання 2,30 хвилини. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,20 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,30-7,25 (м, 3H), 7,20 (м, 1H), 7,12 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,84 (д, J=11,1 Гц, 1H), 6,01 (д, J=0,5 Гц, 1H), 3,98 (т, J=6,8 Гц, 2H), 2,37 (т, J=6,8 Гц, 2H), 1,75 (дд, J=3,8, 6,9 Гц, 2H), 1,37 (с, 6H) і 1,14 (дд, J=3,9, 6,9 Гц, 2H) м.ч.

40 (R)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(1-(2,3-дигідроксипропіл)-6-фтор-2-(4-гідрокси-2-метилбутан-2-іл)-1H-індол-5-іл)циклопропанкарбоксамід



Стадія а: (R)-3-(5-аміно-1-((2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил)-6-фтор-1H-індол-2-іл)-3-метилбутан-1-ол

До розчину (R)-3-(1-((2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил)-6-фтор-5-нітро-1H-індол-2-іл)-3-метилбутан-1-олу, що містить небагато 3-(6-фтор-5-нітро-1H-індол-2-іл)-3-метилбутан-1-олу (500 мг, 1,3 ммоль), у етанолі (10 мол) додавали форміат амонію (500 мг, 7,9 ммоль) і Pd/C (10 %, 139 мг, 0,13 ммоль). Суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 5 хв. Pd-каталізатор видаляли шляхом фільтрації через целіт і промивали етанолом. Фільтрат упарювали досуха й очищали по методу колонкової хроматографії (30-50 % етилацетат/гексани) з одержанням (R)-3-(5-аміно-1-((2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил)-6-фтор-1H-індол-2-іл)-3-метилбутан-1-олу (220 мг, 48 %, що містить небагато 3-(5-аміно-6-фтор-1H-індол-2-іл)-3-метилбутан-1-олу). МС (ІЕР): m/z розраховано 350,2 виявлено 351,4 (M+1)⁺. Час утримання 0,94 хвилини.

Стадія б: (R)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(1-((2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил)-6-фтор-2-(4-гідрокси-2-метилбутан-2-іл)-1H-індол-5-іл)циклопропанкарбоксамід

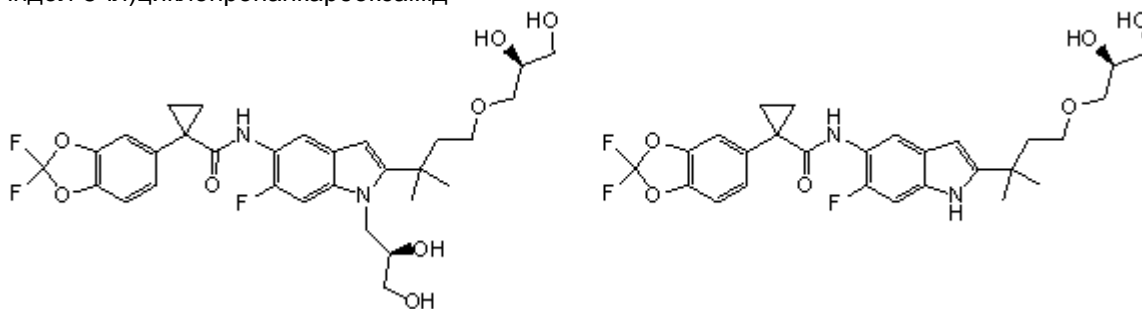
До суміші 1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбонової кислоти (183 мг, 0,75 ммоль), (R)-3-(5-аміно-1-((2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил)-6-фтор-1H-індол-2-іл)-3-метилбутан-1-олу, що містить небагато 3-(5-аміно-6-фтор-1H-індол-2-іл)-3-метилбутан-1-олу (220 мг, 0,63 ммоль), і HATU (287 мг, 0,75 ммоль) у DMF (3,0 мл) додавали триетиламін (0,21 мл, 1,5 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, а потім розподіляли між етилацетатом і водою. Водний шар екстрагували етилацетатом, об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином і сушили над MgSO₄. Після видалення розчинника залишок очищали по методу колонкової хроматографії (20-40 % етилацетат/гексани) з одержанням (R)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(1-((2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил)-6-фтор-2-(4-гідрокси-2-метилбутан-2-іл)-1H-індол-5-іл)циклопропанкарбоксаміду (315 мг, 87 %, що містить небагато 1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(6-фтор-2-(4-гідрокси-2-метилбутан-2-іл)-1H-індол-5-іл)циклопропанкарбоксаміду). МС (ІЕР): m/z розраховано 574,2 виявлено 575,7 (M+1)⁺. Час утримання 2,08 хвилини.

Стадія с: (R)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(1-(2,3-дигідроксипропіл)-6-фтор-2-(4-гідрокси-2-метилбутан-2-іл)-1H-індол-5-іл)циклопропанкарбоксамід

До розчину (R)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(1-((2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил)-6-фтор-2-(4-гідрокси-2-метилбутан-2-іл)-1H-індол-5-іл)циклопропанкарбоксаміду, що містить небагато 1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(6-фтор-2-(4-гідрокси-2-метилбутан-2-іл)-1H-індол-5-іл)циклопропанкарбоксаміду (315 мг, 0,55 ммоль), у метанолі (3 мл) і воді (0,3 мл) додавали p-TsOH·H₂O (21 мг, 0,11 ммоль). Суміш нагрівали при 80°C протягом 30 хвилин. Реакційну суміш розподіляли між етилацетатом і водою, і двічі екстрагували водний шар етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином NaHCO₃ і сольовим розчином і сушили над MgSO₄. Після видалення розчинника залишок очищали по методу колонкової хроматографії (20-80 % етилацетат/гексани) з одержанням (R)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(1-(2,3-дигідроксипропіл)-6-фтор-2-(4-гідрокси-2-метилбутан-2-іл)-1H-індол-5-іл)циклопропанкарбоксаміду (92 мг, 31 %). МС (ІЕР): m/z розраховано 534,2, виявлено 535,5 (M+1)⁺. Час утримання 1,72 хвилини. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,32 (с, 1H), 7,53 (д, J=1,0 Гц, 1H), 7,43-7,31 (м, 4H), 6,17 (с, 1H), 4,97-4,92 (м, 2H), 4,41 (дд, J=2,4, 15,0 Гц, 1H), 4,23 (т, J=5,0 Гц, 1H), 4,08 (дд, J=8,6, 15,1 Гц, 1H), 3,87 (с, 1H), 3,48-3,44 (м, 1H), 3,41-3,33 (м, 1H), 3,20 (дд, J=7,4, 12,7 Гц, 2H), 1,94-1,90 (м, 2H), 1,48-1,45 (м, 2H), 1,42 (с, 3H), 1,41 (с, 3H) і 1,15-1,12 (м, 2H) м.ч.

1-(2,2-Дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-(4-((S)-2,3-дигідроксипропокси))-2-метилбутан-2-іл)-1-((R)-(2,3-дигідроксипропіл)-6-фтор-1H-індол-5-іл)циклопропанкарбоксамід і (S)-1-(2,2-

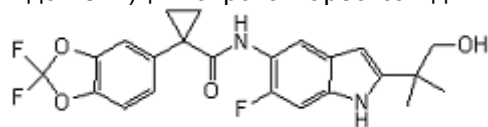
дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-(4-(2,3-дигідроксипропокси)-2-метилбутан-2-іл)-6-фтор-1Н-індол-5-іл)циклопропанкарбоксамід



1-(2,2-Дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-(4-((S)-2,3-дигідроксипропокси))-2-метилбутан-2-іл)-1-((R)-(2,3-дигідроксипропіл)-6-фтор-1Н-індол-5-іл)циклопропанкарбоксамід і (S)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-(4-(2,3-дигідроксипропокси)-2-метилбутан-2-іл)-6-фтор-1Н-індол-5-іл)циклопропанкарбоксамід

1-(2,2-Дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-(4-((S)-2,3-дигідроксипропокси))-2-метилбутан-2-іл)-1-((R)-(2,3-дигідроксипропіл)-6-фтор-1Н-індол-5-іл)циклопропанкарбоксамід і (S)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-(4-(2,3-дигідроксипропокси)-2-метилбутан-2-іл)-6-фтор-1Н-індол-5-іл)циклопропанкарбоксамід одержували згідно зі схемою, аналогічною представлений вище, використовуючи як вихідну речовину 2-(4-(((R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метокси)-2-метилбутан-2-іл)-1-(((R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил)-6-фтор-5-нітро-1Н-індол, що містить небагато (R)-2-(4-((2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метокси)-2-метилбутан-2-іл)-6-фтор-5-нітро-1Н-індолу. 1-(2,2-Дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-(4-((S)-2,3-дигідроксипропокси))-2-метилбутан-2-іл)-1-((R)-(2,3-дигідроксипропіл)-6-фтор-1Н-індол-5-іл)циклопропанкарбоксамід, МС (ІЕР): m/z розраховано 608,2, виявлено 609,5 (M+1)⁺; час утримання 1,67 хвилини. ¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,32 (с, 1Н), 7,53 (с, 1Н), 7,43-7,31 (м, 4Н), 6,19 (с, 1Н), 4,95-4,93 (м, 2Н), 4,51 (д, J=5,0 Гц, 1Н), 4,42-4,39 (м, 2Н), 4,10-4,04 (м, 1Н), 3,86 (с, 1Н), 3,49-3,43 (м, 2Н), 3,41-3,33 (м, 1Н), 3,30-3,10 (м, 6Н), 2,02-1,97 (м, 2Н), 1,48-1,42 (м, 8Н) і 1,13 (дд, J=4,0, 6,7 Гц, 2Н) м.ч.; (S)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-(4-(2,3-дигідроксипропокси)-2-метилбутан-2-іл)-6-фтор-1Н-індол-5-іл)циклопропанкарбоксамід, МС (ІЕР): m/z розраховано 534,2, виявлено 535,5 (M+1)⁺; час утримання 1,81 хвилини. ¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,91 (д, J=1,5 Гц, 1Н), 8,30 (с, 1Н), 7,53 (с, 1Н), 7,42-7,33 (м, 3Н), 7,03 (д, J=10,9 Гц, 1Н), 6,07 (д, J=1,6 Гц, 1Н), 4,56 (д, J=5,0 Гц, 1Н), 4,43 (т, J=5,7 Гц, 1Н), 3,51-3,46 (м, 1Н), 3,31-3,13 (м, 6Н), 1,88 (т, J=7,3 Гц, 2Н), 1,48-1,45 (м, 2Н), 1,31 (с, 6Н) і 1,15-1,12 (м, 2Н) м.ч.

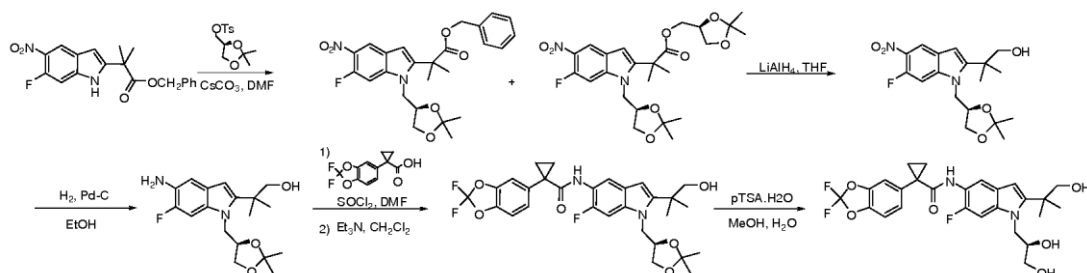
1-(2,2-Дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(6-фтор-2-(1-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)-1Н-індол-5-іл)циклопропанкарбоксамід



1-(2,2-Дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(6-фтор-2-(1-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)-1Н-індол-5-іл)циклопропанкарбоксамід

1-(2,2-Дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(6-фтор-2-(1-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)-1Н-індол-5-іл)циклопропанкарбоксамід одержували згідно зі схемою, аналогічною представлений вище, використовуючи як вихідну речовину суміш, що містить (R)-2-(1-((2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил)-6-фтор-5-нітро-1Н-індол-2-іл)-2-метилпропан-1-ол і 3-(6-фтор-5-нітро-1Н-індол-2-іл)-3-метилбутан-1-ол. МС (ІЕР): m/z розраховано 446,2, виявлено 447,5 (M+1)⁺. Час утримання 1,88 хвилини. ¹Н-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,68 (с, 1Н), 8,20 (д, J=7,7 Гц, 1Н), 7,30-7,21 (м, 3Н), 7,12 (д, J=8,2 Гц, 1Н), 6,94 (д, J=11,2 Гц, 1Н), 6,18 (с, 1Н), 3,64 (с, 2Н), 1,75 (дд, J=3,8, 6,8 Гц, 2Н), 1,34 (с, 6Н) і 1,14 (дд, J=3,9, 6,9 Гц, 2Н) м.ч.

(R)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(1-(2,3-дигідроксипропіл)-6-фтор-2-(1-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)-1Н-індол-5-іл)циклопропанкарбоксамід



Стадія а: (R)-бензил-2-(1-((2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил)-6-фтор-5-нітро-1H-індол-2-іл)-2-метилпропаноат і ((S)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил-2-(1-(((R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил)-6-фтор-5-нітро-1H-індол-2-іл)-2-метилпропаноат

До суміші бензил-2-(6-фтор-5-нітро-1H-індол-2-іл)-2-метилпропаноату (3,0 г, 8,4 ммоль) і (S)-(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил-4-метилбензолсульфонату (7,23 г, 25,3 ммоль) у DMF (17 мл) додавали карбонат цезію (8,23 г, 25,3 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 80 °С протягом 46 годин в атмосфері азоту. Потім суміш розподіляли між етилацетатом і водою. Водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднані етилацетатні шари промивали сольовим розчином, сушили над MgSO_4 , фільтрували і концентрували. Неочищений продукт, в'язке коричневе масло, що містить обидва представлених вище продукти, використовували безпосередньо на наступній стадії без додаткового очищення. (R)-бензил-2-(1-((2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил)-6-фтор-5-нітро-1H-індол-2-іл)-2-метилпропаноат, МС (ІЕР): m/z розраховано 470,2, виявлено 471,5 ($M+1$)⁺; час утримання 2,20 хвилини; ((S)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил-2-(1-(((R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил)-6-фтор-5-нітро-1H-індол-2-іл)-2-метилпропаноат, МС (ІЕР): m/z розраховано 494,5, виявлено 495,7 ($M+1$)⁺; час утримання 2,01 хвилини.

Стадія b: (R)-2-(1-((2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил)-6-фтор-5-нітро-1H-індол-2-іл)-2-метилпропан-1-ол

Неочищений продукт реакції, одержаний на стадії (а), розчиняли в THF (42 мл) і охолоджували на бані з льодом. По краплях додавали LiAlH_4 (16,8 мл 1М розчин, 16,8 ммоль). Після завершення додавання реакційну суміш перемішували ще протягом 5 хвилин. Реакційну суміш гасили додаванням води (1 мл), 15 % розчину NaOH (1 мл), а потім води (3 мл). Суміш фільтрували через целіт, тверді речовини промивали THF і етилацетатом. Фільтрат концентрували й очищали по методу колонкової хроматографії (30-60 % етилацетат/гексани) з одержанням продукту у вигляді коричневого масла (2,68 г, 87 % у 2 прийоми). МС (ІЕР): m/z розраховано 366,4, виявлено 367,3 ($M+1$)⁺. Час утримання 1,68 хвилин. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,34 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,65 (д, $J=13,4$ Гц, 1H), 6,57 (с, 1H), 4,94 (т, $J=5,4$ Гц, 1H), 4,64-4,60 (м, 1H), 4,52-4,42(м, 2H), 4,16-4,14 (м, 1H), 3,76-3,74 (м, 1H), 3,63-3,53 (м, 2H), 1,42 (с, 3H), 1,38-1,36 (м, 6H) і 1,19 (с, 3H) м.ч.

Стадія с: (R)-2-(5-аміно-1-((2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил)-6-фтор-1H-індол-2-іл)-2-метилпропан-1-ол

(R)-2-(1-((2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил)-6-фтор-5-нітро-1H-індол-2-іл)-2-метилпропан-1-ол (2,5 г, 6,82 ммоль) розчиняли в етанолі (70 мл), і барботували реакційну суміш N_2 . Потім додавали Pd-C (250 мг, 5 % мас.). Реакційну суміш знову барботували азотом, а потім перемішували в атмосфері H_2 (атм.). Через 2,5 години по методу РХ/МС спостерігали лише часткове перетворення до продукту. Реакційну суміш фільтрували через целіт і концентрували. Залишок повторно піддавали впливу представлених вище реакційних умов. Через 2 години по методу РХ/МС спостерігали повне перетворення до продукту. Реакційну суміш фільтрували через целіт. Фільтрат концентрували з одержанням продукту у вигляді чорної твердої речовини (1,82 г, 79 %). МС (ІЕР): m/z розраховано 336,2, виявлено 337,5 ($M+1$)⁺. Час утримання 0,86 хвилини. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,17 (д, $J=12,6$ Гц, 1H), 6,76 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 6,03 (с, 1H), 4,79-4,76 (м, 1H), 4,46 (с, 2H), 4,37-4,31 (м, 3H), 4,06 (дд, $J=6,1, 8,3$ Гц, 1H), 3,70-3,67 (м, 1H), 3,55-3,52 (м, 2H), 1,41 (с, 3H), 1,32 (с, 6H) і 1,21 (с, 3H) м.ч.

Стадія d: (R)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(1-((2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил)-6-фтор-2-(1-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)-1H-індол-5-іл)циклопропанкарбоксамід

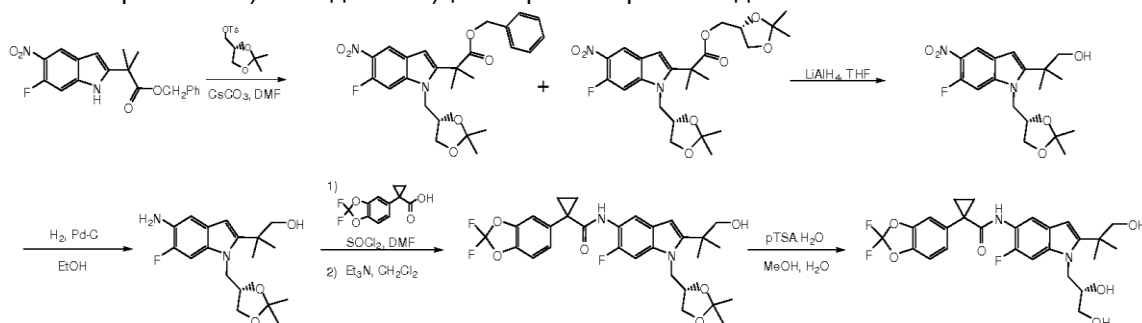
До перемішаної суміші 1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбонової кислоти (1,87 г, 7,7 ммоль) і тіонілхлориду (1,30 мл, 17,9 ммоль) додавали DMF (3 краплі). Через 1 годину утворювався прозорий розчин. Розчин концентрували в умовах вакууму, а потім додавали толуол (3 мл), і знову концентрували суміш. Стадію додавання толуолу повторювали ще раз, і поміщали залишок в умови високого вакууму на 10 хвилин. Хлорангідрид потім розчиняли в дихлорметані (10 мл) і додавали до суміші (R)-2-(5-аміно-1-((2,2-диметил-1,3-

діоксолан-4-іл)метил)-6-фтор-1H-індол-2-іл)-2-метилпропан-1-олу (1,8 г, 5,4 ммоль) і триетиламіну (2,24 мл, 16,1 ммоль) у дихлорметані (45 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш промивали 1н розчином HCl, насиченим розчином NaHCO₃ і сольовим розчином, сушили над MgSO₄ і концентрували з одержанням продукту, чорної пінистої твердої речовини (3 г, 100 %). МС (ІЕР): m/z розраховано 560,6, виявлено 561,7 (M+1)⁺. Час утримання 2,05 хвилини. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,31 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,42-7,40 (м, 2H), 7,34-7,30 (м, 3H), 6,24 (с, 1H), 4,51-4,48 (м, 1H), 4,39-4,34 (м, 2H), 4,08 (дд, J=6,0, 8,3 Гц, 1H), 3,69 (т, J=7,6 Гц, 1H), 3,58-3,51 (м, 2H), 1,48-1,45 (м, 2H), 1,39 (с, 3H), 1,34-1,33 (м, 6H), 1,18 (с, 3H) і 1,14-1,12 (м, 2H) м.ч.

Стадія е: (R)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(1-(2,3-дигідроксипропіл)-6-фтор-2-(1-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)-1H-індол-5-іл)циклопропанкарбоксамід

(R)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(1-((2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил)-6-фтор-2-(1-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)-1H-індол-5-іл)циклопропанкарбоксамід (3,0 г, 5,4 ммоль) розчиняли в метанолі (52 мл). Додавали воду (5,2 мл), а потім p-TsOH·H₂O (204 мг, 1,1 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 80 °C протягом 45 хвилин. Розчин концентрували, а потім розподіляли між етилацетатом і насиченим розчином NaHCO₃. Етилацетатний шар сушили над MgSO₄ і концентрували. Залишок очищали по методу колонкової хроматографії (50-100 % етилацетат/гексани) з одержанням продукту у вигляді кремової пінистої твердої речовини (1,3 г, 47 %, ee>98 % по методу SFC). МС (ІЕР): m/z розраховано 520,5, виявлено 521,7 (M+1)⁺. Час утримання 1,69 хвилини. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,31 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,42-7,38 (м, 2H), 7,33-7,30 (м, 2H), 6,22 (с, 1H), 5,01 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,90 (т, J=5,5 Гц, 1H), 4,75 (т, J=5,8 Гц, 1H), 4,40 (дд, J=2,6, 15,1 Гц, 1H), 4,10 (дд, J=8,7, 15,1 Гц, 1H), 3,90 (с, 1H), 3,65-3,54 (м, 2H), 3,48-3,33 (м, 2H), 1,48-1,45 (м, 2H), 1,35 (с, 3H), 1,32 (с, 3H) і 1,14-1,11 (м, 2H) м.ч.

(S)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(1-(2,3-дигідроксипропіл)-6-фтор-2-(1-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)-1H-індол-5-іл)циклопропанкарбоксамід



Стадія а: (S)-бензил-2-(1-((2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил)-6-фтор-5-нітро-1H-індол-2-іл)-2-метилпропаноат і ((R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил-2-(1-(((S)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил)-6-фтор-5-нітро-1H-індол-2-іл)-2-метилпропаноат

До суміші бензил-2-(6-фтор-5-нітро-1H-індол-2-іл)-2-метилпропаноату (1,0 г, 2,8 ммоль) і (S)-2-(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил-4-метилбензолсульфонату (3,21 г, 11,2 ммоль) у DMF (5,6 мл) додавали карбонат цезію (2,74 г, 8,4 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 80 °C протягом 64 годин в атмосфері азоту. Потім суміш розподіляли між етилацетатом і водою. Водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднані етилацетатні шари промивали сольовим розчином, сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували. Неочищений продукт, в'язке коричневе масло, що містить обидва представлених вище продукти, використовували безпосередньо на наступній стадії без додаткового очищення. (S)-бензил-2-(1-((2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил)-6-фтор-5-нітро-1H-індол-2-іл)-2-метилпропаноат, МС (ІЕР): m/z розраховано 470,2, виявлено 471,5 (M+1)⁺; час утримання 2,22 хвилини; ((R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил-2-(1-(((S)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил)-6-фтор-5-нітро-1H-індол-2-іл)-2-метилпропаноат, МС (ІЕР): m/z розраховано 494,5, виявлено 495,5 (M+1)⁺; час утримання 2,03 хвилини.

Стадія b: (S)-2-(1-((2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил)-6-фтор-5-нітро-1H-індол-2-іл)-2-метилпропан-1-ол

Неочищену реакційну суміш (S)-бензил-2-(1-((2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил)-6-фтор-5-нітро-1H-індол-2-іл)-2-метилпропаноату і ((R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил-2-(1-(((S)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил)-6-фтор-5-нітро-1H-індол-2-іл)-2-метилпропаноату розчиняли в THF (15 мл) і охолоджували на бані з льодом. По краплях додавали LiAlH₄ (2,8 мл, 1М розчин, 2,8 ммоль). Після завершення додавання реакційну суміш перемішували протягом 5 хвилин. Реакційну суміш гасили додаванням води (0,5 мл), 15 % розчину NaOH (0,5 мл), а потім води (1,5 мл). Суміш фільтрували через целіт, тверді речовини промивали THF і етилацетатом.

Фільтрат концентрували й очищали по методу колонкової хроматографії (30-60 % етилацетат/гексани) з одержанням продукту у вигляді коричневого масла (505 мг, 49 % у 2 прийоми). МС (ІЕР): m/z розраховано 366,4, виявлено 367,3 ($M+1$)⁺. Час утримання 1,68 хвилини. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,34 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,65(д, J=13,5 Гц, 1H), 6,57 (с, 1H), 4,94 (т, J=5,4 Гц, 1H), 4,64-4,60 (м, 1H), 4,52-4,42 (м, 2H), 4,14 (дд, J=6,2, 8,4 Гц, 1H), 3,74 (дд, J=7,0, 8,3 Гц, 1H), 3,63-3,53 (м, 2H), 1,42 (с, 3H), 1,37 (м, 6H) і 1,19 (с, 3H) м.ч.

Стадія с: (S)-2-(5-аміно-1-((2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил)-6-фтор-1H-індол-2-іл)-2-метилпропан-1-ол

(S)-2-(1-((2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил)-6-фтор-5-нітро-1H-індол-2-іл)-2-метилпропан-1-ол (500 мг, 1,4 ммоль) розчиняли в етанолі (15 мл), і барботували реакційну суміш N₂. Потім додавали Pd-C (50 мг, 5 % мас.). Реакційну суміш знову барботували азотом, а потім перемішували в атмосфері H₂ (атм.). Через 1 годину по методу РХ/МС спостерігали лише часткове перетворення до продукту. Реакційну суміш фільтрували через целіт і концентрували. Залишок повторно піддавали впливу представлених вище реакційних умов. Через 1 годину по методу РХ/МС спостерігали повне перетворення до продукту. Реакційну суміш фільтрували через целіт. Фільтрат концентрували з одержанням продукту у вигляді чорної твердої речовини (420 мг, 91 %). МС (ІЕР): m/z розраховано 336,2, виявлено 337,5 ($M+1$)⁺. Час утримання 0,90 хвилини. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,17 (д, J=12,6 Гц, 1H), 6,76 (д, J=9,0 Гц, 1H), 6,03 (с, 1H), 4,78 (ушир.с, 1H), 4,46 (с, 2H), 4,41-4,27 (м, 3H), 4,06 (дд, J=6,1, 8,3 Гц, 1H), 3,70-3,67 (м, 1H), 3,53 (дд, J=10,7, 17,2 Гц, 2H), 1,40 (с, 3H), 1,32 (с, 6H) і 1,21 (с, 3H) м.ч.

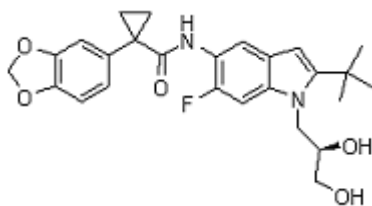
Стадія d: (S)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(1-((2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил)-6-фтор-2-(1-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)-1H-індол-5-іл)циклопропанкарбоксамід

До перемішаної суміші 1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбонової кислоти (187 мг, 0,8 ммоль) і тіонілхлориду (0,13 мл, 1,8 ммоль) додавали DMF (3 краплі). Через 30 хвилин утворювався прозорий розчин. Невелику кількість змішували з піперидином для підтвердження утворення хлорангідриду. Розчин концентрували на роторному випарнику, а потім додавали толуол (1 мл), і знову концентрували суміш. Стадію додавання толуолу повторювали ще раз, і поміщали залишок в умови високого вакууму на 10 хвилин. Потім хлорангідрид розчиняли в дихлорметані (2 мл) і додавали до суміші (S)-2-(5-аміно-1-((2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил)-6-фтор-1H-індол-2-іл)-2-метилпропан-1-олу (200 мг, 0,6 ммоль) і триетиламіну (0,25 мл, 1,8 ммоль) у дихлорметані (4 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 45 хвилин. Реакційну суміш промивали 1н розчином HCl, насиченим розчином NaHCO₃ і сольовим розчином, сушили над MgSO₄ і концентрували з одержанням продукту у вигляді чорної пінистої твердої речовини (320 мг, 96 %). МС (ІЕР): m/z розраховано 560,6, виявлено 561,5 ($M+1$)⁺. Час утримання 2,05 хвилини. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,31 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,42-7,40 (м, 2H), 7,34-7,30 (м, 3H), 6,24 (с, 1H), 4,84 (т, J=5,5 Гц, 1H), 4,51-4,46 (м, 1H), 4,41-4,32 (м, 2H), 4,08 (дд, J=6,0, 8,3 Гц, 1H), 3,71-3,67 (м, 1H), 3,58-3,50 (м, 2H), 1,48-1,45 (м, 2H), 1,40 (с, 3H), 1,34-1,33 (м, 6H), 1,18 (с, 3H) і 1,14-1,12 (м, 2H) м.ч.

Стадія e: (S)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(1-(2,3-дигідроксипропіл)-6-фтор-2-(1-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)-1H-індол-5-іл)циклопропанкарбоксамід

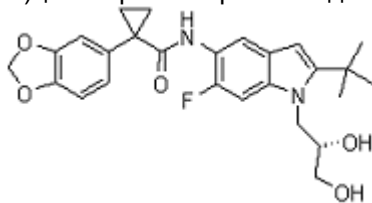
(S)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(1-((2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил)-6-фтор-2-(1-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)-1H-індол-5-іл)циклопропанкарбоксамід (290 г, 0,5 ммоль) розчиняли в метанолі (5 мл). Додавали воду (0,5 мл), а потім p-TsOH·H₂O (20 мг, 0,1 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 80 °C протягом 45 хвилин. Розчин потім розподіляли між етилацетатом і насиченим розчином NaHCO₃. Етилацетатний шар сушили над MgSO₄ і концентрували. Залишок очищали по методу колонкової хроматографії (50-100 % етилацетат/гексани) з одержанням продукту у вигляді кремової пінистої твердої речовини. (146 мг, 54 %, ee>97 % по методу SFC). МС (ІЕР): m/z розраховано 520,5, виявлено 521,5 ($M+1$)⁺. Час утримання 1,67 хвилини. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,31 (с, 1H), 7,53 (д, J=1,1 Гц, 1H), 7,42-7,37 (м, 2H), 7,33-7,30 (м, 2H), 6,22 (с, 1H), 5,01 (д, J=5,0 Гц, 1H), 4,91 (т, J=5,5 Гц, 1H), 4,75 (т, J=5,8 Гц, 1H), 4,42-4,38 (м, 1H), 4,10 (дд, J=8,8, 15,1 Гц, 1H), 3,90 (с, 1H), 3,64-3,54 (м, 2H), 3,48-3,33 (м, 2H), 1,48-1,45 (м, 2H), 1,35 (с, 3H), 1,32 (с, 3H) і 1,14-1,11 (м, 2H) м.ч.

(R)-1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-трет-бутил-1-(2,3-дигідроксипропіл)-6-фтор-1H-індол-5-іл)циклопропанкарбоксамід



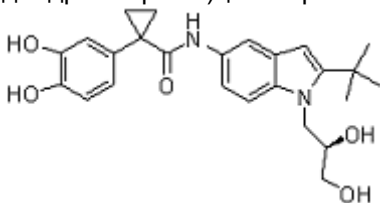
(R)-1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-трет-бутил-1-(2,3-дигідроксипропіл)-6-фтор-1H-індол-5-іл)циклопропанкарбоксамід одержували з використанням експериментальної методики, подібної описаній в Прикладі 72, з 1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбонової кислоти і 2-трет-бутил-6-фтор-5-нітро-1H-індолу.

(S)-1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-трет-бутил-1-(2,3-дигідроксипропіл)-6-фтор-1H-індол-5-іл)циклопропанкарбоксамід



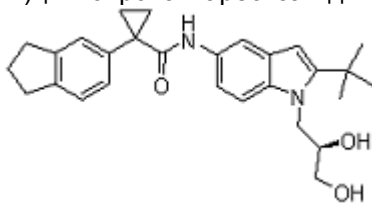
(S)-1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-трет-бутил-1-(2,3-дигідроксипропіл)-6-фтор-1H-індол-5-іл)циклопропанкарбоксамід одержували з використанням експериментальної методики, подібної описаній в Прикладі 72, з 1-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбонової кислоти і 2-трет-бутил-6-фтор-5-нітро-1H-індолу.

(R)-N-(2-трет-бутил-1-(2,3-дигідроксипропіл)-1H-індол-5-іл)-1-(3,4-дигідроксифеніл)циклопропанкарбоксамід



(R)-N-(2-трет-бутил-1-(2,3-дигідроксипропіл)-1H-індол-5-іл)-1-(3,4-дигідроксифеніл)циклопропанкарбоксамід одержували з використанням експериментальної методики, подібної описаній в Прикладі 72, з 1-(3,4-дигідроксифеніл)циклопропанкарбонової кислоти і 2-трет-бутил-5-нітро-1H-індолу.

(R)-N-(2-трет-бутил-1-(2,3-дигідроксипропіл)-1H-індол-5-іл)-1-(2,3-дигідро-1H-інден-5-іл)циклопропанкарбоксамід



(R)-N-(2-трет-бутил-1-(2,3-дигідроксипропіл)-1H-індол-5-іл)-1-(2,3-дигідро-1H-інден-5-іл)циклопропанкарбоксамід одержували з використанням експериментальної методики, подібної описаній в Прикладі 72, з 1-(2,3-дигідро-1H-інден-5-іл)циклопропанкарбонової кислоти і 2-трет-бутил-5-нітро-1H-індолу.

Фахівець в галузі хімії може використовувати приклади і схеми разом з відомими методологіями синтезу для синтезу сполук за даним винаходом, включаючи сполуки, представлені нижче в Таблиці 3.

Таблиця 3

Фізичні дані типових сполук

Спол. №	PX/MC M+1	PX/RT хв.	ЯМР
1	373,3	2,49	
2	469,4	3,99	
3	381,3	3,69	

Продовження таблиці 3

Спол. №	PX/MC M+1	PX/RT хв.	ЯМР
4	448,3	1,75	
5	389,3	3,3	
6	463	1,87	
7	363,3	3,7	
8	405,5	3,87	
9	487,3	2,12	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,65 (с, 1H), 7,55 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,49 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,38 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,30-7,25 (м, 2H), 7,08 (дд, J=8,8, 1,9 Гц, 1H), 6,11 (с, 1H), 4,31 (т, J=7,4 Гц, 2H), 3,64 (т, J=7,3 Гц, 2H), 3,20 (т, J=7,6 Гц, 2H), 1,92 (т, J=7,6 Гц, 2H), 1,45 (м, 2H), 1,39 (с, 6H), 1,10 (м, 2H)
10	388	3,34	
11	452,3	2,51	
12	527	2,36	
13	498	1,85	
14	404,5	1,18	
15	369,2	3,81	
16	419,2	2,24	
17	389,2	2,02	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,41 (с, 1H), 7,59 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,15 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,06-7,02 (м, 2H), 6,96-6,90 (м, 2H), 6,03 (с, 2H), 5,98 (д, J=0,7 Гц, 1H), 4,06 (т, J=6,8 Гц, 2H), 2,35 (т, J=6,8 Гц, 2H), 1,42-1,38 (м, 2H), 1,34 (с, 6H), 1,05-1,01 (м, 2H)
18	395,3	3,6	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,91 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,67 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,08-6,92 (м, 4H), 6,09-6,03 (м, 3H), 1,47-1,42 (м, 2H), 1,31 (д, J=7,3 Гц, 9H), 1,09-1,05 (м, 2H)
19	457,2	1,97	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ CN) 7,50 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,41 (д, J=1,6 Гц, 2H), 7,36 (дд, J=1,7, 8,3 Гц, 1H), 7,29-7,24 (м, 2H), 7,02 (дд, J=2,1, 8,8 Гц, 1H), 6,24 (с, 1H), 4,40 (т, J=7,1 Гц, 2H), 3,80 (т, J=7,1 Гц, 2H), 1,59-1,55 (м, 2H), 1,50 (с, 9H), 1,15-1,12 (м, 2H)
20	375,5	3,71	
21	496	206	
22	421,14	1,53	
23	363,3	3,62	
24	378,5	2,66	
25	417,5	3,53	
26	454,3	3,18	
27	596,2	2,58	
28	379,3	2,92	
29	481	1,69	
30	504,2	1,95	
31	517	1,92	
32	403,5	3,5	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,76 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 7,79 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,62 (дд, J=2,4, 8,6 Гц, 1H), 7,55 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,14 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,05-7,01 (м, 2H), 6,03 (д, J=1,6 Гц, 1H), 4,54 (т, J=6,4 Гц, 2H), 2,79 (т, J=6,4 Гц, 2H), 1,44 (м, 2H), 1,32 (с, 9H), 1,03 (м, 2H)
33	321,3	2,98	
34	450,2	2,02	
35	395,1	3,59	
36	509	2,01	
37	447,2	2,02	

Продовження таблиці 3

Спол. №	PX/MC M+1	PX/RT хв.	ЯМР
38	379,1	2,16	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,78 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,57 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,17 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,03-6,90 (м, 4H), 6,12 (д, J=1,5 Гц, 1H), 6,03 (с, 2H), 5,18 (с, 1H), 1,50 (с, 6H), 1,41-1,38 (м, 2H), 1,05-0,97 (м, 2H)
39	373,3	3,74	
40	372,8	3,8	
41	397,3	3,41	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,44 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 7,85 (д, J=1,2 Гц, 2H), 7,71 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,47-7,43 (м, 2H), 7,32-7,26 (м, 2H), 7,12 (дд, J=2,0, 8,7 Гц, 1H), 7,04 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,97-6,90 (м, 2H), 6,84 (д, J=1,3 Гц, 1H), 6,03 (с, 2H), 1,43-1,40 (м, 2H), 1,07-1,03 (м, 2H)
42	505,3	2,23	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСO-d ₆) 8,33 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,42-7,39 (м, 2H), 7,33-7,25 (м, 2H), 6,14 (с, 1H), 4,99 (с, 1H), 4,31-4,27 (м, 3H), 3,64 (т, J=7,0 Гц, 2H), 3,20 (т, J=7,6 Гц, 2H), 1,91 (т, J=7,6 Гц, 2H), 1,46 (м, 2H), 1,39 (с, 6H), 1,13 (м, 2H)
43	505,4	1,97	
44	407,7	1,76	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО) 10,31 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,53 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,03 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,97-6,90 (м, 3H), 6,05-6,03 (м, 3H), 4,72 (с, 2H), 1,40-1,38 (м, 2H), 1,34 (с, 9H), 1,04-1,00 (м, 2H)
45	497,2	2,26	
46	391,3	3,41	
47	377,5	3,48	
48	427,5	4,09	
49	402,2	3,06	
50	421,1	1,81	
51	407,5	3,34	
52	464,3	2,87	
53	405,3	3,65	
54	375	1,84	
55	505,4	1,96	
56	335,3	3,18	
57	445,2	3,27	
58	491	1,88	
59	478	1,98	
60	413,3	3,95	
61	402,5	3,71	
62	393,3	1,98	
63	407,2	2,91	
64	505,4	1,98	
65	377,5	3,53	
66	417,5	4,06	
67	333,3	3,53	
68	397,3	3,86	
69	506	1,67	
70	501	2,1	
71	335,3	3,22	
72	487	1,93	
73	417,5	3,88	
74	395	1,95	
75	548	1,64	
76	418,3	2,9	
77	377,3	3,87	
78	363,3	3,48	
79	476	1,8	

Продовження таблиці 3

Спол. №	PX/MC M+1	PX/RT хв.	ЯМР
80	447,3	2,18	
81	492,4	2	
82	564,3	1,35	
83	467,3	1,72	
84	445,2	3,08	
85	389,5	3,86	
86	374,3	3,11	
87	435	3,87	
88	465	1,89	
89	411,3	3,89	
90	449,3	3,92	
91	393,3	3,12	
92	469,6	1,75	
93	476,5	2,88	
94	377,5	3,41	
95	375,3	3,43	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,52 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,46 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,10-6,89 (м, 5H), 6,03 (с, 2H), 2,68-2,65 (м, 2H), 2,56-2,54 (м, 2H), 1,82-1,77 (м, 4H), 1,41-1,34 (м, 2H), 1,04-0,97 (м, 2H)
96	346,1	3,1	
97	367,3	3,72	
98	440,3	3,26	
99	393,1	3,18	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,80 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 7,83 (м, 1H), 7,33-7,26 (м, 2H), 7,07 (м, 1H), 7,02 (м, 1H), 6,96-6,89 (м, 2H), 6,02 (с, 2H), 4,33 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 1,42-1,39 (м, 2H), 1,33 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,06-1,03 (м, 2H)
100	421,3	1,85	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 13,05 (с, 1H), 9,96 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,89 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,74 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,02 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,96-6,88 (м, 2H), 6,22 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,02 (с, 2H), 1,43-1,40 (м, 2H), 1,37 (с, 9H), 1,06-1,02 (м, 2H)
101	387,5	2,51	
102	479	3,95	
103	420,3	3,12	
104	469,5	3,97	
105	391,3	2,04	
106	375,2	2,82	
107	349,3	3,33	
108	503,3	1,88	
109	451,5	1,59	
110	361,5	3,7	
111	391,3	3,65	
112	335,3	3,03	
113	496,5	1,68	
114	381,5	3,72	
115	390,3	3,22	
116	397,3	3,52	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,27 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,08 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,65-7,61 (м, 3H), 7,46-7,40 (м, 2H), 7,31 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,25-7,17 (м, 2H), 7,03 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,98-6,87 (м, 2H), 6,02 (с, 2H), 1,43-1,39 (м, 2H), 1,06-1,02 (м, 2H)
117	377,5	3,77	
118	515,3	2,3	
119	381,3	3,8	
120	464,2	2,1	
121	465	1,74	

Продовження таблиці 3

Спол. №	PX/MC M+1	PX/RT хв.	ЯМР
122	395,2	3,74	
123	383,3	3,52	
124	388,5	3,56	
125	411,3	3,85	
126	459,2	1,53	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ CN) δ 9,23 (с, 1H), 7,51-7,48 (м, 2H), 7,19 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,06-7,03 (м, 2H), 6,95-6,89 (м, 2H), 6,17 (дд, J=0,7, 2,2 Гц, 1H), 6,02 (с, 2H), 2,61-2,57 (м, 2H), 2,07-2,03 (м, 2H), 1,55-1,51 (м, 2H), 1,39 (с, 6H), 1,12-1,09 (м, 2H)
127	408,5	2,48	
128	393	3,26	
129	420,2	2,16	
130	406,3	2,88	
131	473,3	4,22	
132	417,3	3,8	
133	465	1,74	
134	464,3	2,91	
135	347,3	3,42	
136	511	2,35	
137	455,5	3,29	
138	393,3	3,54	
139	335,1	3,08	
140	434,5	2,74	
141	381,3	2,91	
142	431,5	3,97	
143	539	1,89	
144	515	1,89	
145	407,5	3,6	
146	379,5	1,51	
147	409,3	4	
148	392,2	1,22	
149	375,3	3,37	
150	377,3	3,61	
151	377,22	3,96	
152	504,5	1,99	
153	393,1	3,47	
154	363,3	3,52	
155	321,3	3,13	
156	407,5	3,2	
157	406,3	1,43	
158	379,3	1,89	
159	451	3,34	
160	375,3	3,82	
161	355,1	3,32	
162	475	2,06	
163	437,2	2,35	
164	379,2	2,76	
165	462	3,44	
166	465,2	2,15	
167	455,2	2,45	
168	451	1,65	
169	528	1,71	
170	374,3	3,4	
171	449,5	1,95	
172	381,3	3,8	

Продовження таблиці 3

Спол. №	PX/MC M+1	PX/RT хв.	ЯМР
173	346,3	2,93	
174	483,1	2,25	
175	411,2	3,85	
176	431,5	4,02	
177	485,5	4,02	
178	528,5	1,18	
179	473	1,79	
180	479	2,15	
181	387,5	2,56	
182	365,3	3,13	
183	493	2,3	
184	461,3	2,4	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,89 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,42-7,37 (м, 2H), 7,32 (дд, J=8,3, 1,4 Гц, 1H), 7,01 (д, J=10,9 Гц, 1H), 6,05 (д, J=1,7 Гц, 1H), 4,29 (т, J=5,0 Гц, 1H), 3,23 (м, 2H), 1,81 (т, J=7,7 Гц, 2H), 1,46 (м, 2H), 1,29 (с, 6H), 1,13 (м, 2H)
185	377,5	3,63	
186	464	1,46	
187	339,1	3,2	
188	435,5	1,64	
189	392,3	2,18	
190	435,5	3,67	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,83 (с, 1H), 10,76 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,93 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,60 (дд, J=2,3, 8,5 Гц, 1H), 7,53 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,14 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,02-6,97 (м, 2H), 6,02 (д, J=1,5 Гц, 1H), 3,71 (т, J=6,2 Гц, 2H), 3,37 (т, J=6,2 Гц, 2H), 3,25 (с, 3H), 1,44 (м, 2H), 1,32 (с, 9H), 1,08 (м, 2H)
191	421,3	3,32	
192	404,4	0,95	
193	451	1,71	
194	465	1,69	
195	434,2	2,29	
196	363,3	3,4	
197	501	1,91	
198	411,2	3,14	
199	439	1,89	
200	434,4	1,53	
201	462	3,22	
202	351,3	2,59	
203	495,2	2,71	
204	435	3,94	
205	397,3	3,69	
206	493	2,26	
207	487	1,87	
208	391,3	2,94	
209	397,2	3,3	
210	487,2	1,85	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ CN) δ 7,50 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,41 (д, J=1,6 Гц, 2H), 7,37-7,32 (м, 2H), 7,25 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,98 (дд, J=2,1, 8,8 Гц, 1H), 6,27 (д, J=0,6 Гц, 1H), 4,40-4,28 (м, 2H), 4,12-4,06 (м, 1H), 3,59-3,51 (м, 2H), 1,59-1,50 (м, 2H), 1,47 (с, 9H), 1,15-1,12 (м, 2H)
211	381,3	3,69	
212	461	2,04	
213	469	1,72	
214	363,3	3,48	
215	432,3	3,07	

Продовження таблиці 3

Спол. №	PX/MC M+1	PX/RT хв.	ЯМР
216	403,5	3,94	
217	420,4	1,27	
218	475	2,2	
219	484,3	1,84	
220	419,3	3,87	
221	486,3	0,91	
222	391,3	3,01	
223	398,3	1,3	
224	349,2	2,54	
225	375,5	3,74	
226	377,5	3,47	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,76 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,15-7,13 (м, 1H), 7,03-6,89 (м, 4H), 6,03 (м, 3H), 1,41-1,38 (м, 2H), 1,32 (с, 9H), 1,04-1,01 (м, 2H)
227	393,3	2,03	
228	398,3	1,24	
229	487,2	1,78	
230	361,1	3,47	
231	435,5	2,12	
232	321,3	2,91	
233	413,3	3,77	
234	393,3	1,58	
235	465	1,92	
236	361,3	3,18	
237	421	1,8	
238	405,5	3,79	
239	544,3	1,4	
240	405,3	3,9	
241	462	1,74	
242	550	1,68	
243	395,2	1,98	
244	517,3	1,94	
245	372,2	3,59	
246	361,3	3,58	
247	490	1,95	
248	407,3	1,52	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,74 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,54 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,15 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,03-6,90 (м, 4H), 6,03-6,00 (м, 3H), 3,26-3,22 (м, 2H), 1,85-1,80 (м, 2H), 1,41-1,38 (м, 2H), 1,31 (с, 6H), 1,05-1,01 (м, 2H)
249	393,3	3,32	
250	406,2	2,08	
251	511	2,39	
252	379,3	3,3	
253	383	3,46	
254	401,2	3,26	
255	398,3	1,38	
256	512,5	1,96	
257	389,2	3,05	
258	321,3	3,02	
259	392,1	2,74	
260	462	1,81	
261	453	1,91	
262	349,3	3,22	

Продовження таблиці 3

Спол. №	PX/MC M+1	PX/RT хв.	ЯМР
263	391,1	3,67	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 1,01-1,05 (дд, J=4,0, 6,7 Гц, 2H), 1,41-1,39 (м, 1H), 3,81 (с, 3H), 6,03 (с, 2H), 6,15 (с, 1H), 6,96-6,90 (м, 2H), 7,02 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=2,0, 8,8 Гц, 1H), 7,25 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,60 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,46 (с, 1H)
264	421,3	1,66	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ CN) δ 8,78 (с, 1H), 7,40 (м, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,08 (м, 1H), 6,95-6,87 (м, 3H), 6,79 (м, 1H), 5,91 (с, 2H), 3,51 (дд, J=5,9, 7,8 Гц, 2H), 2,92-2,88 (м, 2H), 2,64 (т, J=5,8 Гц, 1H), 1,50 (м, 2H), 1,41 (с, 9H), 1,06 (м, 2H)
265	475	2,15	
266	347,3	3,32	
267	420,5	1,81	
268	416,2	1,76	
269	485	2,06	
270	395,3	3,89	
271	492	1,59	
272	405,5	3,96	
273	547,2	1,65	
274	631,6	1,91	
275	590,4	2,02	
276	465,7	1,79	
277	411,3	2,14	
278	385,3	1,99	
279	425,3	2,19	
280	473,2	1,74	
281	469,4	2,02	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,82 (с, 1H), 7,84 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,55-7,51 (м, 2H), 7,40-7,35 (м, 2H), 7,29 (дд, J=1,7, 8,3 Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 4,98 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,27 (т, J=6,1 Гц, 2H), 3,67 (кв, J=6,0 Гц, 2H), 1,48 (дд, J=4,0, 6,7 Гц, 2H), 1,13 (дд, J=4,1, 6,8 Гц, 2H)
282	644,4	1,83	
283	544,6	1,97	
284	465,4	1,56	
285	485,2	1,8	
286	475,2	1,87	
287	564,2	1,95	
288	512,5	1,89	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,77 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,43-7,40 (м, 2H), 7,33 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,36 (с, 1H), 4,99-4,97 (м, 2H), 4,52 (д, J=13,1 Гц, 1H), 4,21 (дд, J=9,2, 15,2 Гц, 1H), 3,86 (м, 1H), 3,51-3,36 (м, 2H), 1,51-1,48 (м, 2H), 1,43 (с, 9H), 1,17-1,15 (м, 2H)
289	437,3	1,6	
290	499,5	1,81	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,82 (с, 1H), 7,83 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,55-7,50 (м, 2H), 7,39-7,28 (м, 3H), 7,03 (с, 1H), 4,97 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,83 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,33 (дд, J=3,4, 15,1 Гц, 1H), 4,09 (дд, J=8,7, 15,1 Гц, 1H), 3,80-3,78 (м, 1H), 3,43-3,38 (м, 1H), 3,35-3,30 (м, 1H), 1,49-1,46 (м, 2H), 1,14-1,11 (м, 2H)
291	455,4	2,02	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,62 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,38 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,29 (дд, J=1,5, 8,3 Гц, 1H), 7,23 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,06 (дд, J=1,7, 8,7 Гц, 1H), 6,19 (с, 1H), 4,86 (т, J=5,4 Гц, 1H), 4,03 (т, J=6,1 Гц, 2H), 3,73 (кв, J=8,5 Гц, 1H), 3,57 (кв, J=5,9 Гц, 2H), 2,39-2,33 (м, 2H), 2,18-1,98 (м, 3H), 1,88-1,81 (м, 1H), 1,47-1,44 (м, 2H), 1,11-1,09 (м, 2H)
292	578,4	1,99	
293	630,4	1,8	

Спол. №	PX/MC M+1	PX/RT хв.	ЯМР
294	443,4	1,98	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,62 (с, 1H), 7,55 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,50 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,38 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,30-7,24 (м, 2H), 7,05 (дд, J=2,0, 8,8 Гц, 1H), 6,13 (с, 1H), 4,88 (т, J=5,5 Гц, 1H), 4,14 (т, J=6,1 Гц, 2H), 3,61 (м, 2H), 3,21 (септет, J=6,8 Гц, 1H), 1,47-1,44 (м, 2H), 1,26 (д, J=6,8 Гц, 6H), 1,11-1,08 (м, 2H)
295	482,3	2	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,78 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,41 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,33 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,34 (с, 1H), 5,01 (т, J=5,7 Гц, 1H), 4,41 (т, J=6,6 Гц, 2H), 3,68 (м, 2H), 1,51-1,47 (м, 2H), 1,42 (с, 9H), 1,19-1,15 (м, 2H)
296	438,7	2,12	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,43 (с, 1H), 8,74 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,45-7,40 (м, 2H), 7,33 (дд, J=1,4, 8,3 Гц, 1H), 6,25 (д, J=1,5 Гц, 1H), 1,51-1,48 (м, 2H), 1,34 (с, 9H), 1,17-1,14 (м, 2H)
297	449,3	1,6	
298	517,5	1,64	
299	391,5	2,05	
300	449,3	1,59	
301	501,2	1,93	
302	503,5	1,63	
303	437,3	1,6	
304	425,1	2,04	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,16 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,51 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,39-7,28 (м, 4H), 6,95 (с, 1H), 1,48 (дд, J=4,0, 6,6 Гц, 2H), 1,13 (дд, J=4,0, 6,7 Гц, 2H)
305	459,2	1,67	
306	558,4	2,05	
307	447,5	1,93	
308	516,7	1,69	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,32 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,43-7,31 (м, 4H), 6,19 (с, 1H), 4,95-4,93 (м, 2H), 4,51 (д, J=5,0 Гц, 1H), 4,42-4,39 (м, 2H), 4,10-4,04 (м, 1H), 3,86 (с, 1H), 3,49-3,43 (м, 2H), 3,41-3,33 (м, 1H), 3,30-3,10 (м, 6H), 2,02-1,97 (м, 2H), 1,48-1,42 (м, 8H) і 1,13 (дд, J=4,0, 6,7 Гц, 2H) м.ч.
309	535,7	1,79	¹ H-ЯМР (400,0 МГц, ДМСО) δ 8,43 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,45-7,41 (м, 2H), 7,36-7,31 (м, 2H), 6,27 (с, 1H), 4,74-4,70 (м, 2H), 3,57-3,53 (м, 2H), 3,29 (с, 9H), 1,48-1,42 (м, 11H) і 1,15 (дд, J=3,9, 6,8 Гц, 2H) м.ч.
310	609,5	1,64	
311	535,7	1,7	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,32 (с, 1H), 7,53 (д, J=1,0 Гц, 1H), 7,43-7,31 (м, 4H), 6,17 (с, 1H), 4,97-4,92 (м, 2H), 4,41 (дд, J=2,4, 15,0 Гц, 1H), 4,23 (т, J=5,0 Гц, 1H), 4,08 (дд, J=8,6, 15,1 Гц, 1H), 3,87 (с, 1H), 3,48-3,44 (м, 1H), 3,41-3,33 (м, 1H), 3,20 (дд, J=7,4, 12,7 Гц, 2H), 1,94-1,90 (м, 2H), 1,48-1,45 (м, 2H), 1,42 (с, 3H), 1,41 (с, 3H) і 1,15-1,12 (м, 2H) м.ч.
312	443	2,31	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,93 (с, 1H), 7,71 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,42 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,33 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,08 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,28 (с, 1H), 5,05 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,42 (т, J=6,8 Гц, 2H), 3,70-3,65 (м, 2H), 1,51-1,48 (м, 2H), 1,44 (с, 9H), 1,19-1,16 (м, 2H) м.ч.
313	521,5	1,69	¹ H-ЯМР (400,0 МГц, CD ₃ CN) δ 7,69 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,44 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,39 (дд, J=1,7, 8,3 Гц, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,27 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,20 (д, J=12,0 Гц, 1H), 6,34 (с, 1H), 4,32 (д, J=6,8 Гц, 2H), 4,15-4,09 (м, 1H), 3,89 (дд, J=6,0, 11,5 Гц, 1H), 3,63-3,52 (м, 3H), 3,42 (д, J=4,6 Гц, 1H), 3,21 (дд, J=6,2, 7,2 Гц, 1H), 3,04 (т, J=5,8 Гц, 1H), 1,59 (дд, J=3,8, 6,8 Гц, 2H), 1,44 (с, 3H), 1,33 (с, 3H) і 1,18 (дд, J=3,7, 6,8 Гц, 2H) м.ч.

Продовження таблиці 3

Спол. №	PX/MC M+1	PX/RT хв.	ЯМР
314	447,5	1,86	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,20 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,30-7,25 (м, 3H), 7,20 (м, 1H), 7,12 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,84 (д, J=11,1 Гц, 1H), 6,01 (д, J=0,5 Гц, 1H), 3,98 (т, J=6,8 Гц, 2H), 2,37 (т, J=6,8 Гц, 2H), 1,75 (дд, J=3,8, 6,9 Гц, 2H), 1,37 (с, 6H) і 1,14 (дд, J=3,9, 6,9 Гц, 2H) м.ч.
315	482,5	1,99	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,93 (с, 1H), 7,71 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,42 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,33 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,08 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,28 (с, 1H), 5,05 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,42 (т, J=6,8 Гц, 2H), 3,70-3,65 (м, 2H), 1,51-1,48 (м, 2H), 1,44 (с, 9H), 1,19-1,16 (м, 2H)
316	438,7	2,1	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,48 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 7,52 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,41 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,32 (дд, J=1,5, 8,3 Гц, 1H), 7,03 (д, J=8,6 Гц, 1H), 6,21 (д, J=1,8 Гц, 1H), 1,51-1,49 (м, 2H), 1,36 (с, 9H), 1,18-1,16 (м, 2H) м.ч.
317	439,4	1,36	
318	469,016	1,66	
319	469,016	1,66	
320	465,7	1,79	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,26 (с, 1H), 7,65 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,49 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,36 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=1,9, 8,9 Гц, 1H), 6,89 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,14 (с, 1H), 4,42-4,37 (м, 1H), 4,16-4,10 (м, 1H), 3,90-3,88 (м, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,46-3,42 (м, 2H), 1,41 (с, 9H), 1,36 (д, J=5,0 Гц, 1H), 1,21 (с, 3H), 0,99 (д, J=5,0 Гц, 1H), 0,84 (с, 3H)
321	391,5	2,05	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,73 (с, 1H), 9,23 (с, 1H), 7,61 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,49 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,13 (с, 1H), 7,10 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,88 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,02 (д, J=1,8 Гц, 1H), 3,73 (с, 3H), 1,36 (д, J=5,0 Гц, 1H), 1,31 (с, 9H), 1,22 (с, 3H), 0,98 (д, J=5,0 Гц, 1H), 0,84 (с, 3H)
322	521,5	1,67	¹ H-ЯМР (400,0 МГц, ДМСО) δ 8,31 (с, 1H), 7,53 (д, J=1,1 Гц, 1H), 7,42-7,37 (м, 2H), 7,33-7,30 (м, 2H), 6,22 (с, 1H), 5,01 (д, J=5,0 Гц, 1H), 4,91 (т, J=5,5 Гц, 1H), 4,75 (т, J=5,8 Гц, 1H), 4,42-4,38 (м, 1H), 4,10 (дд, J=8,8, 15,1 Гц, 1H), 3,90 (с, 1H), 3,64-3,54 (м, 2H), 3,48-3,33 (м, 2H), 1,48-1,45 (м, 2H), 1,35 (с, 3H), 1,32 (с, 3H) і 1,14-1,11 (м, 2H) м.ч.

Методи аналізу для виявлення і вимірювання коригувальних властивостей сполук відносно ΔF508-CFTR

5 Оптичні методи вимірювання мембранного потенціалу для аналізу модулюючих властивостей сполук відносно ΔF508-CFTR

У методі аналізу використовують флуоресцентні потенціалочутливі барвники для вимірювання з використанням флуоресцентного зчитувача мікропланшетів (наприклад, FLIPR III, Molecular Devices, Inc.) змін мембранного потенціалу як реєстрованого параметра збільшення функціонального ΔF508-CFTR у клітинах NIH3T3. Ініціатором відгуку є формування градієнта хлорид-іонів у сполученні з активацією каналу за допомогою одичного додавання рідини після того, як клітини попередньо обробляли сполуками з наступним навантаженням потенціалочутливим барвником.

Ідентифікація коригувальних сполук

15 Для ідентифікації малих молекул, що коригують асоційований з ΔF508-CFTR дефект транспорту, був розроблений однопорційний формат проведення HTS аналізу. Аналітичні мікропланшети з клітинами інкубували протягом 2-4 годин в інкубаторі культур клітин тканин при 37 °C, 5 % CO₂, 90 % вологості. Після цього клітини готові для обробки сполукою після прикріплення до дна аналітичних мікропланшетів.

20 Клітини інкубували в безсироватковому живильному середовищі протягом 16-24 год. в інкубаторі культур клітин тканин при 37 °C, 5 % CO₂, 90 % вологості в присутності або за відсутності (негативний контроль) тестованої сполуки. Клітини послідовно тричі промивали розчином Кребса-Рінгера і навантажували барвником потенціалочутливого перерозподілу. Для

активації $\Delta F508$ -CFTR у кожен ямку разом із середовищем без Cl^- додавали 10 мкМ форсколіну і потенціюючий CFTR фактор геністеїн (20 мкМ). Додавання середовища без Cl^- сприяє відтоку Cl^- у відповідь на активацію $\Delta F508$ -CFTR, і одержану в результаті деполяризацію мембрани контролювали оптично за допомогою потенціалочутливих барвників.

5 Ідентифікація потенціюючих сполук

Для ідентифікації потенціюючих $\Delta F508$ -CFTR сполук був розроблений двопорційний формат проведення HTS аналізу. У цьому HTS методі аналізу використовують флуоресцентні потенціалочутливі барвники для вимірювань з використанням FLIPR III змін мембранного потенціалу як вимірювання збільшення відкриття іонних каналів (провідності) $\Delta F508$ -CFTR у клітинах NIH3T зі скоректованим по температурі $\Delta F508$ -CFTR. Ініціатором відгуку є формування градієнта хлорид-іонів у сполученні з активацією каналу форсколіном за допомогою одиничного додавання рідини з використанням флуоресцентного зчитувача мікропланшетів, такого як FLIPR III, після того, як клітини попередньо обробляли потенціюючими сполуками (або ДМСО як контрольним розчинником) з наступним навантаженням потенціалочутливим барвником.

15 Розчини:

Обмивальна рідина #1: (у мМ) NaCl 160, KCl 4,5, CaCl_2 2, MgCl_2 1, HEPES 10, pH 7,4 з NaOH.

Обмивальна рідина без хлоридів: хлориди в обмивальній рідині #1 заміняли глюконатами.

Клітинна культура

Мишачі фібробласти NIH3T3, стійко експресуючі $\Delta F508$ -CFTR, використовували для оптичних вимірювань мембранного потенціалу. Клітини підтримували при 37 °C у 5 % CO_2 і 90 % вологості в модифікованому за Дульбекко середовищі Ігла з додаванням 2 мМ глутаміну, 10 % ембріональної бичачої сироватки 1× NEAA, β -ME, 1× пеніциліну/стрептоміцину і 25 мМ HEPES у 175 см² культуральних колбах. Для всіх оптичних вимірювань клітини висівали в кількості ~20000/ямку в 384-ямкові покриті матригелем мікропланшети і вирощували протягом 2 год. при 37 °C, після чого вирощували при 27 °C протягом 24 год. для методу аналізу сполук-підсилювачів. Для методів аналізу коригувальних сполук клітини вирощували при 27 °C або 37 °C у присутності або за відсутності сполук протягом 16-24 годин.

Електрофізіологічні методи аналізу для оцінки модулюючих властивостей сполук відносно $\Delta F508$ -CFTR

30 1. Метод аналізу з камерою Уссінга

Для додаткової охарактеризації модуляторів $\Delta F508$ -CFTR, ідентифікованих в оптичних методах аналізу, проводили експерименти в камері Уссінга на поляризованих епітеліальних клітинах дихальних шляхів, експресуючих $\Delta F508$ -CFTR. Епітелій дихальних шляхів з або без CF виділяли з бронхіальної тканини, вирощували як описано раніше (Galletta L.J.V., Lantero S., Gazzolo A., Sacco O., Romano L., Rossi G.A., & Zegarra-Moran O. (1998) In Vitro Cell. Dev. Biol. 34, 478-481) і висаджували на фільтри Costar® Snapwell™, попередньо покриті NIH3T3-кондиціонованим середовищем. Після чотирьох діб апікальне середовище видаляли, і вирощували клітини на границі повітря-рідини протягом більше 14 днів перед використанням. Це приводило до утворення моношару повністю диференційованих циліндричних клітин, забезпечених війками, що являють собою риси, характерні для епітелію дихальних шляхів. HBE без CF виділяли у людей, що не курять, з відсутністю якого-небудь відомого захворювання легень. HBE з CF виділяли у пацієнтів, гомозиготних по $\Delta F508$ -CFTR.

HBE, вирощені на вставках для клітинних культур Costar® Snapwell™, встановлювали в камері Уссінга (Physiologic Instruments, Inc., San Diego, CA) і вимірювали трансепітеліальний опір і струм короткого замикання в присутності базолатерально-апикального градієнта Cl^- (I_{sc}) за допомогою системи фіксації потенціалу (Department of Bioengineering, University of Iowa, IA). Коротко, HBE вивчали в режимі запису потенціалу фіксації ($V_{hold}=0$ мВ) при 37 °C. Базолатеральний розчин містив (у мМ) 145 NaCl, 0,83 K_2HPO_4 , 3,3 KH_2PO_4 , 1,2 MgCl_2 , 1,2 CaCl_2 , 10 глюкози, 10 HEPES (pH коректували до 7,35 додаванням NaOH), а апікальний розчин містив (у мМ) 145 глюконату натрію, 1,2 MgCl_2 , 1,2 CaCl_2 , 10 глюкози, 10 HEPES (pH коректували до 7,35 додаванням NaOH).

Ідентифікація коригувальних сполук

У типовому протоколі використовували базолатерально-апикальний градієнт концентрації Cl^- . Для формування цього градієнта, на базолатеральній мембрані використовували звичайний розчин Рінгера, у той час як апікальний NaCl заміняли еквімолярним глюконатом натрію (титрували до pH 7,4 додаванням NaOH), з одержанням трансепітеліального градієнта з великими концентраціями Cl^- . Всі експерименти проводили на інтактних моношарах. Для повної активації $\Delta F508$ -CFTR до апікальної сторони додавали форсколін (10 мкМ), інгібітор PDE IBMX (100 мкМ) і що потенціюючий CFTR фактор геністеїн (50 мкМ).

Як спостерігалось в інших типах клітин, інкубація при низьких температурах клітин FRT і бронхіальних епітеліальних клітин людини, виділених з пацієнтів з CF (CF-HBE), експресуючих $\Delta F508$ -CFTR, збільшує функціональну густину CFTR у плазматичній мембрані. Для визначення активності коригувальних сполук клітини інкубували з тестованою сполукою протягом 24-48 годин при 37 °C, а потім тричі відмивали до вимірювань. cAMF - і геністеїн-опосередкований I_{sc} у клітинах, оброблених сполукою, нормалізували до значень контролів при 37 °C і надавали у вигляді вираженої у відсотках активності в порівнянні з активністю CFTR у wt-HBE. Передінкубація клітин з коригувальною сполукою значно підсилювала cAMF - і геністеїн-опосередкований I_{sc} у порівнянні зі значеннями контролів при 37 °C.

Ідентифікація потенціюючих сполук

У типовому протоколі використовували базолатерально-апикальний градієнт концентрації Cl^- . Для формування цього градієнта, на базолатеральній мембрані використовували звичайний розчин Рінгера, у той час як апикальний NaCl заміняли еквімолярним глюконатом натрію (титрували до pH 7,4 додаванням NaOH), з одержанням трансепітеліального градієнта з великими концентраціями Cl^- . Всі експерименти проводили на інтактних моношарах. Форсколін (10 мкМ) і всі тестовані сполуки додавали до апикальної сторони вставок для клітинних культур. Ефективність передбачуваних потенціюючих $\Delta F508$ -CFTR сполук порівнювали з такою для геністеїну, відомої потенціюючої сполуки.

2. Реєстрація петч-кламп

Повний струм Cl^- у клітинах $\Delta F508$ -NIH3T3 реєстрували за допомогою конфігурації реєстрації "перфорований петч", описаної раніше (Rae J., Cooper K., Gates P., & Watsky M. (1991) J. Neurosci. Methods 37, 15-26). Вимірювання фіксації потенціалу проводили при 22 °C за допомогою петч-кламп підсилювача Axopatch 200B (Axon Instruments Inc., Foster City, CA). Піпетований розчин містив (у мМ): 150 N-метил-D-глюкаміну (NMDG)- Cl , 2 MgCl_2 , 2 CaCl_2 , 10 EGTA, 10 HEPES і 240 мкг/мл амфотерицину-B (pH коректували до 7,35 додаванням HCl). Позаклітинне середовище містило (у мМ): 150 NMDG- Cl , 2 MgCl_2 , 2 CaCl_2 , 10 HEPES (pH коректували до 7,35 додаванням HCl). Генерацію імпульсів, збирання даних і аналіз проводили за допомогою ПК, оснащеного інтерфейсом Digidata 1320 A/D у сполученні з Clampex 8 (Axon Instruments Inc.). Для активації $\Delta F508$ -CFTR у кювету додавали 10 мкМ форсколіну і 20 мкМ геністеїну і вимірювали вольт-амперне відношення кожні 30 сек.

Ідентифікація коригувальних сполук

Для визначення активності коригувальних сполук для збільшення густини функціонуючих $\Delta F508$ -CFTR у плазматичній мембрані використовували вищеописану методику з конфігурацією реєстрації "перфорований петч" для вимірювання густини струму після 24-годинної обробки коригувальними сполуками. Для повної активації $\Delta F508$ -CFTR до клітин додавали 10 мкМ форсколіну і 20 мкМ геністеїну. У цих умовах реєстрації густина струму після 24-годинної інкубації при 27 °C була вище, ніж така після 24-годинної інкубації при 37 °C. Ці результати погодяться з відомим впливом низькотемпературної інкубації на густину $\Delta F508$ -CFTR у клітинній мембрані. Для визначення впливу коригувальних сполук на густину струму через CFTR клітини інкубували з 10 мкМ тестованої сполуки протягом 24 год. при 37 °C, і порівнювали густину струму з контрольними значеннями при 27 °C і 37 °C (% активності). До реєстрації клітини тричі промивали середовищем для позаклітинної реєстрації для видалення будь-яких залишків тестової сполуки. Передінкубація з 10 мкМ коригувальних сполук значно підсилювала cAMF - і геністеїнзалежний струм у порівнянні з контрольними значеннями при 37 °C.

Ідентифікація потенціюючих сполук

Здатність потенціюючих $\Delta F508$ -CFTR сполук підсилювати макроскопічний струм Cl^- через $\Delta F508$ -CFTR ($I_{\Delta F508}$) у клітинах NIH3T3, стійко експресуючих $\Delta F508$ -CFTR, також досліджували за допомогою методик з конфігурацією реєстрації "перфорований петч". Потенціюючі сполуки ідентифіковані за допомогою оптичних методів аналізу, викликали залежне від дози посилення $I_{\Delta F508}$ із силою й ефективністю, подібними зі спостережуваними в оптичних методах аналізу. В усіх досліджених клітинах потенціал реверсії до і під час введення потенціюючої сполуки мав значення близько -30 мВ, що є розрахованим значенням E_{Cl} (-28 мВ).

Клітинна культура

Для вимірювань на цілих клітинах використовували мишачі фібробласти NIH3T3, стійко експресуючі $\Delta F508$ -CFTR. Клітини підтримували при 37 °C у 5 % CO_2 і 90 % вологості в модифікованому за Дульбекко середовищі Ігла, з додаванням 2 мМ глутаміну, 10 % ембріональної бичачої сироватки $1 \times \text{NEAA}$, β -МЕ, $1 \times$ пеніциліну/стрептоміцину і 25 мМ HEPES у 175-cm^2 культуральних колбах. Для вимірювань на цілих клітинах 2500-5000 клітин висівали на покриті полі-L-лізином скляні покривні стекла і вирощували протягом 24-48 год. при 27 °C перед

використанням для тестування активності потенціюючих сполук; і інкубували в присутності або за відсутності коригувальних сполук при 37 °C для вимірювання активності коректорів.

3. Одноканальні вимірювання

Пропускню активність wt-CFTR і скоректованого по температурі $\Delta F508$ -CFTR, експресованих на клітинах NIH3T3, спостерігали з використанням петч-реєстрації на вирізаний мембрані в режимі "inside-out", описаної раніше (Dalemans W., Barbry P., Champigny G., Jallat S., Dott K., Dreyer D., Crystal R.G., Pavirani A., Lecocq J-P., Lazdunski M. (1991) Nature 354, 526-528), за допомогою петч-кламп підсилювача Axopatch 200B (Axon Instruments Inc.). У піпетці містилося (у мМ): 50 NMDG, 150 аспарагінової кислоти, 5 CaCl₂, 2 MgCl₂ і 10 HEPES (pH коректували до 7,35 додаванням Tris-основи). У кюветі містилося (у мМ): 150 NMDG-Cl, 2 MgCl₂, 5 EGTA, 10 TES і 14 Tris-основи (pH коректували до 7,35 додаванням HCl). Після вирізання wt- і $\Delta F508$ -CFTR активували додаванням 1 мМ Mg-АТФ, 75 нМ каталітичної субодиниці цААМФ-залежної протеїнкінази (PKA; Promega Corp. Madison, WI) і 10 мМ NaF для інгібування протеїнфосфатаз, які запобігали загасанню струму. Потенціал на піпетці підтримували рівним 80 мВ. Активність каналу аналізували на фрагментах мембрани, що містять ≤ 2 активних канали. Максимальна кількість одночасних відкривань визначала число активних каналів протягом експерименту. Для визначення амплітуди одноканального струму записані дані активності $\Delta F508$ -CFTR протягом 120 сек. фільтрували в "автономному режимі" при 100 Гц, а потім використовували для побудови амплітудних гістограм по всіх точках, що згладжували мультигауссовими функціями за допомогою програми Bio-Patch Analysis (Bio-Logic Comp. France). Повний мікроскопічний струм і імовірність відкриття (P_o) визначали з активності каналу протягом 120 сек. P_o визначали за допомогою програми Bio-Patch або з відношення $P_o = I/i(N)$, де I – середня сила струму, i – амплітуда одноканального струму і N – число активних каналів у фрагменті.

Клітинна культура

Для вимірювань петч-кламп із вирізаною мембраною використовували мишачі фібробласти NIH3T3, стійко експресуючі $\Delta F508$ -CFTR. Клітини підтримували при 37 °C у 5 % CO₂ і при 90 % вологості в модифікованому за Дульбекко середовищі Ігла, з додаванням 2 мМ глутаміну, 10 % ембріональної бичачої сироватки 1× NEAA, β -МЕ, 1× пеніциліну/стрептоміцину і 25 мМ HEPES у 175-см² культуральних колбах. Для вимірювань на окремому каналі 2500-5000 клітин висівали на покриті полі-L-лізином скляні покривні стекла і вирощували протягом 24-48 годин при 27 °C перед використанням.

Було виявлено, що сполуки з Таблиці 1 мають коригувальну активність, виміряну за допомогою вищеописаного методу аналізу.

Сполуки за даним винаходом застосовні як модулятори АТФ-зв'язувальних касетних переносників. Виміряні за допомогою описаних вище методів значення активності, тобто значення EC₅₀, сполук за даним винаходом складали приблизно від 3,8 нМ приблизно до 13,5 мкМ. Більше того, виміряні за допомогою описаних вище методів значення ефективності сполук за даним винаходом складали приблизно від 35 % приблизно до 110 %.

У Таблиці 4 застосовуються наступні позначення:

EC₅₀: "+++" означає <2 мкМ; "++" означає від 2 мкМ до 5 мкМ; "+" означає від 5 мкМ до 25 мкМ.

% ефективності: "+" означає <25 %; "++" означає від 25 % до 100 %; "+++" означає >100 %.

Таблиця 4

Спол. №	EC ₅₀	Згруповані значення EC ₅₀	Максимальна ефективність	Згруповані значення максимальної ефективності
307	0,981	+++	160	+++
308	3,095	++	100	+++
309	0,0381	+++	122	+++
310	0,1595	+++	120,5	+++
311	0,08175	+++	126	+++
312	0,181	+++	117,5	+++
313	0,2835	+++	102	+++
314	0,2285	+++	124,5	+++
315	0,272	+++	106	+++
316	0,285	+++	126,5	+++
317	4,525	++	65,5	++
318	0,06595	+++	132	+++

Продовження таблиці 4

Спол. №	EC ₅₀	Згруповані значення EC ₅₀	Максимальна ефективність	Згруповані значення максимальної ефективності
319	0,03905	+++	125,5	+++
320	4,315	++	94	++
321	1,81	+++	76	++
322				Відсутнє

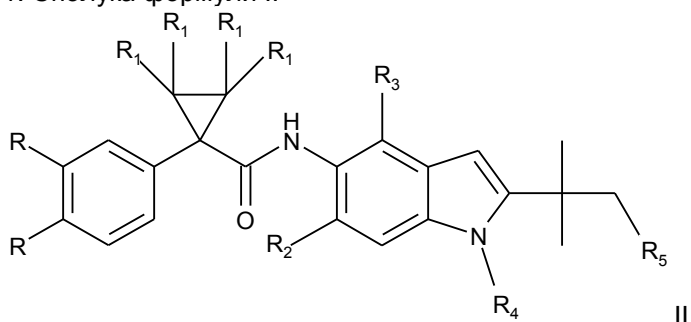
Інші варіанти здійснення

- 5 Варто розуміти, що хоча даний винахід був розкритий разом з докладним його описом, попередній опис призначений для ілюстративного опису, але не обмеження обсягу даного винаходу, який визначений обсягом прикладеної формули винаходу. Інші аспекти, переваги і модифікації входять в обсяг подальшої формули винаходу.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

10

1. Сполука формули II

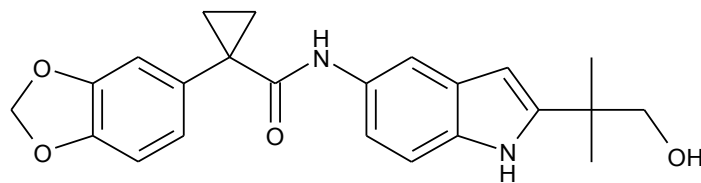


II

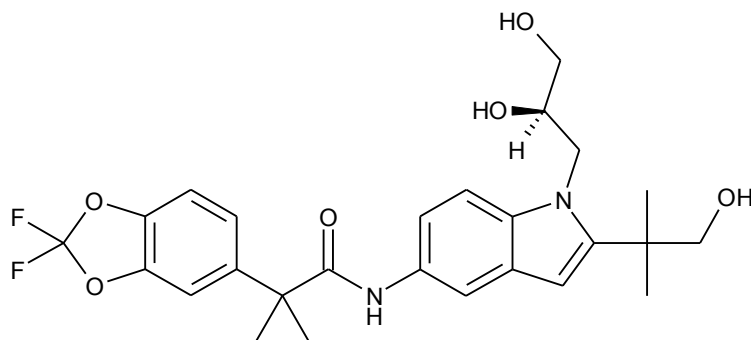
або її фармацевтично прийнятна сіль, де незалежно для кожного випадку:

- 15 R являє собою H, OH, OCH₃, або дві R утворюють разом -CH₂CH₂CH₂-, -OCH₂O- або -OCF₂O-;
 R₁ являє собою H або до двох C₁-C₆алкілів;
 R₂ являє собою H або F;
 R₃ являє собою H або CN;
 R₄ являє собою H, -CH₂CH(OH)CH₂OH, -CH₂CH₂N⁺(CH₃)₃ або -CH₂CH₂OH; і
 R₅ являє собою OH, за умови, що сполука не є

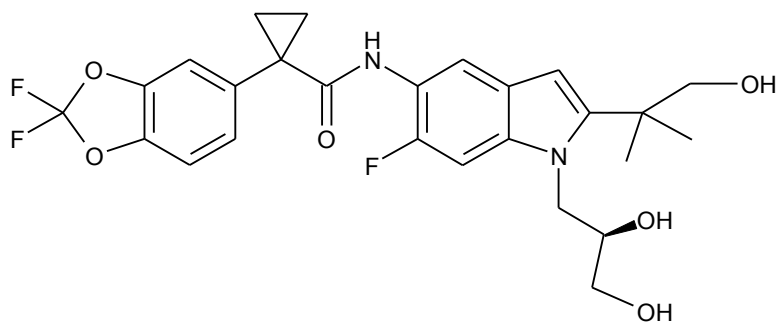
20



Сполукою 234,



Сполукою 302 або



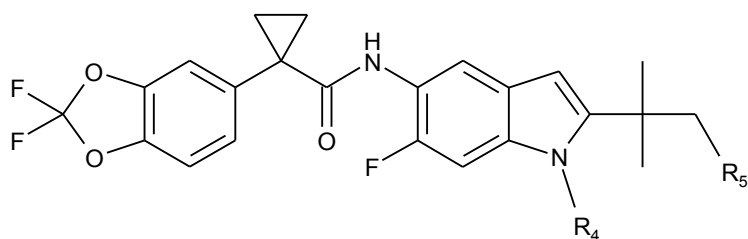
Сполукою 322.

2. Сполука за п. 1, де дві R утворюють разом $-\text{OCF}_2\text{O}-$, R_1 являє собою H, і R_2 являє собою F.

3. Сполука за п. 1, де дві R утворюють разом $-\text{OCF}_2\text{O}-$, R_1 являє собою H, R_2 являє собою F, і R_3 являє собою H.

5 4. Сполука за п. 1, де дві R утворюють разом $-\text{OCF}_2\text{O}-$, R_1 являє собою H, R_2 являє собою F, R_3 являє собою H, і R_4 являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$.

5. Сполука за п. 1 формули IIa



IIa

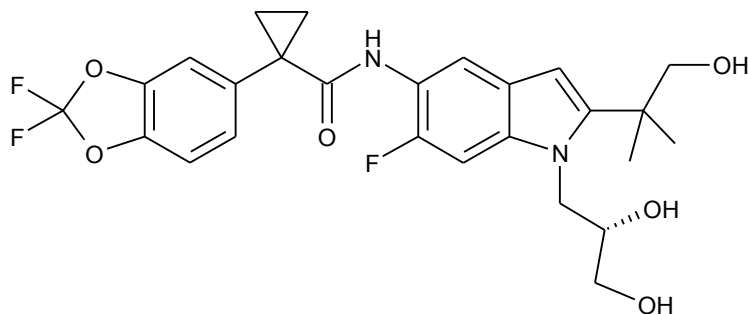
або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

10 R_4 являє собою H, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ або $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$; і

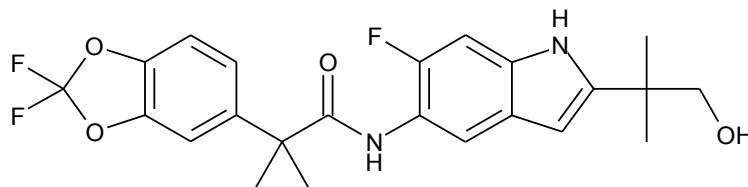
R_5 являє собою OH.

6. Сполука за п. 5, де R_4 являє собою (S)- $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ або $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$.

7. Сполука, вибрана із групи:



Сполука 315 i



Сполука 320;

15 або її фармацевтично прийнятної солі.

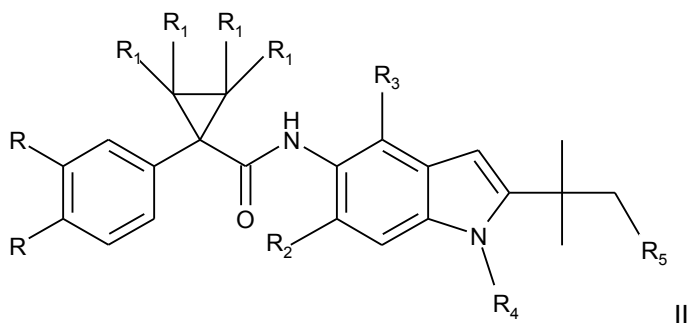
8. Фармацевтична композиція, яка містить

(i) сполуку за будь-яким з пп. 1-7; і

(ii) фармацевтично прийнятний носій.

20 9. Композиція за п. 8, яка додатково містить додатковий агент, вибраний з муколітичного засобу, бронходилататора, антибіотика, протиінфекційного засобу, протизапального засобу, коректора CFTR, потенціюючого CFTR засобу або поживної речовини.

10. Спосіб збільшення числа функціональних АВС-переносників у мембрані клітини, за умови, що клітина не присутня в тілі людини, який включає стадію приведення в контакт зазначеної клітини зі сполукою формули II



II

або її фармацевтично прийнятною сіллю, де незалежно для кожного випадку:

R являє собою H, OH, OCH₃, або дві R утворюють разом -CH₂CH₂CH₂-, -OCH₂O- або -OCF₂O-;

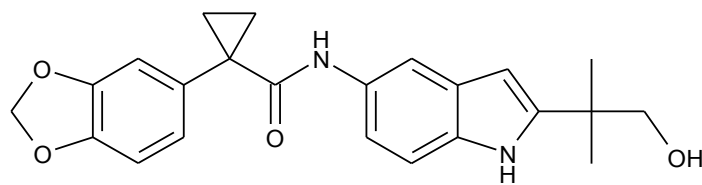
R₁ являє собою H або до двох C₁-C₆алкілів;

5 R₂ являє собою H або F;

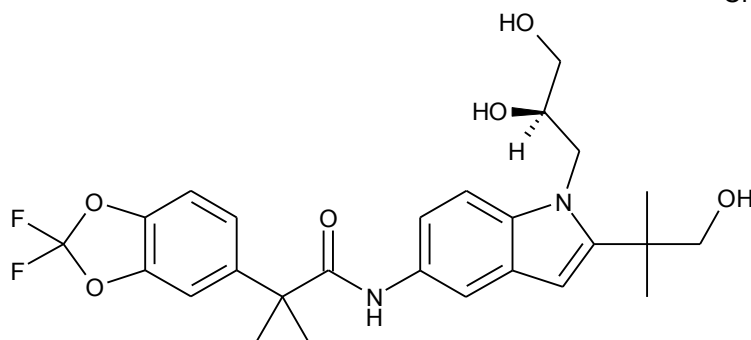
R₃ являє собою H або CN;

R₄ являє собою H, -CH₂CH(OH)CH₂OH, -CH₂CH₂N⁺(CH₃)₃ або -CH₂CH₂OH; і

R₅ являє собою OH, за умови, що сполука не є

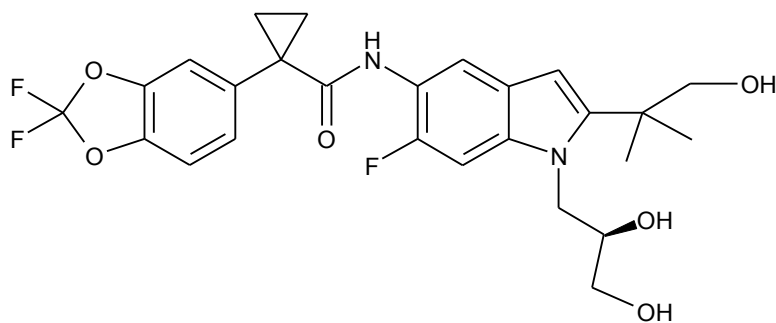


Сполукою 234,



10

Сполукою 302 або



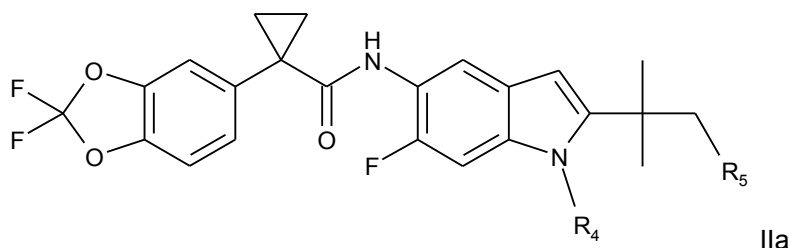
Сполукою 322.

11. Спосіб за п. 10, де дві R утворюють разом -OCF₂O-, R₁ являє собою H, і R₂ являє собою F.

12. Спосіб за п. 10, де дві R утворюють разом -OCF₂O-, R₁ являє собою H, R₂ являє собою F, і R₃ являє собою H.

15 13. Спосіб за п. 10, де дві R утворюють разом -OCF₂O-, R₁ являє собою H, R₂ являє собою F, R₃ являє собою H, і R₄ являє собою -CH₂CH(OH)CH₂OH.

14. Спосіб за п. 10, де сполука представлена формулою IIa

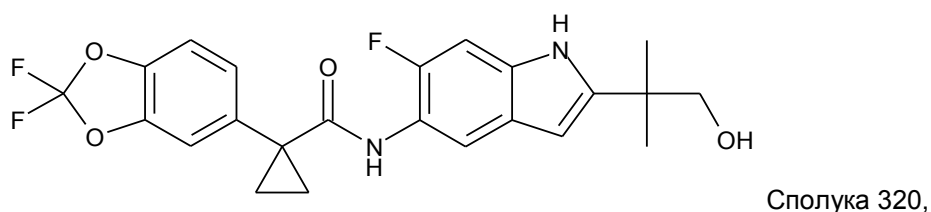
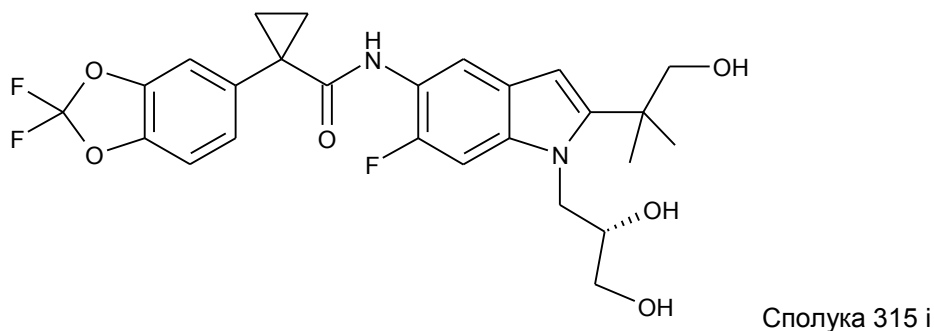


або її фармацевтично прийнятною сіллю, де:

R₄ являє собою H, -CH₂CH(OH)CH₂OH, -CH₂CH₂N⁺(CH₃)₃ або -CH₂CH₂OH; і

R₅ являє собою OH.

- 5 15. Спосіб за п. 14, де R₄ являє собою (S)-CH₂CH(OH)CH₂OH, -CH₂CH₂N⁺(CH₃)₃ або -CH₂CH₂OH.
16. Спосіб збільшення числа функціональних АВС-переносників в мембрані клітини, що включає стадію приведення в контакт вказаної клітини із сполукою, вибраною із групи:

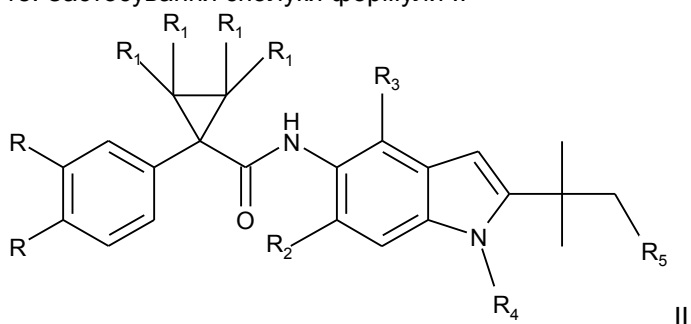


10

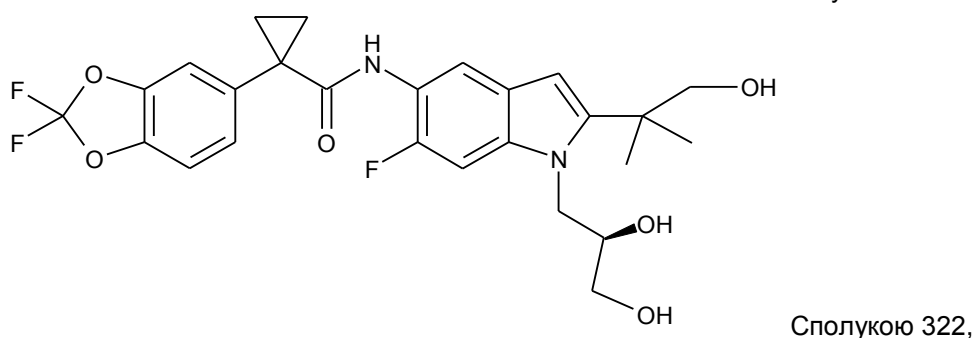
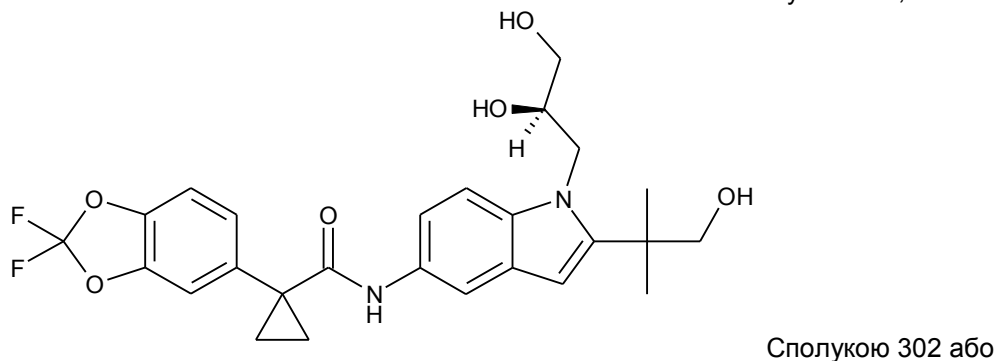
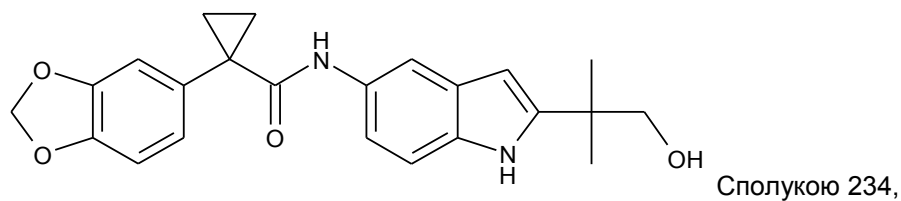
або її фармацевтично прийнятною сіллю.

17. Спосіб за будь-яким з пп. 10-16, де АВС-переносник являє собою CFTR.

18. Застосування сполуки формули II



- 15 або її фармацевтично прийнятної солі, де незалежно для кожного випадку:
R являє собою H, OH, OCH₃, або дві R утворюють разом -CH₂CH₂CH₂-, -OCH₂O- або -OCF₂O-;
R₁ являє собою H або до двох C₁-C₆алкілів;
R₂ являє собою H або F;
R₃ являє собою H або CN;
20 R₄ являє собою H, -CH₂CH(OH)CH₂OH, -CH₂CH₂N⁺(CH₃)₃ або -CH₂CH₂OH; і
R₅ являє собою OH,
за умови, що сполука не є



для отримання лікарського засобу для лікування у пацієнта стану, захворювання або порушення за участі активності ABC-переносника.

5

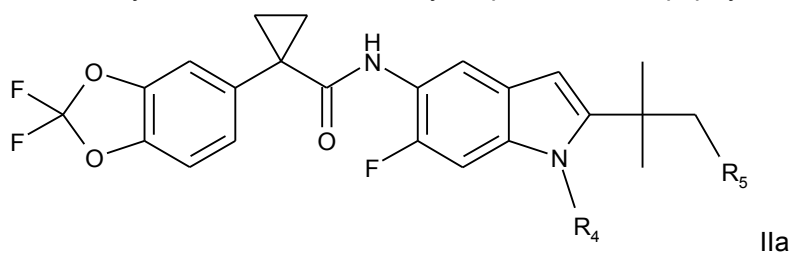
19. Застосування за п. 18, де дві R утворюють разом $-\text{OCF}_2\text{O}-$, R_1 являє собою H, і R_2 являє собою F.

20. Застосування за п. 18, де дві R утворюють разом $-\text{OCF}_2\text{O}-$, R_1 являє собою H, R_2 являє собою F, і R_3 являє собою H.

10

21. Застосування за п. 18, де дві R утворюють разом $-\text{OCF}_2\text{O}-$, R_1 являє собою H, R_2 являє собою F, R_3 являє собою H, і R_4 являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$.

22. Застосування за п. 18, де сполука представлена формулою IIa



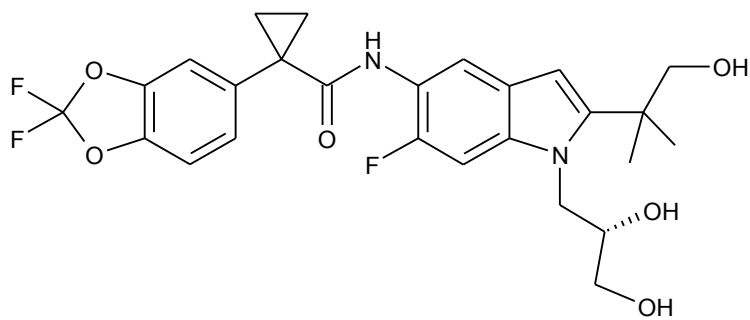
або її фармацевтично прийнятною сіллю, де:

15

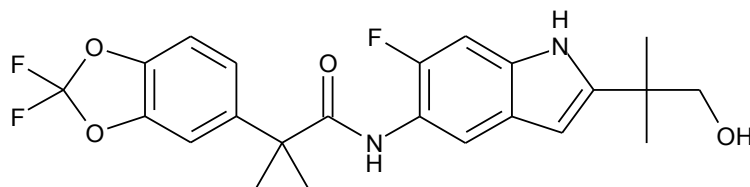
R_4 являє собою H, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ або $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$; і R_5 являє собою OH.

23. Застосування за п. 22, де R_4 являє собою (S)- $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ або $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$.

24. Застосування сполуки, вибраної із групи:



Сполука 315,



Сполука 320;

або її фармацевтично прийнятної солі

для отримання лікарського засобу для лікування у пацієнта стану, захворювання або порушення за участі активності ABC-переносника.

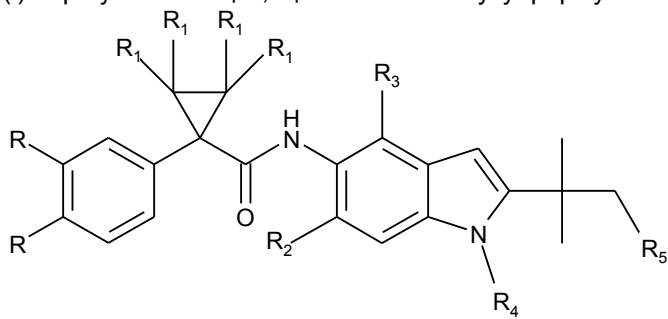
25. Застосування за будь-яким з пп. 18-24, де згаданий стан, захворювання або порушення вибрано з муковісцидозу, первинної емфіземи, спадкового гемохроматозу, дефектів системи коагуляції/фібринолізу, таких як дефіцит протеїну С, спадковий ангіоневротичний набряк типу 1, дефектів процесингу ліпідів, таких як сімейна гіперхолестеринемія, хіломікронемія типу I, абеталіпопротеїнемія, лізосомальних хвороб накопичення, таких як хвороба І-клітин/псевдо-Гурлер, мукополісахаридози, хвороба Сандхоффа/Тея-Сакса, синдром Криглера-Найяра типу II, поліендокринопатія/гіперінсулінемія, цукровий діабет, карликовість Ларона, недостатність мієлопероксидази, первинний гіпаратиреоз, меланома, гліканоз CDG типу 1, первинна емфізема, вроджений гіпертиреоз, недосконалий остеогенез, вроджена гіпофібриногенемія, дефіцит АСТ, нецукровий діабет (DI), нейрогенний DI, нефрогенний DI, синдром Шарко-Марі-Тута, хвороба Перліцеуса-Мерцбахера, нейродегенеративних захворювань, таких як хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, аміотрофічний бічний склероз, прогресуючий над'ядерний параліч, хвороба Піка, деяких поліглутамінових неврологічних порушень, таких як хвороба Гентінгтона, спіноцеребелярна атаксія типу I, спінально-бульбарна м'язова атрофія, дентаторубро-палідолярна атрофія і міотонічна дистрофія, а також губчатих енцефалопатій, таких як спадкова хвороба Крейтцфельда-Якоба, хвороба Фабрі і синдром Штреусслера-Шейнкера, ХОХЛ, синдрому "сухого ока" і хвороби Шегрена.

26. Застосування за п. 25, де захворювання являє собою муковісцидоз, спадкову емфізему, ХОХЛ, синдром "сухого ока" або хворобу Шегрена.

27. Застосування за п. 26, де захворювання являє собою муковісцидоз.

28. Набір для вимірювання активності ABC-переносника або його фрагмента в біологічному зразку *in vitro* або *in vivo*, який включає:

(i) першу композицію, що містить сполуку формули II



II

або її фармацевтично прийнятну сіль, де незалежно для кожного випадку: R являє собою H, OH, OCH₃, або дві R утворюють разом -CH₂CH₂CH₂-, -OCH₂O- або -OCF₂O-;

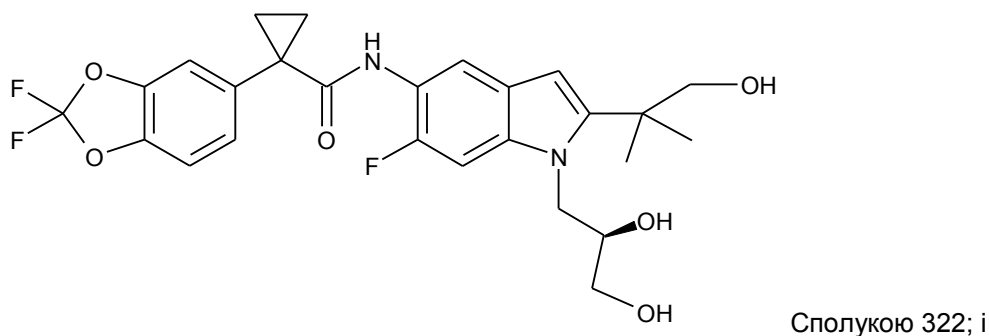
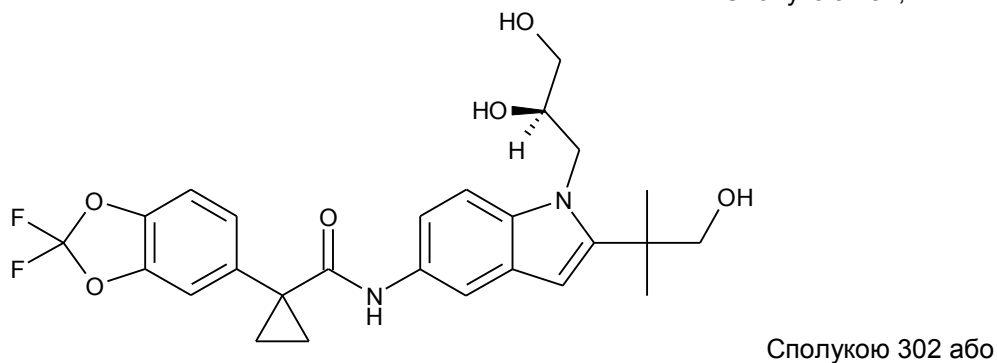
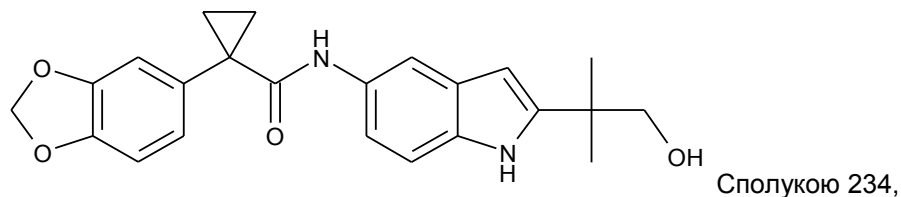
R₁ являє собою H або до двох C₁-C₆алкілів;

R₂ являє собою H або F;

R₃ являє собою H або CN;

R₄ являє собою H, -CH₂CH(OH)CH₂OH, -CH₂CH₂N⁺(CH₃)₃ або -CH₂CH₂OH; і

R_5 являє собою OH,
за умови, що сполука не є

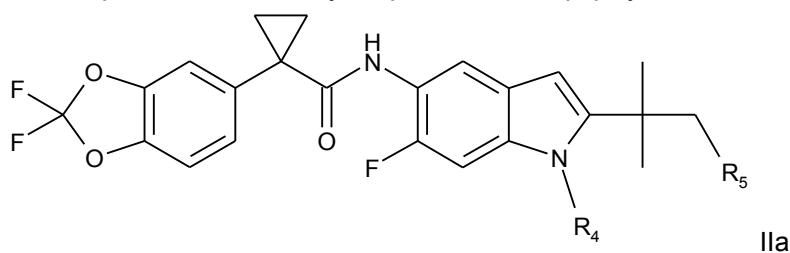


5

(ii) інструкції для:

- а) приведення композиції в контакт із біологічним зразком;
б) вимірювання активності згаданого АВС-переносника або його фрагмента.

29. Набір за п. 28, де сполука представлена формулою IIa



10

або її фармацевтично прийнятною сіллю, де:

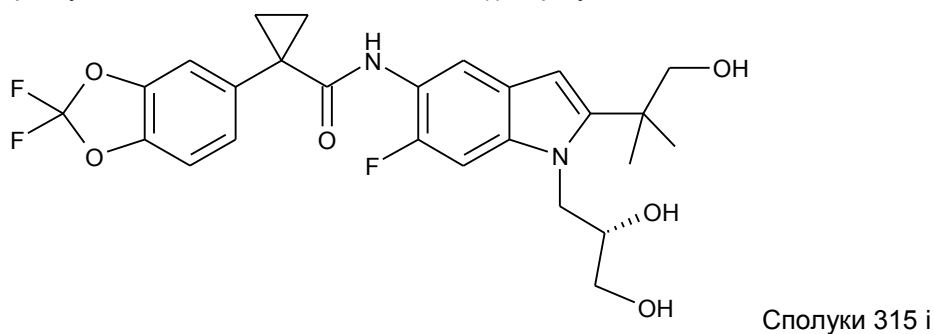
R_4 являє собою H, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ або $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$; і

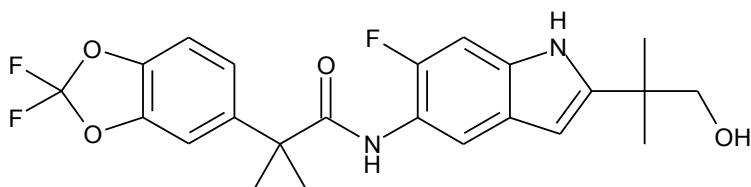
R_5 являє собою OH.

30. Набір за п. 28, де R_4 являє собою (S)- $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ або $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$.

15

31. Набір для вимірювання активності АВС-переносника або його фрагмента в біологічному зразку in vitro або in vivo, що включає: (i) першу композицію, яка містить сполуку, вибрану зі





Сполуки 320;

або її фармацевтично прийнятну сіль; і

(ii) інструкції для:

а) приведення композиції в контакт з біологічним зразком;

5 б) вимірювання активності згаданого АВС-переносника або його фрагмента.

32. Набір за будь-яким з пп. 28-31, який додатково містить інструкції для:

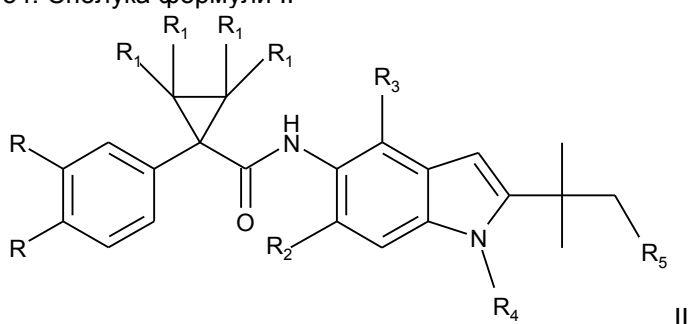
а) приведення додаткової композиції в контакт з біологічним зразком;

б) вимірювання активності згаданого АВС-переносника або його фрагмента в присутності згаданої додаткової сполуки, і

10 с) порівняння активності АВС-переносника в присутності додаткової сполуки з густиною АВС-переносника в присутності згаданої першої композиції.

33. Набір за будь-яким з пп. 28-31, де набір використовують для вимірювання густини CFTR.

34. Сполука формули II



15 або її фармацевтично прийнятна сіль, де незалежно для кожного випадку:

R являє собою H, OH, OCH₃, або дві R утворюють разом -CH₂CH₂CH₂-, -OCH₂O- або -OCF₂O-;

R₁ являє собою H або до двох C₁-C₆алкілів;

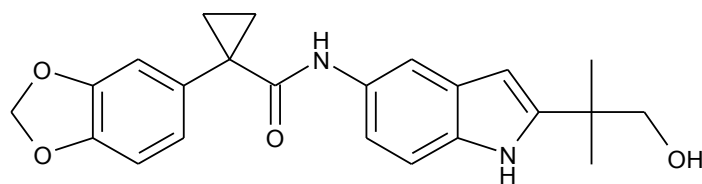
R₂ являє собою H або F;

R₃ являє собою H або CN;

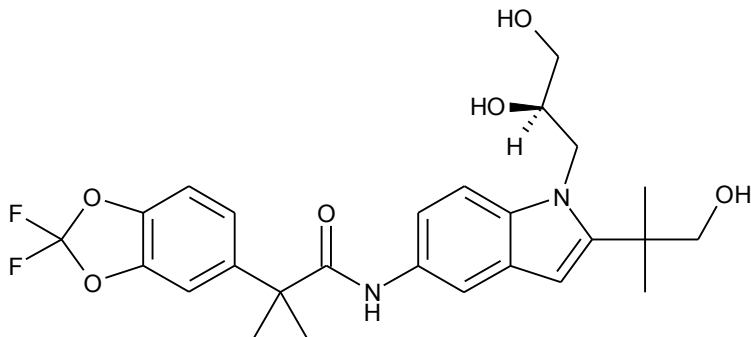
20 R₄ являє собою H, -CH₂CH(OH)CH₂OH, -CH₂CH₂N⁺(CH₃)₃ або -CH₂CH₂OH; і

R₅ являє собою OH,

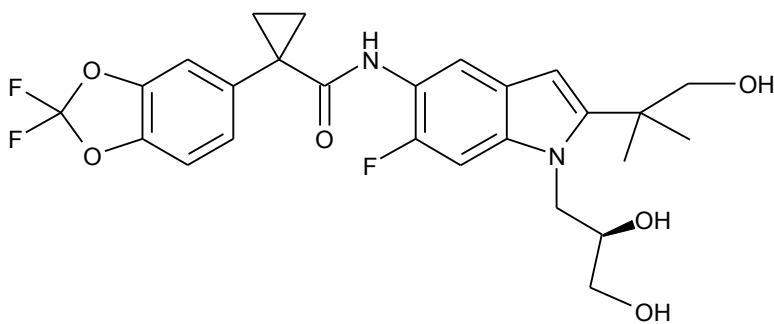
за умови, що сполука не є



Сполукою 234,



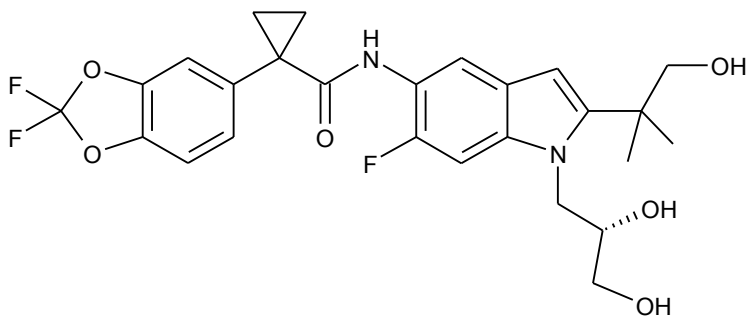
Сполукою 302 або



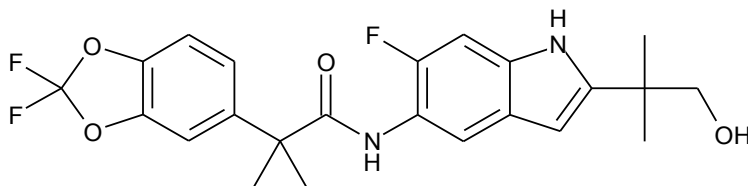
Сполукою 322;

для лікування у пацієнта стану, захворювання або порушення за участі активності АВС-переносника.

35. Сполука для лікування у пацієнта стану, захворювання або порушення за участі активності АВС-переносника, де сполуку вибирають із групи:



Сполуки 315 i



Сполуки 320

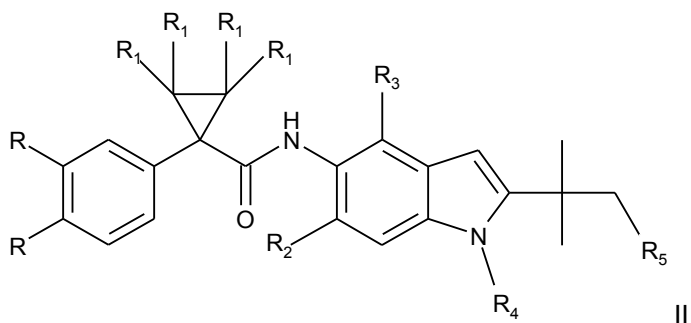
або її фармацевтично прийнятної солі.

36. Сполука для лікування у пацієнта стану, захворювання або порушення за участі активності АВС-переносника за п. 34 або 35, де згаданий стан, захворювання або порушення вибране з муковісцидозу, первинної емфіземи, спадкового гемохроматозу, дефектів системи коагуляції/фібринолізу, таких як дефіцит протеїну С, спадковий ангіоневротичний набряк типу 1, дефектів процесингу ліпідів, таких як сімейна гіперхолестеринемія, хіломікронемія типу I, абеталіпопротеїнемія, лізосомальних хвороб накопичення, таких як хвороба I-клітин/псевдо-Гурлер, мукополісахаридози, хвороба Сандхоффа/Тея-Сакса, синдром Криглера-Найяра типу II, поліендокринопатія/гіперінсулінемія, цукровий діабет, карликовість Ларона, недостатність мієлопероксидази, первинний гіпаратиреоз, меланома, гліканоз CDG типу 1, первинна емфізема, вроджений гіпертиреоз, недосконалий остеогенез, вроджена гіпофібриногенемія, дефіцит АСТ, нецукровий діабет (DI), нейрогенний DI, нефрогенний DI, синдром Шарко-Марі-Тута, хвороба Перліцеуса-Мерцбахера, нейродегенеративних захворювань, таких як хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, аміотрофічний бічний склероз, прогресуючий над'ядерний параліч, хвороба Піка, деяких поліглутамінових неврологічних порушень, таких як хвороба Гентінгтона, спіноцеребелярна атаксія типу I, спінально-бульбарна м'язова атрофія, дентаторубро-палідокульова атрофія і міотонічна дистрофія, а також губчатих енцефалопатій, таких як спадкова хвороба Крейтцфельда-Якоба, хвороба Фабрі і синдром Штреусслера-Шейнкера, ХОХЛ, синдрому "сухого ока" і хвороби Шегрена.

37. Сполука за п. 36, де захворювання являє собою муковісцидоз, спадкову емфізему, ХОХЛ, синдром "сухого ока" або хворобу Шегрена.

38. Сполука за п. 36, де захворювання являє собою муковісцидоз.

39. Сполука формули II



або її фармацевтично прийнятна сіль, де незалежно для кожного випадку:

R являє собою H, OH, OCH₃, або дві R утворюють разом -CH₂CH₂CH₂-, -OCH₂O- або -OCF₂O-;

R₁ являє собою H або до двох C₁-C₆алкілів;

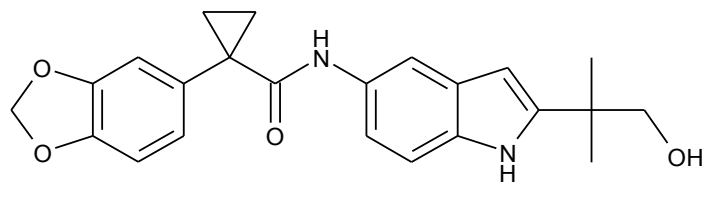
5 R₂ являє собою H або F;

R₃ являє собою H або CN;

R₄ являє собою H, -CH₂CH(OH)CH₂OH, -CH₂CH₂N⁺(CH₃)₃ або -CH₂CH₂OH; і

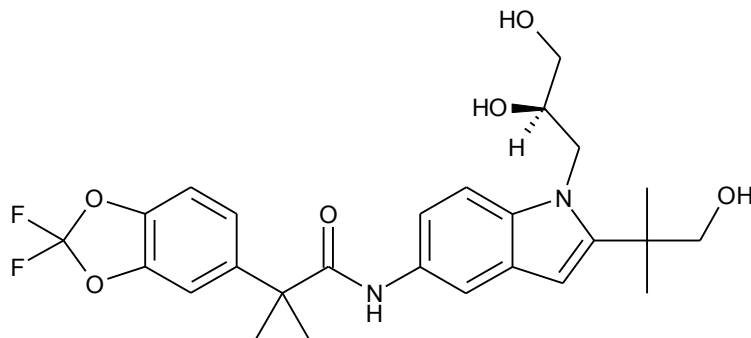
R₅ являє собою OH,

за умови, що сполука не є

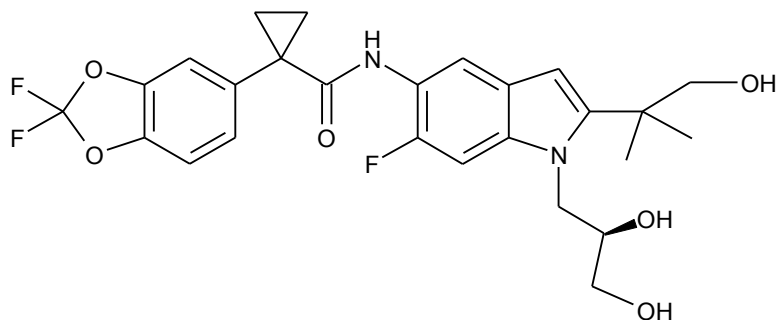


10

Сполукою 234,



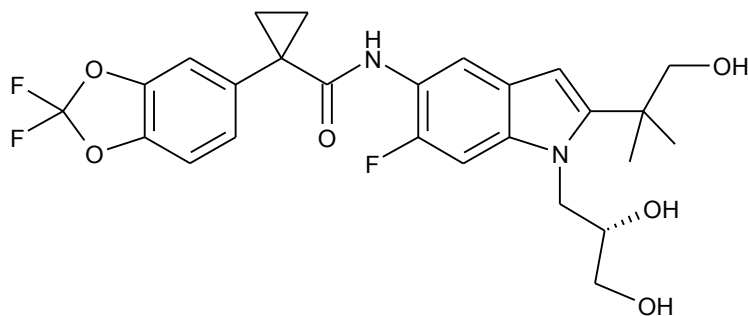
Сполукою 302 або



Сполукою 322;

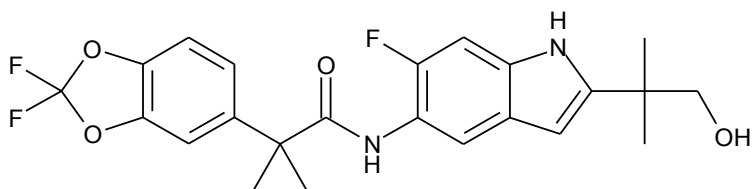
для застосування як лікарського засобу.

40. Сполука для застосування як лікарського засобу, де сполуку вибирають із групи:



15

Сполуки 315 і



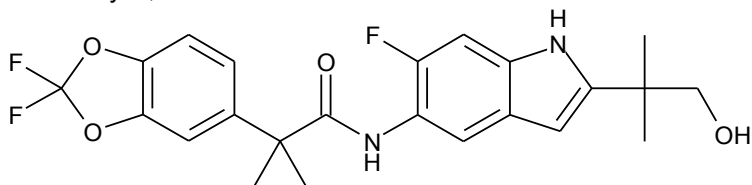
Сполуки 320

або її фармацевтично прийнятної солі.

41. Композиція за п. 9, де додатковий агент являє собою потенціюючий CFTR засіб.

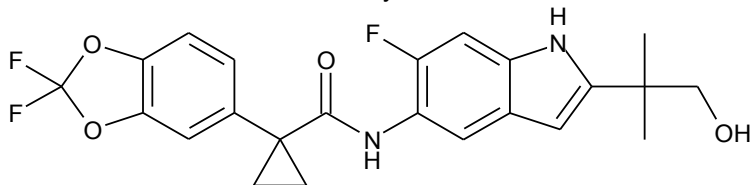
5 42. Композиція за п. 41, де потенціюючий CFTR засіб являє собою N-(5-гідрокси-2,4-ди-трет-бутилфеніл)-4-оксо-1H-хінолін-3-карбоксамід.

43. Сполука, яка являє собою



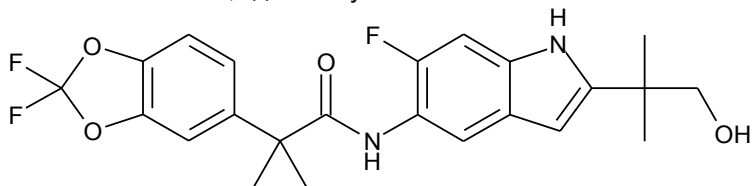
Сполуку 320.

44. Композиція за п. 8, де сполука являє собою



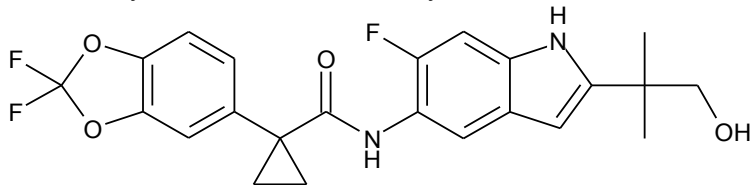
Сполуку 320.

10 45. Спосіб за п. 16, где сполука являє собою



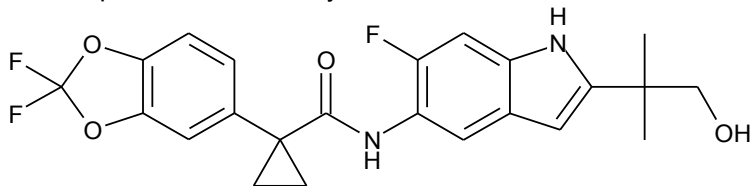
Сполуку 320.

46. Застосування за п. 24, де сполука являє собою



Сполуку 320.

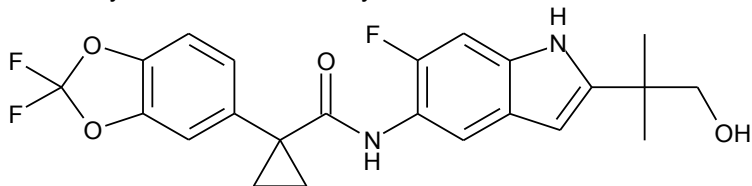
47. Набір за п. 31, де сполука являє собою



15

Сполуку 320.

48. Сполука за п. 35, де сполука являє собою



Сполуку 320.

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601