



УКРАЇНА

(19) UA (11) 92013 (13) C2

(51) МПК

C07D 209/42 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

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

(54) ІНДОЛІНОВІ СПОЛУКИ

1

2

(21) а200713357

(22) 29.05.2006

(24) 27.09.2010

(86) PCT/FR2006/050487, 29.05.2006

(31) 0505432

(32) 30.05.2005

(33) FR

(46) 27.09.2010, Бюл.№ 18, 2010 р.

(72) ЛЕБРЕТОН ЛЮК, FR/FR, ДЮМА КРИСТІН,
FR/FR, МАССАРДЬЕ КРИСТІН, FR/FR, БОНДУ МІ-
ШЕЛЬ, FR/FR

(73) ЛАБОРАТУАР ФУРНЬЕ С.А., FR

(56) WO 2004/005253 A

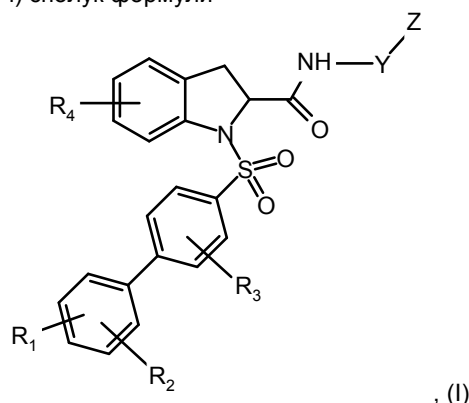
WO 03/043985 A

WO 00/54759 A

US 2003/008861 A1

(57) 1. Сполука сульфоніліндоліну, яка відрізня-
ється тим, що вона вибрана із:

і) сполук формули



де:

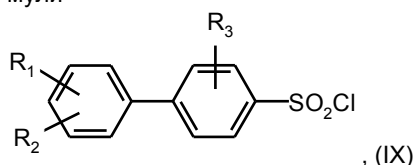
R₁ означає атом водню, галоген, групу C₁-C₄алкіл,
групу C₁-C₄алкокси, групу трифторметил або пов-
ністю або частково галогеновану групу метокси,
R₂ означає атом водню, галоген, групу C₁-C₄алкіл
або групу трифторметил,R₃ означає атом водню, галоген, групу C₁-C₄алкіл
або групу трифторметил, за умови, що R₁, R₂ і R₃
не є одночасно атомом водню,R₄ означає атом водню або групу C₁-C₄алкокси,Y означає лінійну або розгалужену групу C₁-
C₈алкілен, яка, можливо, заміщена групою три-
фторметил або фенільним кільцем або містить
циклізовану частину, що має від 3 до 6 атомів вуг-
лецю, або є групою -(CH₂)_n-W-, де
W є атомом кисню, групою -NH- або атомом сірки,
n рівне 2, 3 або 4,Z означає, можливо, частково галогеновану групу
C₁-C₄алкіл, трифторметил, -COR_a, -CH₂-N(R)₂, або
ароматичне, гетероароматичне або гетероцикліч-
не кільце, вибране з фенілу, піролідинілу, піролі-
динілоу, імідазолілу, піридинілу, піридинілоксиду,
піперидинілу, піперазинілу, піридазинілу, морфолі-
нілу та індолінілоу, й, можливо, заміщене одним,
двома або трьома ідентичними або різними заміс-
никами, вибраними з галогену, C₁-C₄алкільної гру-
пи, C₁-C₄алкокси, трифторметилу, нітро, N(R)₂, -
CH₂-N(R)₂, -O-(CH₂)_n-N(R)₂, гідроксилу, ціано, C₂-
C₃ціаноалкілу, 5-оксо-1,2,4-оксадіазолідинілу й
групи формули -X-[C(R)₂]_p-COR_a,X означає одинарний зв'язок, атом кисню, -O-CH₂-,
атом сірки, групу -NR- або групу 1,1-
циклопропілен,R_a є OR або N(R)₂,R є атомом водню або групою C₁-C₄алкіл, і
p рівне 0, 1, 2, 3 або 4; іii) фармацевтично прийнятних солей зазначених
сполук формули (I).2. Сполука формули (I) за п. 1, яка відрізняється
тим, що асиметричний атом вуглецю індолінової
групи знаходиться в S-конфігурації.3. Сполука формули (I) за п. 1 або 2, яка відрізня-
ється тим, що R₁ є атомом фтору або групою
трифторметил.4. Сполука формули (I) за п. 1, 2 або 3, яка відрізн-
яється тим, що Y означає групу -CH₂- або групу -
(CH₂)₂-O-, а Z є ароматичним кільцем, заміщеним
групою, що містить групу карбонової кислоти, де
вказане ароматичне кільце, можливо, містить один
або два інші замісники, вибрані з галогену, групи
C₁-C₄алкіл, переважно метил, групи C₁-C₄алкокси,
переважно метокси, і групи трифторметил.

(13) C2

(11) 92013

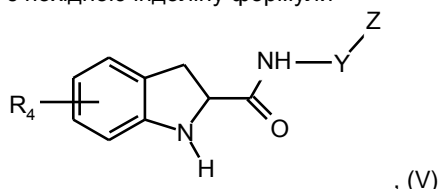
(19) UA

5. Сполука за будь-яким з пп. 1-4 для застосування як фармакологічно активної речовини.
6. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-4 для виготовлення лікарського засобу для лікування нейродегенерації, серцево-судинного захворювання, запального захворювання, гіперхолестеринемії, дисліпідемії, ожиріння й діабету.
7. Фармацевтична композиція, яка **відрізняється** тим, що містить щонайменше одну сполуку за будь-яким з пп. 1-4 як активну речовину.
8. Композиція за п. 7 для лікування серцево-судинного захворювання, гіперхолестеринемії, дисліпідемії й ожиріння.
9. Композиція за п. 7 для лікування діабету.
10. Композиція за п. 7 для лікування нейродегенерації.
11. Композиція за п. 7 для лікування запального захворювання.
12. Спосіб одержання сполуки за будь-яким з пп. 1-4, який **відрізняється** тим, що проводять стадії, на яких: піддають взаємодії бензолсульфонілхлорид формули



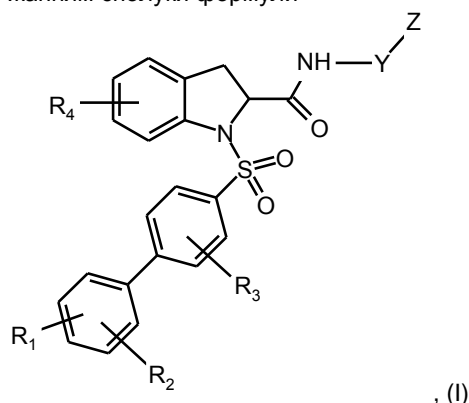
де:

R₁ означає атом водню, галоген, групу C₁-C₄алкіл, групу C₁-C₄алкокси, групу трифторметил або повністю або частково галогеновану групу метокси, R₂ означає атом водню, галоген, групу C₁-C₄алкіл або групу трифторметил, і R₃ означає атом водню, галоген, групу C₁-C₄алкіл або групу трифторметил, за умови, що R₁, R₂ і R₃ одночасно не є атомом водню, з похідною індоліну формули



де:

R₄ є атомом водню або групою C₁-C₄алкокси, Y означає нормальну або розгалужену групу C₁-C₈алкілен, яка, можливо, заміщена трифторметильною групою або фенільним кільцем або містить циклізовану частину, що має від 3 до 6 атомів вуглецю, або є групою -(CH₂)_n-W-, де W означає атом кисню, групу -NH- або атом сірки, n рівне 2, 3 або 4, Z означає, можливо, частково галогеновану C₁-C₄алکیلну групу, трифторметил, COR_a, CH₂-N(R)₂ або ароматичне, гетероароматичне або гетероциклічне кільце, вибране з фенілу, 1-піролідінілу, піролідінілону, 1-імідазолілу, піридинілу, 1-піперидинілу, 4-алкіл-1-піперазинілу, піридазинілу, 4-морфолінілу та індолінілону, й, можливо, заміщене одним, двома або трьома ідентичними або різними замісниками, вибраними з галогену, C₁-C₄алکیلної групи C₁-C₄алкокси, трифторметилу, нітро, N(R)₂, -CH₂-N(R)₂, -O-(CH₂)_n-N(R)₂, гідроксилу, ціано, C₂-C₃ціаноалкілу й групи формули -X-[C(R)₂]_p-COR_a, X означає одинарний зв'язок, атом кисню, атом сірки, групу NH або групу 1,1-циклопропілен, R_a є OR або N(R)₂, R означає C₁-C₄алکیلну групу, та r рівне 0, 1, 2, 3 або 4, у безводному розчиннику, як-от дихлорметан, при кімнатній температурі протягом 2-10 годин з одержанням сполуки формули



де R₁, R₂, R₃, R₄, Y і Z є такими, як визначено в початкових сполуках.

Даний винахід стосується нових сполук, здатних до модуляції активності LXR, способу їх отримання та фармацевтичних композицій, що містять ці сполуки.

Печінкові рецептори X (LXR) є чинниками транскрипції, що належать до надродини ядерних рецепторів, яка також включає рецептори ретинової кислоти (RXR), рецептори фарнезоїду X (FXR) і рецептори, що активуються проліфератором пероксисом (PPAR). При зв'язуванні з RXR рецептори LXR утворюють гетеродимер, який сам специфічно приєднується до регуляторних елементів ДНК (LXRE), що приводить до трансактивації генів-мішеней (Genes Dev. 1995; 9:1033-45).

Ці рецептори залучені в багато шляхів метаболізму й, зокрема, беруть участь у гомеостазі холестерину, жовчних кислот, тригліцеридів і глюкози.

Модуляція активності цих ядерних рецепторів має вплив на прогресування метаболічних розладів, як-от: діабет типу II, дисліпідемія, й на розвиток атеросклерозу.

Гетеродимер LXR/RXR може активуватися лігандами LXR та/або RXR. Для трансактивації генів-мішеней потрібен рекрутмент співактиваторів, таких як Grip-1 (Nature 1996; 383: 728-31).

Два типи LXR, ідентифіковані до теперішнього часу, а саме LXRα і LXRβ, мають високий ступінь подібності їхньої амінокислотної послідовності,

але розрізняються за тканинним розподілом. LXR α сильно експресується в печінці й меншою мірою в нирках, тонкому кишечнику, жировій тканині й селезінці. LXR β розподілений повсюдно (Gene 2000; 243: 93-103; N.Y. Acad. Sci. 1995; 761:38-49).

Хоча LXR не активуються безпосередньо холестеринем, вони активуються моноокисленими похідними холестерину (оксистеринами), конкретніше 22(R)-гідроксихолестерином, 24(S)-гідроксихолестерином і 24(S),25-епоксихолестерином. Ці оксистерини вважають фізіологічними лігандами LXR (Nature 1996; 383: 728-31; J. Biol. Chem. 1997; 272: 3137-40). Також показано, що оксистерин 5,6,24(S),25-діепоксихолестерин є специфічним лігандом LXR α , що дозволяє припустити можливість розробки специфічних лігандів LXR α та/або LXR β (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1999; 96: 26-71; Endocrinology 2000; 141: 4180-4).

Інші дослідники змогли продемонструвати, що в плазмі людини містяться природні антагоністи LXR α і β (Steroids 2001; 66: 473-479).

Використовуючи гепатоцити щура, можливо було показати, що ненасичені жирні кислоти істотно підвищують експресію LXR α без дії на LXR β (Mol. Endocrinol. 2000; 14: 161-171). Крім того, активатори PPAR α і γ також індукують експресію LXR α в первинних макрофагах людини.

Високі концентрації LXR α в печінці, а також ідентифікація ендегенних лігандів LXR дозволили припустити, що ці рецептори грають незамінну роль в метаболізмі холестерину. У фізіологічних умовах гомеостаз холестерину підтримується за допомогою регуляції біохімічних шляхів синтезу де novo й катаболізму. За допомогою механізму зворотного зв'язку, в який залучені чинники транскрипції, такі як SREBP-1 і SREBP-2, акумуляція стеринів у печінці приводить до інгібування біосинтезу холестерину (Cell 1997; 89: 331-40). Надмірний холестерин також активує інший шлях метаболізму, який приводить до перетворення холестерину на жовчні кислоти. Холестерин перетворюється на 7 α -гідроксихолестерин ферментом, локалізованим у печінці (CYP7A: 7 α -гідроксилазою) (J. Biol. Chem. 1997; 272: 313-40).

Залучення LXR у синтез жовчних кислот і, отже, в регуляцію гомеостазу холестерину продемонстрована за допомогою мишей з дефіцитом по LXR α , які при утриманні на дієті з високим умістом жирів акумулюють великі кількості ефірів холестерину в печінці (Cell 1998; 93: 693-704). Миші з дефіцитом за LXR β мають таку саму фізіологічну стійкість, як нормальні миші, до дієти, збагаченої жирами. Експресія незмінного LXR β у мишей з дефіцитом за LXR схильна демонструвати, що LXR β сам по собі не здатний до істотного підвищення метаболізму холестерину (J. Clin. Invest. 2001; 107: 565-573).

LXR, експресовані в макрофагах, також грають важливу роль у регуляції деяких функцій макрофагів. Конкретніше, вони залучені в регуляцію зворотного транспорту холестерину, яка забезпечує експортування надмірного холестерину з периферичних тканин у печінку. Холестерин захоплюється пре-б-ЛПВП за допомогою apoA1 і ABCA1 для

транспортування в печінку, де він зазнає катаболізму до жовчних кислот, а потім елімінується.

ABCA1 є членом надродини транспортних білків (АТФ-зв'язуючої касети), значущість якої ілюструється тим фактом, що мутація в гені ABCA1 відповідала за хворобу Танжє (Nat. Genet. 1999; 22: 336-45).

Експресія ABCA1 і відтік холестерину індукуються навантаженням макрофагів людини холестерином і активацією LXR (Biochem. Biophys. Res. Comm. 1999; 257: 29-33). Згодом також продемонстровано, що експресія ABCG1, ABCG5 і ABCG8, інших членів родини переносників ABC-типу, в тонкому кишечнику також регулюється гетеродимером RXR/LXR (J. Biol. Chem. 2000; 275: 14700-14707; Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2000; 97: 817-22; J. Biol. Chem. 2002; 277: 18793-18800; Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2002; 99:16237-16242).

Також показано, що агоністичні ліганди LXR зменшують атероматозні пошкодження у двох різних мишачих моделях (мишей ApoE $^{-/-}$ і мишей LDLR $^{-/-}$) (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2002; 99: 7604-7609; FEBS Letters 2003; 536: 6-11). Ці результати дозволяють припустити, що ліганди LXR можуть являти собою терапевтичні агенти для лікування атеросклерозу.

Нарешті, відомо, що макрофаги грають важливу роль при запаленні, зокрема, в патогенезі атеросклерозу. Показано, що активація LXR інгібує експресію генів, залучених у запалення, в макрофагах (Nature Medicine 2003; 9: 213-219). In vitro експресія медіаторів, як-от синтаза оксиду азоту, циклооксигеназа-2 (COX-2) та інтерлейкін-6 (IL-6), інгібується. In vivo агоністи LXR зменшують запалення в моделі дерматиту та інгібують експресію генів, залучених в запалення, атероматозних аорт миші.

Оскільки виявляється, що гомеостаз холестерину також грає незамінну роль у функціонуванні центральної нервової системи й механізмах нейрогенерациї, експресія ABCA1 також досліджена в культурах первинних нейронів, астроцитів і мікроглії, виділених з головного мозку ембріонів щурів. Результати цих досліджень показують, що активація LXR призводить до зниження секреції амілоїду β і, отже, до зменшення амілоїдних відкладень у головному мозку. Ці дослідження дозволяють припустити, що активація LXR може скласти новий підхід до лікування хвороби Альцгеймера (J. Biol. Chem. 2003; 278 (15): 13244-13256; J. Biol. Chem. 2003; 278 (30): 27688-27694).

LXR також залучені в регуляцію експресії апо-ліпопротеїну Е (ApoE). Цей білок у значній мірі залучений у печінковий кліренс ліпопротеїнів і сприяє відтоку холестерину зі збагачених ліпідами макрофагів. Продемонстровано, що активація LXR приводить до підвищення експресії ApoE за допомогою елемента відповіді на LXR (LXRE, LXR response element), розташованому в послідовності промотору ApoE (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2001; 98: 507-512).

Активація LXR має також сприяти зворотному транспорту холестерину за допомогою модуляції експресії CETP (cholesterol ester transfer protein; транспортного білка ефірів холестерину), який залучений у перенесення естерифікованого холе-

стерину з ЛПВП (ліпопротеїнів високої щільності) у збагачені тригліцеридами ліпопротеїни, еліміновані печінкою (J. Clin. Invest. 2000; 105: 513-520).

У короткому викладі, активація LXR приводить до підвищення експресії різних генів, які сприяють елімінації надлишку холестерину з периферичних тканин. У макрофагах, навантажених холестерином, активація LXR підвищує експресію ABCA1, ABCG1, ABCG5, ABCG8 і ApoE, викликаючи посилення відтоку холестерину з макрофагів у печінку, де він виводиться у формі жовчних кислот. Індукція експресії CETP і CYP7A у печінці приводить, відповідно, до підвищення печінкового кліренсу ефірів холестерину з ЛПВП і до катаболізму холестерину.

Іншими дослідниками також продемонстровано, що LXR грає важливу роль у метаболізмі глюкози. Обробка гризунів з діабетом агоністом LXR призводить до різкого зниження рівнів глюкози в плазмі. Зокрема, у стійких до інсуліну щурів Zucker (fa/fa) активація LXR інгібує експресію генів, залучених у глюконеогенез, включаючи конкретніше фосфоенолпіруваткарбоксикиназу (PEPCK) (J. Biol. Chem. 2003, 278 (2): 1131-1136).

Також показано, що агоніст LXR підвищує толерантність до глюкози в мишачій моделі стійкості до інсуліну й ожиріння (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2003; 100: 5419-5424). Аналіз експресії генів демонструє регуляцію генів, залучених у метаболізм глюкози в печінці:

- зниження експресії співактиватора-1 α рецептора, що активується проліфератором пероксисом (PGC-1), фосфоенолпіруваткарбоксикинази (PEPCK) і глюкозо-6-фосфатази;
- індукцію експресії глюкокинази, яка сприяє утилізації печінкової глюкози.

Також продемонстрована транскрипційна індукція чутливого до інсуліну переносника глюкози (GLUT4) в жировій тканині.

Ці результати підкреслюють важливість LXR у координуванні метаболізму глюкози.

Також відомо, що LXR бере участь у процесах регуляції запалення (Nature Medicine 2003, 9: 213-219).

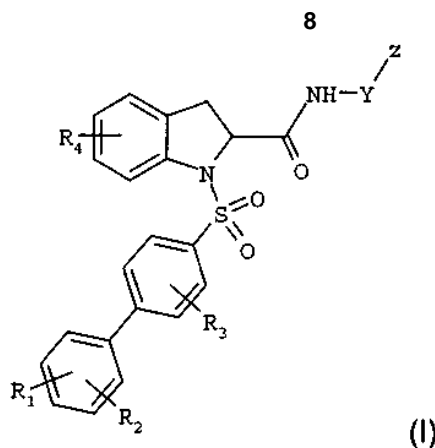
Сполуки, які модулюють активність LXR, відомі з рівня техніки, зокрема, з документів WO 03/090869, WO 03/90746, WO 03/082192 або WO 03/082802, або з документів WO 03/043985 і WO 04/005253, у яких описані сполуки типу бензолсульфонамідів, які є агоністами PPAR.

У даному контексті існує значний інтерес у відкритті нових сполук, які модулюють активність LXR, і які мають бути корисні при лікуванні деяких патологічних станів, як-от: серцево-судинне захворювання, гіперхолестеринемія, дисліпідемія, інфаркт міокарду, атеросклероз, діабет, ожиріння, запалення й нейродегенеративне захворювання.

Даний винахід точно заснований на відкритті нових сполук, які модулюють активність LXR.

Таким чином, згідно з першою ознакою, завданням даного винаходу є захист як нового промислового продукту - сполуки сульфоніліндоліну, яка відрізняється тим, що вона вибрана зі:

- i) сполук формули



де:

- R₁ означає атом водню, галоген, групу C₁-C₄ алкіл, групу C₁-C₄ алкокси, групу трифторметил, або повністю або частково галогеновану групу метокси,
- R₂ означає атом водню, галоген, групу C₁-C₄ алкіл або групу трифторметил,
- R₃ означає атом водню, галоген, групу C₁-C₄ алкіл або групу трифторметил, за умови, що R₁, R₂ і R₃ не є одночасно атомом водню,
- R₄ означає атом водню або групу C₁-C₄ алкокси,
- Y означає лінійну або розгалужену групу C₁-C₈ алкілен, можливо заміщену групою трифторметил або фенільним кільцем, або що містить циклізовану частину, що має від 3 до 6 атомів вуглецю, або є групою -(CH₂)_n-W-, де
- W означає атом кисню, групу -NH- або атом сірки,
- n рівне 2, 3 або 4,
- Z означає можливо частково галогеновану групою C₁-C₄ алкіл, трифторметил, -COR_a-CH₂-N(R)₂, або ароматичне, гетероароматичне або гетероциклічне кільце, вибране з фенілу, піролідінілу, піролідінілону, імідазолілу, піридинілу, піридинілокси, піперидинілу, піперазинілу, піридазинілу, морфолінілу й індолінілону, й можливо заміщене одним, двома або трьома ідентичними або різними замісниками, вибраними з галогену C₁-C₄ алкільної групи C₁-C₄ алкокси, трифторметилу, нітро, N(R)₂, -CH₂-N(R)₂, -O-(CH₂)_n-N(R)₂, гідроксила, ціано C₂-C₃ ціаноалкілу, 5-оксо-1,2,4-оксадіазолінілу і групи формули -X-[C(R)₂]_p-COR_a
- X є одинарним зв'язком, атомом кисню -O-CH₂-, атомом сірки, групою -NR- або групою 1,1-циклопропілен,
- R_a є OR або N(R)₂,
- R є атомом водню або групою C₁-C₄ алкіл, і
- p рівне 0, 1, 2, 3 або 4; і
- ii) фармацевтично прийнятних солей вказаних сполук формули (I).

Згідно з другою ознакою винахід стосується вищезгаданих сполук для їх застосування як фармакологічно активних речовин.

Зокрема, винахід відноситься до застосування щонайменше однієї сполуки формули (I) або однієї з її фармацевтично прийнятних солей як активної речовини для виготовлення лікарського засобу для застосування в терапії, зокрема, для боротьби

з гіперхолестеринемією, дисліпідемією, гіпертригліцеридемією, ожирінням і серцево-судинними захворюваннями, які є наслідком дисбалансу сироваткового ліпопротеїну. Сполуки за винаходом також корисні як активні речовини лікарських засобів для попередження або лікування атеросклерозу, інфаркту міокарду, певних запальних захворювань, наприклад дерматиту, і нейродегенерації, наприклад хвороби Альцгеймера. Сполуки за винаходом також корисні як активні речовини лікарських засобів для лікування діабету і гіперглікемії.

У рамках даної патентної заявки:

- під групою C_1-C_4 алкіл мають на увазі насичений вуглеводневий ланцюг, що має від 1 до 4 атомів вуглецю, яка є лінійною або розгалуженою або містить кільце, що має 3 або 4 атоми вуглецю, наприклад групу метил, етил, пропіл, бутіл, 1-метилетил, 1-метилпропіл, 2-метилпропіл, 1,1-диметилетил, циклопропіл, метилциклопропіл або циклопропілметил;

- під частково галогенованою групою C_1-C_4 алкіл мають на увазі групу C_1-C_4 алкіл, як визначено вище, в якій один (або більш ніж один) атом водню замінений відповідною кількістю атомів галогену;

- під групою C_1-C_4 алкокси мають на увазі групу C_1-C_4 О-алкіл, у якій група C_1-C_4 алкіл є такою, як визначено вище, наприклад, групу метокси, етоксиди, пропоксиди, бутоксиди, 1-метилетоксиди, 1-етилетоксиди або 1- або 2-метилпропоксиди;

- під повністю або частково галогенованою групою метокси мають на увазі групу метокси, в якій від 1 до 3 атомів водню замінені відповідним числом атомів галогену, наприклад групу $-O-CH_2F$, $-O-CHF_2$ або $-O-CF_3$;

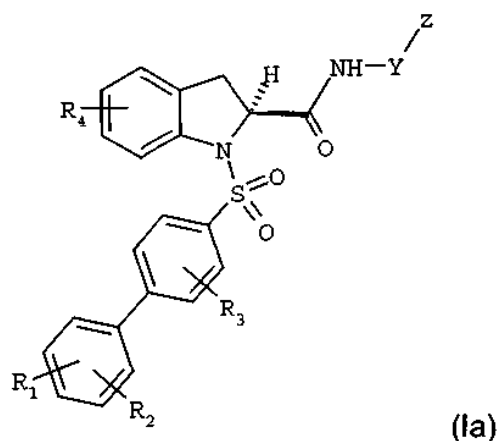
- під галогеном мають на увазі атом фтору, хлору, бромоводню або йоду, де атоми фтору й хлору переважні; і

- під алкіленом мають на увазі насичений вуглеводневий ланцюг.

Сполуки, в яких R_a є OH , є карбонові кислоти, які можна використовувати у формі вільних кислот або у формі солей, де вказані солі одержують шляхом взаємодії кислоти з фармацевтично прийнятною, нетоксичною мінеральною або органічною основою. Прикладами використовуваних мінеральних основ є гідроксиди натрію, калію, магнію й кальцію. Прикладами використовуваних органічних основ є аміни, аміноспирти, основні амінокислоти, як-от лізин або аргінін, або сполуки, що несуть четвертинну амонійну групу, як-от бетаїн або холін.

У групі формули $-X-[C(R)_2]_p-COR_a$ замісники R , яких несе атом вуглецю, можуть бути ідентичними або різними. Наприклад, один може бути атомом водню, а інший алкільною групою, причому в цьому випадку ця група містить асиметричний атом вуглецю, й сполука може бути або рацемічною сумішшю, або одним з двох енантіомерів, R або S .

Сполуки за винаходом містять асиметричний атом вуглецю (що несе карбоксамідну групу, зв'язану з індоліновою групою), який може бути або рацемічним, або в R -конфігурації, або в S -конфігурації (формула Ia). З цих різних конфігурацій переважними сполуками формули (Ia) є ті, в яких асиметричний атом вуглецю індолінової групи має S -конфігурацію.



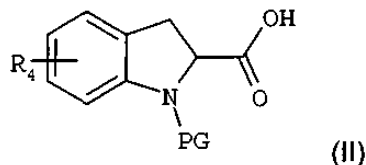
(Ia)

Іншими переважними сполуками формули (I) є ті, в яких асиметричний атом вуглецю знаходиться в S -конфігурації та/або R_1 є атомом фтору або трифторметильною групою.

Іншими переважними сполуками є ті, в яких Y є групою $-CH_2-$ або групою $-(CH_2)_2-O-$, а Z є ароматичним кільцем, заміненим групою, що містить групу карбонової кислоти, де вказане ароматичне кільце, можливо, містить один або два інших замісники, вибрані з галогену, групи C_1-C_4 алкіл, переважно метилу, групи C_1-C_4 алкокси, переважно метоксиди, і групи трифторметил.

Сполуки за винаходом можуть бути одержані способом, який включає стадії, на яких:

а) піддають взаємодії кислоту формули



(II)

де PG є аміно-захисною групою, наприклад групою Boc (1,1-диметилетоксикарбоніл), а R_4 є атомом водню або групою C_1-C_4 алкокси з амієм формули



(III)

де:

- Y є лінійною або розгалуженою C_1-C_8 алкільною групою, можливо заміненою трифторметильною групою або фенільним кільцем, або що містить циклізовану частину, що має від 3 до 6 атомів вуглецю, або є групою $-(CH_2)_n-W-$, де

- W є атомом кисню, групою $-NH-$ або атомом сірки

- n рівне 2, 3 або 4

- Z означає, можливо, частково галогеновану C_1-C_4 алкільну групу, трифторметил, COR_a , $CH_2-N(R)_2$, або ароматичне, гетероароматичне або гетероциклічне кільце, вибране з фенілу, піридинілу, 1-імідазолілу, 1-піперидинілу, 4-алкіл-1-піпезазинілу, 4-морфолінілу, 1-піролідинілу, індолінілону й піролідинілону, й можливо замінене одним, двома або трьома ідентичними або різними замісниками, вибраними з галогену, C_1-C_4 алкіль-

ної групи C_1-C_4 алкокси, трифторметилу, нітро, $N(R)_2$, $O-(CH_2)_n-N(R)_2$, гідроксилу, ціано, C_2-C_3 ціаноалкілу, 5-оксо-1,2,4-оксадіазолцинілу й групи формули $-X-[C(R)_2]_p-COR_a$,

- X означає одинарний зв'язок $-O-CH_2-$, атом кисню, атом сірки або групу 1,1-циклопропілен,

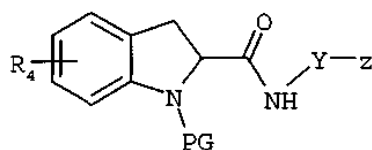
- R_a є OR або $N(R)_2$,

- R означає C_1-C_4 алкільну групу, і

- p рівне 0, 1, 2, 3 або 4,

у безводному розчиннику, такому як дихлорметан, і за наявності сполучного агента, такого як EDCI

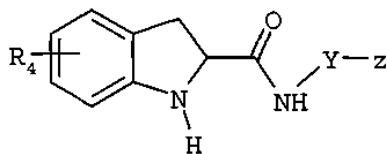
(1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду гідрохлорид), DCC (дициклогексилкарбодіімід), або вільного, або щепленого на смолі, або HOAT (1-гідрокси-7-азабензотриазол), при температурі, близькій до кімнатної температури, протягом 2-20 годин, з отриманням аміду формули (IV):



(IV)

де Y, Z R_4 і PG є такими, як визначено в початкових сполуках,

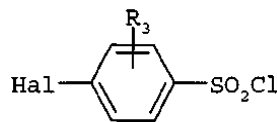
б) піддають взаємодії сполуку формули (IV), одержану вище, з трифтороцтовою кислотою в розчиннику, такому як дихлорметан, при кімнатній температурі протягом 2-20 годин з отриманням сполуки формули (V):



(V)

де Y R_4 і Z є такими, як визначено в сполуці (IV),

в) піддають взаємодії сполуку формули (V) з бензолсульфонілхлоридом формули (VI):



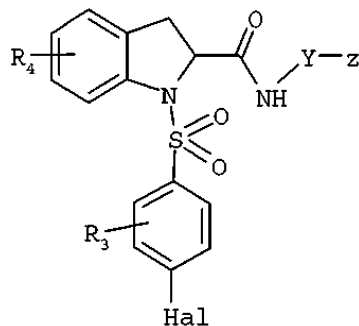
(VI)

де:

- R_3 є атом водню, атом фтору, атом хлору C_1-C_4 алкільну групу або трифторметильну групу, і

- Hal є атомом бромі або йоду,

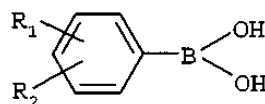
у розчиннику, такому як дихлорметан, при кімнатній температурі протягом 2-20 годин з отриманням сполуки формули (VII):



(VII)

де Y, Z R_3 , R_4 і Hal є такими, як визначено в початкових сполуках,

г) піддають взаємодії сполуку формули (VII), одержану вище, з фенолбороною кислотою формули



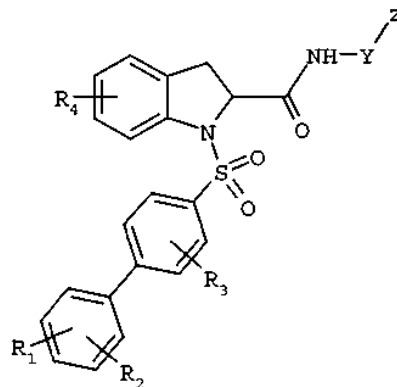
(VIII)

де:

- R_1 означає атом водню, атом фтору або хлору, групу C_1-C_4 алкіл, групу C_1-C_4 алкокси, групу трифторметил, або повністю або частково галогеновану групу метокси, і

- R_2 означає атом водню, атом фтору, атом хлору, групу C_1-C_4 алкіл або групу трифторметил,

у так званій реакції Сузукі (див., наприклад, Chem. Rev. 1995, 95, 2457) за наявності металоорганічного каталізатора, такого як тетракис(трифенілфосфін) паладій, і основи, як-от карбонат натрію, в розчиннику, такому як суміш гліколевого ефіру й води, при температурі між 30°C і температурою флегми розчинника протягом 5-24 годин з одержанням сполуки формули I:



(I)

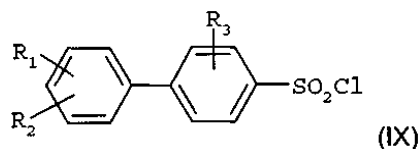
де R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , Y і Z є такими, як визначено в початкових сполуках

д) якщо необхідно, якщо замісник Z містить ефірну групу, піддають гідролізу цю ефірну групу, наприклад, шляхом взаємодії з гідроксидом літію або гідроксидом натрію, якщо гідроліз можна проводити в лужному середовищі, або шляхом взаємодії з трифтороцтовою кислотою, якщо ефір є трет-бутиловим ефіром, з отриманням відповідної похідної карбонової кислоти, і

е) якщо необхідно, одержують сіль кислоти, одержаної вище, з мінеральною або органічною основою способами, добре відомими фахівцям у даній галузі техніки.

Як варіант вищеописаного способу сполуки формули I за винаходом можуть бути одержані способом, при якому:

піддають взаємодії бензолсульфонілхлорид формули

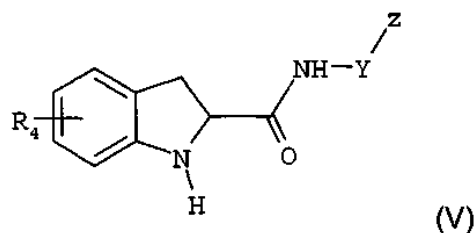


де:

- R₁ означає атом водню, галоген, групу C₁-C₄ алкіл, групу C₁-C₄ алкокси, групу трифторметил, або повністю або частково галогеновану групу метокси,

- R₂ означає атом водню, галоген, групу C₁-C₄ алкіл або групу трифторметил, і

- R₃ означає атом водню, галоген, групу C₁-C₄ алкіл або групу трифторметил за умови, що R₁, R₂ і R₃ одночасно не є атомом водню, з похідною індоліну формули



де:

- R₄ є атомом водню або групою C₁-C₄ алкокси,
 - Y означає лінійну або розгалужену C₁-C₈ алкіленову групу, можливо заміщену трифторметильною групою або фенільним кільцем, або що містить циклізовану частину, що має від 3 до 6 атомів вуглецю, або є групою -(CH₂)_n-W-, де

- W означає атом кисню, групу -NH- або атом сірки,

- n рівне 2, 3 або 4

- Z означає можливо частково галогеновану C₁-C₄ алкілну групу, трифторметил, COR_a, CH₂-N(R)₂, або ароматичне, гетероароматичне або гетероциклічне кільце, вибране з фенілу, 1-піролідинілу, піролідінілону, 1-імідазолілу, піридинілу, 1-піперидинілу, 4-алкіл-1-піперазинілу, піридазинілу, 4-морфолінілу й індолінілону, і, можливо, заміщене одним, двома або трьома ідентичними або різними замісниками, вибраними з галогену C₁-C₄ алкільної групи C₁-C₄ алкокси, трифторметилу, нітро, N(R)₂, CH₂-N(R)₂, O-(CH₂)_n-N(R)₂, гідроксилу, ціано, C₂-C₃ ціаноалкілу і групи формули -X-[C(R)₂]_p-COR_a, де

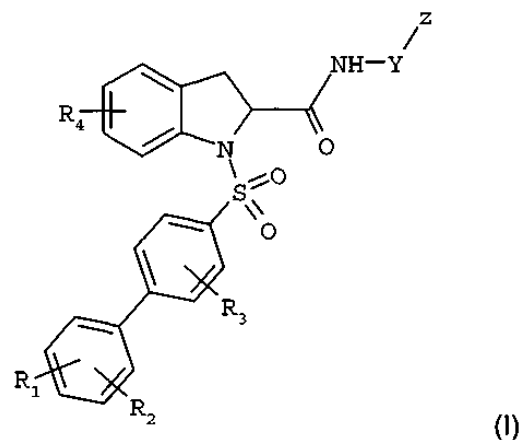
- X означає одинарний зв'язок -O-CH₂-, атом кисню, атом сірки, групу -NR- або групу 1,1-циклопропілен,

- R_a є OR або N(R)₂,

- R є C₁-C₄ алкілну групу, і

- p рівне 0, 1, 2, 3 або 4,

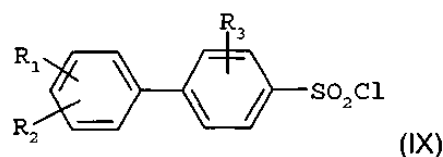
у безводному розчиннику, такому як дихлорметан, при кімнатній температурі протягом 2-10 годин з отриманням сполуки формули



де R₁, R₂, R₃, R₄, Y і Z є такими, як визначено в початкових сполуках.

Інший варіант способу отримання сполук формули (I) включає проведення стадій, на яких:

а) піддають взаємодії бензолсульфонілхлорид формули

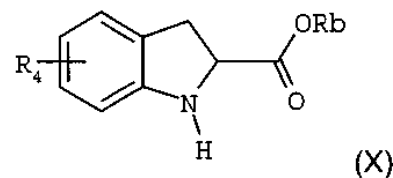


де:

- R₁ означає атом водню, галоген, групу C₁-C₄ алкіл, групу C₁-C₄ алкокси, групу трифторметил, або повністю або частково галогеновану групу метокси,

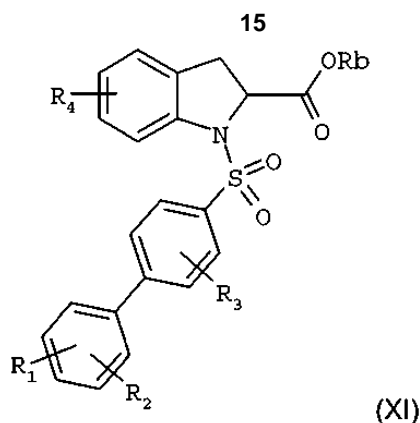
- R₂ означає атом водню, галоген, групу C₁-C₄ алкіл або групу трифторметил, і

- R₃ означає атом водню, галоген, групу C₁-C₄ алкіл або групу трифторметил за умови, що R₁, R₂ і R₃ одночасно не є атомом водню, з ефіром індоліну формули



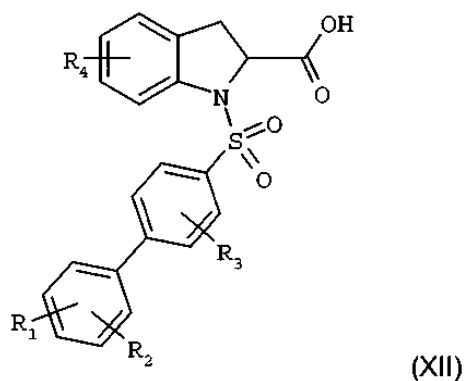
де Rb означає групу C₁-C₄ алкіл, переважно групу метил, а R₄ є атомом водню або групою C₁-C₄ алкокси,

в умовах, аналогічних умовам вищеописаного способу, з отриманням сполуки формули



де R_1 , R_2 , R_3 , R_4 і R_b є такими, як визначено в початкових сполуках,

б) перетворюють ефір (XI) на кислоту шляхом взаємодії з основою у водно-спиртовому середовищі за допомогою методик, добре відомих фахівцям у даній галузі техніки, з отриманням кислоти формули (XII):



де R_1 , R_2 , R_3 і R_4 залишаються незмінними, і в) піддають взаємодії кислотну сполуку (XII) з первинним аміном формули (III):



де:

- Y означає лінійну або розгалужену $\text{C}_1\text{-C}_8$ алкіленову групу, можливо заміщену трифторметильною групою або фенільним кільцем, або що містить циклізовану частину, що має від 3 до 6 атомів вуглецю, або є групою $-(\text{CH}_2)_n\text{-W-}$, де

- W є атомом кисню, -NH- або атом сірки,

- n рівне 2, 3 або 4,

- Z означає можливо частково галогеновану $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкілну групу, трифторметил, COR_a , $\text{CH}_2\text{-N(R)}_2$, або ароматичне, гетероароматичне або гетероциклічне кільце, вибране з фенілу, піридинілу, 1-імідазолілу, 1-піперидинілу, 4-алкіл-1-піперазинілу, піридазинілу, 4-морфолінілу, 1-піролідинілу, піролідінону й індолінілоу, й, можливо, заміщене одним, двома або трьома ідентичними або різними замісниками, вибраними з галогену $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкільної групи $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкокси, трифторметилу, нітро, N(R)_2 , $\text{CH}_2\text{-N(R)}_2$, $\text{O-(CH}_2)_n\text{-N(R)}_2$, гідроксилу, ціано $\text{C}_2\text{-C}_3$ ціаноалкілу й групи формули $-\text{X-[C(R)}_2\text{)]}_p\text{-COR}_a$,

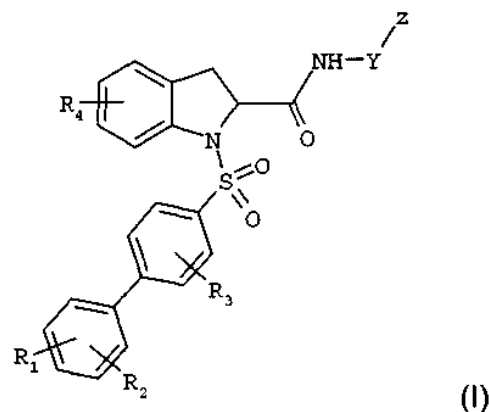
- X означає одинарний зв'язок, атом кисню, групу $-\text{O-CH}_2-$, атом сірки або групу $-\text{NR-}$,

- R_a є OR або N(R)_2 ,

- R є групою $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкіл, і

- p рівне 0, 1, 2, 3 або 4,

за допомогою методики, аналогічної описаній для стадії (а) першого вищеописаного способу, з одержанням сполуки формули (I):



де R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , Y і Z є такими, як визначено в початкових сполуках.

Сполуки формули (I), в яких Z містить аміногрупу, можуть бути одержані з їхніх нітрогомологів шляхом реакції відновлення або реакції каталітичної гідрогенізації загальноприйнятими способами, добре відомими фахівцям у даній галузі техніки. Ці сполуки можуть бути також одержані зі сполук формули I, що містять ціаногрупу, які відновлюють способами, відомими фахівцям у даній галузі техніки, зокрема, шляхом каталітичної гідрогенізації.

Сполуки, в яких Z містить вільну групу NH_2 або NH, можуть бути також одержані з амінів азотовмісних гетероциклів, у яких групу NH_2 або NH спочатку захищають аміно-захисною групою, наприклад групою Boc (1,1-диметилетоксикарбоніл), потім цю аміно-захисну групу видаляють після проведення реакції приєднання з утворенням амідного зв'язку $-\text{CONH-}$ або сульфонамідного зв'язку $-\text{SO}_2\text{N=}$ сполуки формули I.

Сполуки формули I, в яких асиметричний атом вуглецю знаходиться в певній конфігурації, R або S, переважно одержують з індолін-2-карбонових кислот R або S конфігурації. Вони можуть бути також одержані шляхом виділення з рацемічної сполуки способом, який сам по собі відомий, хоча цей другий спосіб, як правило, менш переважний.

Наведені нижче Приклади одержання сполук формули (I) дадуть можливість краще зрозуміти винахід.

У цих Прикладах "Приклад одержання" означає приклади, в яких описаний синтез проміжних сполук, а "Приклад" означає такий, у якому описаний синтез сполук формули (I) за винаходом. Серед скорочень, "ммоль" означає мілімоль. Точки плавлення вимірюють на установці Кофлера або в капілярі, а спектральні значення ядерного магнітного резонансу характеризуються хімічним зсувом, обчисленим щодо ТМС (триметилсилану), за кількістю протонів, пов'язаних з сигналом, і за формою сигналу (s для синглету, d для дублету, dd

для дублету дублетів, t для триплету, q для квадруплету, m для мультиплету). Використовувані робоча частота й розчинник вказані для кожної сполуки. Кімнатна температура складає 20°C±2°C.

Наведені нижче скорочення використовують в описі цих Прикладів і Прикладів одержання:

HOAT: 1-гідрокси-7-азабензотриазол

HOBT: 1-гідроксибензотриазол

EDCI: 1-(3-диметиламінопропіл)-3-

етилкарбодііміду гідрохлорид

DBAD: ди-трет-бутилазодикарбоксилат

DCC: дициклогексилкарбодіімід

ДХМ: дихлорметан

DIAD: діізопропілазодикарбоксилат

ДМЕ: диметоксietан

ДМФ: диметилформамід

ДМСО: диметилсульфоксид

МТБЕ: метил-трет-бутиловий ефір

ТФО: трифтороцтова кислота

ТГФ: тетрагідрофуран

PdCl₂dppf:

дихлор-1,1'-

біс(дифенілфосфіно)фероценпаладій (II).

Приклад одержання I

2-[[[2-(2-Фторфеніл)етил]аміно]карбоніл]-2,3-дигідро-(2S)-1H-індол-1-карбонової кислоти 1,1-диметилетильовий ефір

Готують розчин 2 г (7,6 ммоль) 2,3-дигідро-(2S)-1H-індол-1,2-дикарбонової кислоти 1-(1,1-диметилетил)ефіру в 15 мл дихлорметану, а потім додають 1,74 г (9,11 ммоль) EDCI (1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду гідрохлориду) і 206 міліграм (1,52 ммоль) HOAT (1-гідрокси-7-азабензотриазолу). Після перемішування протягом 10 хвилин при кімнатній температурі додають 1,20 мл (9,11 ммоль) 2-фторбензолетанаміну. Потім реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 20 годин. Потім суміш обробляють додаванням дихлорметану, й органічну фазу промивають водою. Органічну фазу висушують над сульфатом магнію, а потім концентрують при зниженому тиску. Потім одержаний сирий продукт очищають хроматографією на силікагелі, використовуючи суміш дихлорметан/етилацетат (90/10; об/об) як елюент, з отриманням очікуваного продукту у вигляді білої твердої речовини (вихід=84%).

Т. пл.=133°C.

Приклад одержання II

N-[2-(2-Фторфеніл)етил]-2,3-дигідро-(2S)-1H-індол-2-карбоксамід

Готують розчин 2,38 г (6,19 ммоль) сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання I, в 25 мл дихлорметану і додають 9,3 мл трифтороцтової кислоти. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 4 годин, а потім розчинник випаровують при зниженому тиску. Потім залишок після випаровування розчиняють у воді, і суміш нейтралізують додаванням насиченого розчину бікарбонату натрію. Утворений білий осад фільтрують і промивають водою. Одержану тверду речовину висушують над пероксидом фосфору у вакуумі з отриманням очікуваної сполуки у вигляді білої твердої речовини (вихід=98%).

Т. пл.=135°C.

Приклад одержання III

N-[2-(2-Фторфеніл)етил]-2,3-дигідро-1-[[4'-йодфеніл]сульфоніл]-(2S)-1H-індол-2-карбоксамід

Готують розчин 100 міліграм (0,351 ммоль) сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання II, в 2 мл дихлорметану і додають 74 мкл триетиламіну й 117 міліграм (0,386 ммоль) 4-йодбензолсульфонілхлориду. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 4 годин. Потім суміш обробляють додаванням дихлорметану, й органічну фазу промивають водою, висушують над сульфатом магнію, а потім концентрують при зниженому тиску. Потім одержаний сирий продукт очищають хроматографією на силікагелі, використовуючи суміш толуол/етилацетат (90/10; об/об) як елюент, з отриманням очікуваного продукту у вигляді безбарвного масла (вихід=57%).

¹H ЯМР (ДМСО, 300 Мгц) δ: 8.26 (t, NH); 7.92 (d, 2H); 7.50 (d, 2H); 7.25 (d, 1H); 7.3-7 (m, 7H); 4.71 (dd, 1H); 3.5-3.2 (m, 2H); 3.1 (dd, 1H); 2.9-2.70 (dd i m, 3H).

Приклад 1

N-[2-(2-Фторфеніл)етил]-2,3-дигідро-1-[[4'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-(2S)-1H-індол-2-карбоксамід

102 міліграм (0,185 ммоль) сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання III, змішують з 2 мл ДМЕ в реакційній пробірці для мікрохвильової печі і додають 0,66мл води, а потім 30 міліграм (0,278 ммоль) карбонату натрію, 15 міліграм (0,0185ммоль) PdCl₂dppf {дихлор-1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероценпаладій (II)} і 71 міліграм (0,37 ммоль) 4-(трифторметил)фенілборонової кислоти. Цю реакційну суміш нагрівають протягом 10 хвил при 110°C в мікрохвильовій печі. Додають додатково 15 міліграм (0,0185 ммоль) дихлор-1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен-паладій (II), і реакційну суміш знову нагрівають протягом 30 хвил при 110°C у мікрохвильовій печі. Після охолодження до реакційної суміші додають дихлорметан, і органічну фазу промивають розчином бікарбонату натрію, а потім водою, висушують над сульфатом магнію і концентрують при зниженому тиску. Сирий продукт очищають хроматографією на силікагелі, використовуючи суміш толуол/етилацетат (9/1; об/об) як елюент, з отриманням продукту у вигляді безбарвної піни (вихід=66%).

¹H ЯМР (ДМСО, 300 Мгц) δ: 8.30 (t, NH); 8.0-7.8 (m, 8H); 7.50 (d, 1H); 7.4-7.15 (m, 3H); 7.12-6.95 (m, 4H); 4.78 (dd, 1H); 3.5-3.2 (m, 2H); 3.1 (dd, 1H); 2.9-2.70 (dd i m, 3H).

Приклад 2

N-[2-(2-Фторфеніл)етил]-2,3-дигідро-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-(2S)-1H-індол-2-карбоксамід

100 міліграм (0,181 ммоль) сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання III, змішують з 2 мл ДМЕ в реакційній пробірці для мікрохвильової печі і додають 0,66мл води, а потім 29 міліграм (0,272 ммоль) карбонату натрію, 15 міліграм (0,0185ммоль) PdCl₂dppf і 69 міліграм (0,363 ммоль) 3-(трифторметил) фенілборонової кислоти. Реакційну суміш нагрівають протягом 10 хвил при 110°C в мікрохвильовій печі. Після охолодження до реакційної суміші додають дихлорметан,

і органічну фазу промивають розчином карбонату натрію, а потім водою, висушують над сульфатом магнію і концентрують при зниженому тиску.

Сирий продукт очищають хроматографією на силікагелі, використовуючи суміш толуол/етилацетат (9/1; об/об) як елюент, з отриманням продукту у вигляді білої піни (вихід=70%).

¹H ЯМР (DMSO, 300 Мгц) δ: 8.28 (t, NH); 8.1-8.0 (m, 2H); 7.93 (d, 2H); 7.86 (d, 2H); 7.85-7.60 (m, 2H); 7.50 (d, 1H); 7.30-7 (m, 7H); 4.78 (dd, 1H); 3.5-3.2 (m, 2H); 3.08 (dd, 1H); 2.9-2.70 (dd i m, 3H).

Приклад 3

N-[2-(2-Фторфеніл)етил]-2,3-дигідро-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-(2S)-1H-індол-2-карбоксамід

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 2, починаючи з 2-(трифторметил) фенілборонової кислоти, очікуваний продукт одержали у вигляді рожевої піни (вихід=67%).

¹H ЯМР (DMSO, 250 Мгц) δ: 8.29 (t, NH); 7.9-7.6 (m, 5H); 7.55-7.35 (m, 4H); 7.3-7.0 (m, 7H); 4.77 (dd, 1H); 3.5-3.2 (m, 2H); 3.05-2.07 (m, 4H).

Приклад одержання IV

(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1H-індол-2-карбонова кислота

а) (2S)-2,3-Дигідро-1-[[4-йодфеніл]сульфоніл]індол-2-карбонова кислота

Готують суміш 16,18 г (99,2 ммоль) (2S)-2,3-дигідроіндол-2-карбонової кислоти, 1700 мл ацетонітрилу, 400 мл води і 2,37 г (99,2 ммоль) гідроксиду літію. Цю суміш перемішують, поки тверді речовини не розчиняться, і додають 30 г (99,2 ммоль) 4-йодбензолсульфонілхлориду при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішують протягом 15 годин при кімнатній температурі, а потім концентрують при зниженому тиску. Залишок після випаровування розчиняють у розчині карбонату натрію, й одержану водну фазу промивають 200 мл етилацетату, а потім підкисляють до pH 2 соляною кислотою. Одержаний осад фільтрують і перекристалізують з 500мл оцтової кислоти з отриманням 32 г очікуваної кислоти у вигляді безжовтих кристалів (вихід=76%).

Т. пл.=194-198°C.

б) (2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1H-індол-2-карбонова кислота

Готують суміш 20 г (46,6 ммоль) одержаної вище кислоти, 1700 мл ацетонітрилу, 9,73 г (51,2 ммоль) 3-(трифторметил) фенілборонової кислоти, 190 мл води, 14,81 г (139,8 ммоль) карбонату натрію і 1,04 г (4,6 ммоль) ацетату паладію. Цю суміш перемішують протягом 3 годин при кімнатній температурі. Потім додають 400мл етилацетату, й суміш підкисляють до pH 3 нормальним розчином соляної кислоти. Органічну фазу відокремлюють, промивають водою, а потім висушують над сульфатом магнію й концентрують при зниженому тиску. Сирий продукт розчиняють у 200 мл суміші гарячої оцтової кислоти/води. Після охолодження кристали, що утворилися, фільтрують і висушують з отриманням 19,2 г очікуваної кислоти у вигляді безжовтих кристалів (вихід=92%).

Т. пл.=108-112°C.

Приклад 4

3-[2-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етил]бензойної кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання I, починаючи з кислоти, одержаної згідно з Прикладом одержання IV, і метилового ефіру 3-(2-аміноетил) бензойної кислоти, очікуваний продукт одержали у вигляді білої піни (вихід=48%).

¹H ЯМР (DMSO, 300 Мгц) δ: 8.23 (t, NH); 8.1-7.6 (m, 10H); 7.55-7.35 (m, 3H); 7.3-7.0 (m, 3H); 4.78 (dd, 1H); 3.5-3.2 (m, 2H); 3.07 (dd, 1H); 2.95-2.75 (m, 3H).

Приклад 5

3-[2-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етил]бензойної кислоти

663 міліграм (1,08 ммоль) ефіру, одержаного згідно з Прикладом 4, змішують з 5 мл тетрагідрофурану і 5 мл води і додають 104 міліграм (4,35 ммоль) гідроксиду літію при кімнатній температурі при перемішуванні. Цю реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 24 годин, а потім підкисляють до pH 3 нормальним розчином оцтової кислоти, розбавляють водою, а потім екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні фази висушують над сульфатом магнію й концентрують при зниженому тиску з отриманням очікуваного продукту у вигляді білої піни (вихід=75%).

¹H ЯМР (DMSO, 250 Мгц) δ: 13 (bs CO₂H); 8.25 (t, NH); 8.1-7.65 (m, 10H); 7.55-7.30 (m, 3H); 7.3-6.95 (m, 3H); 4.78 (dd, 1H); 3.5-3.2 (m, 2H); 3.08 (dd, 1H); 2.95-2.70 (m, 3H).

Приклад 6

2,3-Дигідро-N-[(1-фенілциклогексил)метил]-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-(2S)-1H-індол-2-карбоксамід

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 4, починаючи з 1-фенілциклогексанметанаміну, очікуваний продукт одержали у вигляді білої піни (вихід=33%).

¹H ЯМР (DMSO, 250 Мгц) δ: 8.05-8.0 (m, 2H); 7.93 (d, 2H); 7.86 (d, 2H); 7.82-7.67 (m, 2H); 7.47-7.38 (m, 1H i NH); 7.37-7.30 (m, 4H); 7.28-7.17 (m, 2H); 7.11 (d, 1H); 7.02 (td, 1H); 4.87 (dd, 1H); 3.5-3.1 (m, 2H); 3.02 (dd, 1H); 2.73 (dd, 1H); 2.15-2.0 (m, 2H); 1.7-1.1 (m, 8H).

Приклад одержання V

2,3-Дигідро-1-[[2'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-(2S)-1H-індол-2-карбонова кислота

Готують розчин 2,15 г (4,66 ммоль) 2,3-дигідро-1-[[4-йодфеніл]сульфоніл]-(2S)-1H-індол-2-карбонової кислоти, одержаної згідно з Прикладом одержання IV(a), в 40мл ДМЕ і додають 13 мл води, а потім 1,24 г (11,6 ммоль) карбонату натрію, 380 міліграм (0,46 ммоль) PdCl₂dppf і 1,77 г (9,3 ммоль) 2-(трифторметил) фенілборонової кислоти. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвил, а потім при 90°C протягом 30 хвил. Після охолодження додають воду, й суміш підкисляють нормальною соляною кислотою. Потім суміш екстрагують етилацетатом. Одержану органічну фазу промивають водою, висушують над сульфатом магнію і концентрують

при зниженому тиску. Сирий продукт очищують хроматографією з оберненою фазою на RP18-прищепленому силікагелі, використовуючи суміш ацетонітрил/вода/трифтороцтова кислота (8/2/0,02; об/об/об) як елюент, з отриманням продукту у вигляді оранжевого масла (вихід=80%).

¹H ЯМР (CDCl₃, 250 МГц) δ: 7.8-7.7 (m, 3H); 7.65 (d, 1H); 7.65-7.45 (m, 2H); 7.38 (d, 2H); 7.3-7.2 (m, 2H); 7.15-7.0 (m, 2H); 4.84 (dd, 1H); 3.23 (dd, 1H); 3.09 (dd, 1H).

Приклад одержання VI

2,3-Дигідро-1-[[2'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-(2S)-1H-індол-2-карбонової кислоти хлорид

1,57 г (3,5 ммоль) кислоти, одержаної згідно з Прикладом одержання V, розчиняють в 10 мл толуолу. Додають 1 краплю ДМФ при кімнатній температурі, а потім додають по краплях розчин 0,603 мл (7,02 ммоль) оксалілхлориду в 5 мл толуолу. Реакційну суміш перемішують протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Додають толуол, і реакційну суміш концентрують при зниженому тиску для відгону надлишку оксалілхлориду. Очікуваний продукт одержують, таким чином, у вигляді коричневого масла (вихід=92%).

¹H ЯМР (CDCl₃, 250 МГц) δ: 7.85-7.65 (m, 3H); 7.60-7.45 (m, 3H); 7.45-7.35 (d, 2H); 7.3-7 (m, 4H); 5.11 (dd, 1H); 3.35-3.2 (m, 2H).

Приклад 7

2,3-Дигідро-N-[2-(1-піперидиніл)етил]-1-[[2'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-(2S)-1H-індол-2-карбоксамід

168 міліграм (0,644 ммоль) смоли DIEA (полістиролової смоли, прищепленої групою 4-(діізопропіламінометил)феніл) змішують з 2 мл дихлорметану в шприці, і смолу залишають для набухання. Смолу фільтрують, а потім обполіскують дихлорметаном. Потім до цієї смоли додають 1 мл дихлорметану, а потім 27,5 міліграм (0,214 ммоль) 1-піперидинетанаміну і 100 міліграм (0,214 ммоль) хлорангідриду, одержаного згідно з Прикладом одержання VI, в 2 мл дихлорметану. Реакційну суміш перемішують протягом 1 год при кімнатній температурі, а потім фільтрують, і смолу промивають дихлорметаном. Фільтрати об'єднують і концентрують при зниженому тиску. Сирий продукт очищують хроматографією на силікагелі, використовуючи суміш дихлорметан/етанол (95/5; об/об) як елюент, з отриманням продукту у вигляді безбарвного масла (вихід=49%).

¹H ЯМР (DMCO, 300 МГц) δ: 8.04 (t, NH); 7.95-7.60 (m, 5H); 7.55-7.45 (m, 3H); 7.39 (d, 1H); 7.24 (t, 1H); 7.14 (d, 1H); 7.05 (t, 1H); 4.84 (dd, 1H); 3.4-3.05 (m, 2H); 2.98 (d, 2H); 2.45-2.2 (m, 6H); 1.6-1.25 (m, 6H).

Наведені нижче сполуки одержані, слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 7, починаючи з відомих амінів:

Приклад 8

2,3-Дигідро-N-[3-(1-піролідиніл)пропіл]-1-[[2'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-(2S)-1H-індол-2-карбоксамід

Вихід=68%; безбарвна піна.

¹H ЯМР (DMCO, 300 МГц) δ: 8.45 (t, NH); 7.95-7.8 (m, 3H); 7.8-7.6 (m, 2H); 7.5-7.45 (m, 3H); 7.40

(d, 1H); 7.25 (t, 1H); 7.15 (d, 1H); 7.05 (t, 1H); 4.79 (dd, 1H); 3.5-2.8 (m, 10H); 2-1.7 (m, 6H).

Приклад 9

2,3-Дигідро-N-[3-(2-метил-1-піперидиніл)пропіл]-1-[[2'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-(2S)-1H-індол-2-карбоксамід

Вихід=75%; безбарвна піна.

¹H ЯМР (DMCO, 300 МГц) δ: 8.0 (bs, NH); 7.95-7.8 (m, 3H); 7.8-7.6 (m, 2H); 7.5-7.45 (m, 3H); 7.36 (d, 1H); 7.24 (t, 1H); 7.15 (d, 1H); 7.05 (t, 1H); 4.82 (dd, 1H); 3.4-2.6 (m, 9H); 2-1.35 (m, 8H); 1.22 (d CH₃).

Приклад 10

2,3-Дигідро-N-[4-(1-піролідиніл)бутил]-1-[[2'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-(2S)-1H-індол-2-карбоксамід

Вихід=72%; безбарвна піна.

¹H ЯМР (DMCO, 300 МГц) δ: 8.31 (t, NH); 7.9-7.8 (m, 3H); 7.8-7.6 (m, 2H); 7.55-7.45 (m, 3H); 7.40 (d, 1H); 7.25 (t, 1H); 7.15 (d, 1H); 7.06 (t, 1H); 4.81 (dd, 1H); 3.4-2.8 (m, 10H); 2-1.8 (m, 4H); 1.75-1.4 (m, 4H).

Приклад 11

2,3-Дигідро-N-[2-(4-морфолініл)етил]-1-[[2'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-(2S)-1H-індол-2-карбоксамід

Вихід=81%; безбарвна піна.

¹H ЯМР (DMCO, 300 МГц) δ: 8.08 (t, NH); 7.9-7.8 (m, 3H); 7.8-7.6 (m, 2H); 7.55-7.45 (m, 3H); 7.39 (d, 1H); 7.25 (t, 1H); 7.15 (d, 1H); 7.05 (t, 1H); 4.85 (t, 1H); 3.54 (t, 4H); 3.4-3.1 (m, 2H); 2.98 (d, 2H); 2.45-2.25 (m, 6H).

Приклад 12

2,3-Дигідро-N-[3-(4-метил-1-піперазиніл)пропіл]-1-[[2'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-(2S)-1H-індол-2-карбоксамід

Вихід=70%; безбарвна піна.

¹H ЯМР (DMCO, 300 МГц) δ: 8.17 (t, NH); 7.9-7.8 (m, 3H); 7.8-7.6 (m, 2H); 7.55-7.45 (m, 3H); 7.39 (d, 1H); 7.24 (t, 1H); 7.14 (d, 1H); 7.04 (t, 1H); 4.79 (dd, 1H); 3.2-2.85 (m, 4H); 2.5-2.1 (m, 10H); 2.20 (s CH₃); 1.65-1.50 (m, 2H).

Приклад 13

2,3-Дигідро-N-[3-(метокси)пропіл]-1-[[2'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-(2S)-1H-індол-2-карбоксамід

Вихід=30%; безбарвне масло.

¹H ЯМР (DMCO, 300 МГц) δ: 8.19 (t, NH); 7.9-7.8 (m, 3H); 7.8-7.6 (m, 2H); 7.55-7.45 (m, 3H); 7.40 (d, 1H); 7.24 (t, 1H); 7.14 (d, 1H); 7.04 (t, 1H); 4.79 (dd, 1H); 3.4-3.25 (m, 2H); 3.22 (s, 3H); 3.25-3.10 (m, 2H); 3.10-2.90 (m, 2H); 1.75-1.60 (m, 2H).

Приклад 14

2,3-Дигідро-N-[3-(2-оксо-1-піролідиніл)пропіл]-1-[[2'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-(2S)-1H-індол-2-карбоксамід

Вихід=36%; безбарвне масло.

¹H ЯМР (DMCO, 300 МГц) δ: 8.24 (t, NH); 7.9-7.8 (m, 3H); 7.8-7.6 (m, 2H); 7.55-7.45 (m, 3H); 7.40 (d, 1H); 7.24 (t, 1H); 7.14 (d, 1H); 7.04 (t, 1H); 4.79 (dd, 1H); 3.4-3.25 (m, 2H); 3.25-2.9 (m, 6H); 2.20 (t, 2H); 1.91 (quint, 2H); 1.61 (quint, 2H).

Приклад 15

2,3-Дигідро-N-[2,2,2-трифторетил]-1-[[2'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-(2S)-1Н-індол-2-карбоксамід

Вихід=30%; безбарвне масло.

¹Н ЯМР (ДМСО, 300 Мгц) δ: 8.88 (t, NH); 7.9-7.8 (m, 3H); 7.8-7.6 (m, 2H); 7.55-7.45 (m, 3H); 7.40 (d, 1H); 7.25 (t, 1H); 7.14 (d, 1H); 7.06 (t, 1H); 4.95 (dd, 1H); 4.15-3.8 (m, 2H); 3.13 (dd, 1H); 2.91 (dd, 1H).

Приклад 16

2,3-Дигідро-N-[3-(1Н-імідазол-1-іл)пропіл]-1-[[2'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-(2S)-1Н-індол-2-карбоксамід

Вихід=36%; безбарвне масло.

¹Н ЯМР (ДМСО, 300 Мгц) δ: 8.33 (t, NH); 7.9-7.8 (m, 3H); 7.8-7.6 (m, 2H); 7.58 (s, 1H); 7.55-7.45 (m, 3H); 7.40 (d, 1H); 7.25 (t, 1H); 7.2-7.1 (m, 2H); 7.06 (t, 1H); 6.88 (s, 1H); 4.79 (dd, 1H); 3.97 (t, 2H); 3.2-2.9 (m, 4H); 1.88 (quint, 2H).

Приклад 17

4-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[2'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]бензойної кислоти

304 міліграм (2,01 ммоль) 4-(амінометил)бензойної кислоти змішують з 25 мл ацетонітрилу, 7,3 мл води і 4,8 мл триетиламіну. Реакційна суміш прозора. Потім додають 624 міліграм (1,34 ммоль) хлорангідриду, одержаного згідно з Прикладом одержання VI, розчиненого в 4,8 мл дихлорметану. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години, а потім розчинники випаровують при зниженому тиску. Потім залишковий сирий продукт розчиняють в етилацетаті, і органічну фазу промивають водою. Потім додають тваринне вугілля, й органічну фазу фільтрують на пробці силікагелю. Потім фільтрат концентрують при зниженому тиску з отриманням очікуваного продукту у вигляді білої піни (вихід=66%).

¹Н ЯМР (ДМСО, 250 Мгц) δ: 8.85 (t, NH); 7.9-7.8 (m, 5H); 7.8-7.6 (m, 2H); 7.55-7.45 (m, 3H); 7.45-7.35 (m, 3H); 7.26 (t, 1H); 7.15 (d, 1H); 7.07 (t, 1H); 4.91 (dd, 1H); 4.40 (t, 2H); 3.2-2.9 (m, 2H).

Наведені нижче сполуки одержані, слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 17, починаючи з відомих амінів:

Приклад 18

4-[2-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[2'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензойної кислоти

Вихід=56%; біла піна.

Т. пл.=утворює кек при 94°C.

Приклад 19

5-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[2'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]пентанова кислота

Вихід=23%; безбарвне масло.

¹Н ЯМР (ДМСО, 250 Мгц) δ: 12.1-11.9 (bs, CO-OH); 8.18 (t, NH); 7.9-7.8 (m, 3H); 7.8-7.6 (m, 2H); 7.55-7.45 (m, 3H); 7.40 (d, 1H); 7.24 (t, 1H); 7.13 (d, 1H); 7.05 (t, 1H); 4.79 (dd, 1H); 3.25-2.85 (m, 4H); 2.22 (t, 2H); 1.6-1.3 (m, 4H).

Приклад 20

2,3-Дигідро-N-[4,4,4-трифторбутил]-1-[[2'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-(2S)-1Н-індол-2-карбоксамід

Вихід=29%; безбарвне масло.

¹Н ЯМР (ДМСО, 250 Мгц) δ: 8.34 (t, NH); 7.9-7.8 (m, 3H); 7.8-7.6 (m, 2H); 7.55-7.45 (m, 3H); 7.40 (d, 1H); 7.24 (t, 1H); 7.14 (d, 1H); 7.04 (td, 1H); 4.78 (dd, 1H); 3.20 (q, 2H); 3.07 (dd, 1H); 2.94 (dd, 1H); 2.4-2.1 (m, 2H); 1.75-1.60 (m, 2H).

Приклад 21

4-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[2'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]бензоолоцтової кислоти метиловий ефір

Готують розчин 500 міліграм (1,11 ммоль) кислоти, одержаної згідно з Прикладом одержання V, в 6 мл дихлорметану, а потім додають 235 міліграм (1,23 ммоль) EDCI, 167 міліграм (1,23 ммоль) HOAT і 0,343 мл (2,46 ммоль) триетиламіну. Після перемішування протягом 10 хвилин при кімнатній температурі додають 265 міліграм (1,23 ммоль) метилового ефіру 4-(амінометил)бензоолоцтової кислоти. Потім реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин 30 хвилин. Потім суміш обробляють додаванням дихлорметану, й органічну фазу промивають водою, а потім висушують над сульфатом магнію і концентрують при зниженому тиску. Потім одержаний сирий продукт очищають хроматографією на силікагелі, використовуючи суміш дихлорметан/етилацетат (98/2; об/об) як елюент, з отриманням очікуваного продукту у вигляді безбарвного масла (вихід=59%).

¹Н ЯМР (ДМСО, 300 Мгц) δ: 8.74 (t, NH); 7.9-7.8 (m, 3H); 7.8-7.6 (m, 2H); 7.55-7.45 (m, 3H); 7.40 (d, 1H); 7.3-7.1 (m, 6H); 7.05 (t, 1H); 4.89 (dd, 1H); 4.31 (t, 2H); 3.64 (s CH₂); 3.60 (s CH₃); 3.15-2.9 (m, 2H).

Приклад 22

4-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[2'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]бензоолоцтова кислота

379 міліграм (0,622 ммоль) ефіру, одержаного згідно з Прикладом 21, змішують з 5 мл тетрагідрофурану і 2 мл води і додають 60 міліграм (2,49 ммоль) гідроксиду літію при кімнатній температурі при перемішуванні. Цю реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 4 годин, потім підкисляють до pH 3-4 розчином соляної кислоти, розбавляють водою, а потім екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні фази висушують над сульфатом магнію й концентрують при зниженому тиску з отриманням очікуваного продукту у вигляді безбарвного масла (вихід=93%).

¹Н ЯМР (ДМСО, 250 Мгц) δ: 8.72 (t, NH); 7.9-7.8 (m, 3H); 7.8-7.6 (m, 2H); 7.55-7.45 (m, 3H); 7.40 (d, 1H); 7.3-7.1 (m, 6H); 7.05 (t, 1H); 4.89 (dd, 1H); 4.31 (t, 2H); 3.53 (s CH₂); 3.15-2.9 (m, 2H).

Приклад 23

2,3-Дигідро-1-[[2'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-N-[3,3,3-трифторпропіл]-(2S)-1Н-індол-2-карбоксамід

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 21, починаючи з 3,3,3-трифторпропанаміну, очікувану сполуку одержали у вигляді безбарвного масла (вихід=84%).

¹Н ЯМР (ДМСО, 250 Мгц) δ: 8.42 (t, NH); 7.9-7.6 (m, 5H); 7.55-7.45 (m, 3H); 7.40 (d, 1H); 7.25 (t, 1H); 7.14 (d, 1H); 7.6 (t, 1H); 4.81 (dd, 1H); 3.5-3.25 (m, 2H); 3.15-2.85 (m, 2H); 2.55-2.3 (m, 2H).

Приклад 24

4-[2-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[2'-(трифторметил)][1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етил]бензолатової кислоти 1,1-диметилетилловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 21, починаючи з трет-бутилового ефіру 4-(2-аміноетил) бензолатової кислоти, очікувану сполуку одержали у вигляді білої піни (вихід=60%).

¹Н ЯМР (ДМСО, 250 Мгц) δ: 8.22 (t, NH); 7.9-7.6 (m, 5H); 7.55-7.45 (m, 3H); 7.39 (d, 1H); 7.25 (t, 1H); 7.2-7.0 (m, 6H); 4.78 (dd, 1H); 3.49 (s, 2H); 3.4-3.2 (m, 2H); 3.05-2.8 (m, 2H); 2.71 (t, 2H); 1.39 (s, 9H).

Приклад 25

4-[2-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[2'-(трифторметил)][1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етил]бензолатова кислота

Готують розчин 541 міліграм (0,813 ммоль) ефіру, одержаного згідно з Прикладом 24, в 5 мл дихлорметану. Додають 1,2 мл трифтороцтової кислоти при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішують протягом 4 годин при кімнатній температурі, а потім концентрують при зниженому тиску і розчиняють в етилацетаті. Органічну фазу промивають 10% розчином карбонату натрію, а потім водою. Водні фази екстрагують тричі дихлорметаном. Об'єднані органічні фази висушують над сульфатом магнію й концентрують при зниженому тиску з отриманням очікуваного продукту у вигляді білої твердої речовини (вихід=89%).

Т. пл.=152°C.

Приклад 26

3-[2-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[2'-(трифторметил)][1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етил]бензолатової кислоти 1,1-диметилетилловий ефір

Слідуючи методиці, ідентичній Прикладу 21, починаючи з трет-бутилового ефіру 3-(2-аміноетил) бензолатової кислоти, очікувану сполуку одержали у вигляді білої піни (вихід=80%).

¹Н ЯМР (ДМСО, 300 Мгц) δ: 8.25 (t, NH); 7.9-7.8 (m, 3H); 7.8-7.6 (m, 2H); 7.55-7.45 (m, 3H); 7.40 (d, 1H); 7.3-7.15 (m, 2H); 7.15-7 (m, 5H); 4.80 (dd, 1H); 3.51 (s, 2H); 3.45-3.20 (m, 2H); 2.98 (dd, 1H); 2.88 (dd, 1H); 2.72 (t, 2H); 1.39 (s, 9H).

Приклад 27

3-[2-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[2'-(трифторметил)][1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етил]бензолатова кислота

Слідуючи методиці, ідентичній Прикладу 25, починаючи з ефіру, одержаного згідно з Прикладом 26, очікувану сполуку одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=95%).

Т. пл.=78°C.

Приклад 28

6-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[2'-(трифторметил)][1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]гексанової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання I, починаючи з кислоти, одержаної згідно з Прикладом одержання V, і метилового ефіру 6-аміногексанової кислоти, очікувану сполуку одержали у вигляді безбарвного масла (вихід=83%).

¹Н ЯМР (ДМСО, 250 Мгц) δ: 8.15 (t, NH); 7.9-7.8 (m, 3H); 7.8-7.6 (m, 2H); 7.55-7.45 (m, 3H); 7.40 (d, 1H); 7.24 (t, 1H); 7.14 (d, 1H); 7.05 (t, 1H); 4.79 (dd, 1H); 3.57 (s CH₃); 3.2-2.85 (m, 4H); 2.27 (t, 2H); 1.6-1.35 (m, 4H); 1.35-1.15 (m, 2H).

Приклад 29

6-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[2'-(трифторметил)][1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]гексанова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 22, починаючи з ефіру, одержаного згідно з Прикладом 28, очікувану сполуку одержали у вигляді безбарвного масла (вихід=83%).

¹Н ЯМР (ДМСО, 250 Мгц) δ: 8.15 (t, NH); 7.9-7.8 (m, 3H); 7.8-7.6 (m, 2H); 7.55-7.45 (m, 3H); 7.40 (d, 1H); 7.24 (t, 1H); 7.14 (d, 1H); 7.05 (t, 1H); 4.79 (dd, 1H); 3.2-2.85 (m, 4H); 2.17 (t, 2H); 1.6-1.1 (m, 6H).

Приклад 30

2,3-Дигідро-N-[4-(диметиламіно)бутил]-1-[[2'-(трифторметил)][1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-(2S)-1Н-індол-2-карбоксамід

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 28, починаючи з N,N-диметилбутандіаміну, очікувану сполуку одержали у вигляді безбарвного масла (вихід=27%).

¹Н ЯМР (ДМСО, 300 Мгц) δ: 8.18 (t, NH); 7.9-7.8 (m, 3H); 7.8-7.6 (m, 2H); 7.55-7.45 (m, 3H); 7.40 (d, 1H); 7.24 (t, 1H); 7.14 (d, 1H); 7.05 (t, 1H); 4.79 (dd, 1H); 3.2-2.85 (m, 4H); 2.16 (t, 2H); 2.08 (s, 6H); 1.5-1.3 (m, 4H).

Приклад 31

4-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[2'-(трифторметил)][1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]бутанової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 28, починаючи з метилового ефіру 4-амінобутанової кислоти, очікувану сполуку одержали у вигляді безбарвного масла (вихід=33%).

¹Н ЯМР (ДМСО, 300 Мгц) δ: 8.26 (t, NH); 7.9-7.8 (m, 3H); 7.8-7.6 (m, 2H); 7.55-7.45 (m, 3H); 7.40 (d, 1H); 7.24 (t, 1H); 7.14 (d, 1H); 7.05 (t, 1H); 4.77 (dd, 1H); 3.58 (s CH₃); 3.2-2.85 (m, 4H); 2.33 (t, 2H); 1.70 (quint, 2H).

Приклад 32

4-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[2'-(трифторметил)][1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]бутанової кислоти

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 22, починаючи з ефіру, одержаного згідно з Прикладом 31, очікувану сполуку одержали у вигляді безбарвного масла (вихід=57%).

¹Н ЯМР (ДМСО, 250 Мгц) δ: 8.24 (t, NH); 7.9-7.8 (m, 3H); 7.8-7.6 (m, 2H); 7.55-7.45 (m, 3H); 7.40 (d, 1H); 7.24 (td, 1H); 7.14 (d, 1H); 7.04 (td, 1H); 4.78 (dd, 1H); 3.2-3 (m, 3H); 2.93 (dd, 1H); 2.23 (t, 2H); 1.67 (quint, 2H).

Приклад одержання VIIa

4-[2-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[(4-йодфеніл)сульфоніл]-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензолатової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання I, починаючи з кислоти, одержаної згідно з Прикладом одержання IV(a), і метилового ефіру 4-(2-аміноетокси) бензолатової кислоти, очікувану

сполуку одержали у вигляді білого масла (вихід=65%).

¹H ЯМР (ДМСО, 250 Мгц) δ: 8.38 (t, NH); 7.93 (dd, 2H); 7.54 (dd, 2H); 7.41 (d, 1H); 7.25-7.10 (m, 4H); 7.02 (td, 1H); 6.89 (dd, 2H); 4.82 (dd, 1H); 4.1-3.9 (m, 2H); 3.60 (s, 5H); 3.6-3.3 (m, 2H); 3.13 (dd, 1H); 2.91 (dd, 1H).

Приклад одержання VIIb

4-[2-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[(4-йодфеніл)сульфоніл]-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензоцтова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 22, починаючи з ефіру, одержаного згідно з Прикладом одержання VIIa, очікувану сполуку одержали у вигляді білої піни (вихід=96%).

¹H ЯМР (ДМСО, 250 Мгц) δ: 12.2 (bs, COOH); 8.41 (t, NH); 7.93 (dd, 2H); 7.54 (dd, 2H); 7.41 (d, 1H); 7.25-7.10 (m, 4H); 7.02 (td, 1H); 6.88 (dd, 2H); 4.82 (dd, 1H); 4.1-3.9 (m, 2H); 3.48 (s, 2H); 3.6-3.2 (m, 2H); 3.13 (dd, 1H); 2.91 (dd, 1H).

Приклад 33

4-[2-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[2'-(трифторметил)][1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензоцтова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 1, починаючи з кислоти, одержаної згідно з Прикладом одержання VIIb, і 2-(трифторметил)фенілборонової кислоти, очікувану сполуку одержали у вигляді бежевої піни (вихід=78%).

¹H ЯМР (ДМСО, 300 Мгц) δ: 8.42 (t, NH); 7.9-7.8 (m, 3H); 7.8-7.6 (m, 2H); 7.55-7.45 (m, 3H); 7.39 (d, 1H); 7.24 (t, 1H); 7.2-7.1 (m, 3H); 7.05 (t, 1H); 6.87 (d, 2H); 4.88 (dd, 1H); 4.1-3.9 (m, 2H); 3.6-3.15 (m, 2H); 3.45 (s, 2H); 3.2-2.85 (m, 2H).

Приклад 34

4-[2-[[[(2S)-1-[[4'-Хлор-3'-(трифторметил)][1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензоцтова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 33, починаючи з 4-хлор-3-(трифторметил)фенілборонової кислоти, очікувану сполуку одержали у вигляді бежевої піни (вихід=54%).

¹H ЯМР (ДМСО, 300 Мгц) δ: 8.43 (t, NH); 8.10 (d, 1H); 8.02 (dd, 1H); 8.00-7.8 (m, 5H); 7.48 (d, 1H); 7.24 (t, 1H); 7.2-7.1 (m, 3H); 7.03 (t, 1H); 6.89 (d, 2H); 4.89 (dd, 1H); 4.01 (t, 2H); 3.65-3.3 (m, 2H); 3.48 (s, 2H); 3.15 (dd, 1H); 2.93 (dd, 1H).

Приклад 35

4-[2-[[[(2S)-1-[[2'-Хлор-5'-(трифторметил)][1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензоцтова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 33, починаючи з 2-хлор-5-(трифторметил)фенілборонової кислоти, очікувану сполуку одержали у вигляді бежевої піни (вихід=37%).

¹H ЯМР (ДМСО, 300 Мгц) δ: 8.43 (t, NH); 7.91 (d, 1H); 7.85-7.75 (m, 3H); 7.68 (d, 2H); 7.48 (d, 1H); 7.24 (t, 1H); 7.2-7.1 (m, 3H); 7.04 (t, 1H); 6.88 (d, 2H); 4.89 (dd, 1H); 4.01 (t, 2H); 3.65-3.3 (m, 2H); 3.48 (s, 2H); 3.16 (dd, 1H); 2.94 (dd, 1H).

Приклад 36

4-[2-[[[(2S)-1-[[3'-Хлор-4'-(трифторметил)][1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензоцтова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 33, починаючи з 3-хлор-4-(трифторметил)фенілборонової кислоти, очікувану сполуку одержали у вигляді бежевої піни (вихід=60%).

¹H ЯМР (ДМСО, 300 Мгц) δ: 8.42 (t, NH); 8.10 (d, 1H); 8.02 (dd, 1H); 7.95 (d, 2H); 7.89 (d, 2H); 7.83 (d, 1H); 7.48 (d, 1H); 7.24 (t, 1H); 7.2-7.1 (m, 3H); 7.02 (t, 1H); 6.89 (d, 2H); 4.89 (dd, 1H); 4.01 (t, 2H); 3.65-3.3 (m, 2H); 3.48 (s, 2H); 3.15 (dd, 1H); 2.94 (dd, 1H).

Приклад 37

4-[2-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[2'-(трифторметокси)][1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензоцтова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 33, починаючи з 2-(трифторметокси) фенілборонової кислоти, очікувану сполуку одержали у вигляді бежевої піни (вихід=74%).

¹H ЯМР (ДМСО, 300 Мгц) δ: 8.42 (t, NH); 7.86 (d, 2H); 7.65-7.45 (m, 7H); 7.24 (t, 1H); 7.2-7.1 (m, 3H); 7.03 (t, 1H); 6.88 (d, 2H); 4.89 (dd, 1H); 4.01 (t, 2H); 3.65-3.3 (m, 4H); 3.1-2.9 (m, 2H).

Приклад 38

4-[2-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметокси)][1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензоцтова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 33, починаючи з 3-(трифторметокси)фенілборонової кислоти, очікувану сполуку одержали у вигляді бежевої піни (вихід=71%).

¹H ЯМР (ДМСО, 300 Мгц) δ: 12.2 (bs, COOH); 8.43 (t, NH); 7.90 (s, 4H); 7.76 (d, 1H); 7.70 (s, 1H); 7.63 (t, 1H); 7.48 (d, 1H); 7.44 (d, 1H); 7.24 (t, 1H); 7.2-7.1 (m, 3H); 7.02 (t, 1H); 6.89 (d, 2H); 4.89 (dd, 1H); 4.02 (t, 2H); 3.65-3.35 (m, 2H); 3.48 (s, 2H); 3.16 (dd, 1H); 2.93 (dd, 1H).

Приклад 39

4-[2-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(метокси)][1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензоцтова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 33, починаючи з 3-(метокси)фенілборонової кислоти, очікувану сполуку одержали у вигляді коричневої піни (вихід=69%).

¹H ЯМР (ДМСО, 300 Мгц) δ: 12.2 (bs, COOH); 8.42 (t, NH); 7.85 (s, 4H); 7.48 (d, 1H); 7.40 (t, 1H); 7.3-7.1 (m, 6H); 7.1-6.95 (m, 2H); 6.89 (d, 2H); 4.87 (dd, 1H); 4.02 (t, 2H); 3.81 (s, OCH₃); 3.65-3.35 (m, 2H); 3.48 (s, 2H); 3.16 (dd, 1H); 2.92 (dd, 1H).

Приклад 40

4-[2-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[2'-фтор[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензоцтова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 33, починаючи з 2-фторфенілборонової кислоти, очікувану сполуку одержали у вигляді білої піни (вихід=71%).

¹H ЯМР (ДМСО, 250 Мгц) δ: 12.2 (bs, COOH); 8.42 (t, NH); 7.90 (d, 2H); 7.72 (d, 2H); 7.60-7.45 (m, 3H); 7.40-7.10 (m, 6H); 7.02 (t, 1H); 6.89 (d, 2H); 4.89

(dd, 1H); 4.01 (t, 2H); 3.65-3.35 (m, 2H); 3.48 (s, 2H); 3.17 (dd, 1H); 2.93 (dd, 1H).

Приклад 41

4-[2-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[2'-метил[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензоцтова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 33, починаючи з 2-метилфенілборонової кислоти, очікувану сполуку одержали у вигляді білої піни (вихід=78%).

¹H ЯМР (ДМСО, 250 Мгц) δ: 8.40 (t, NH); 7.83 (d, 2H); 7.55-7.4 (m, 3H); 7.35-7.10 (m, 8H); 7.03 (td, 1H); 6.90 (dd, 2H); 4.88 (dd, 1H); 4.0 (t, 2H); 3.48 (s, 2H); 3.65-3.25 (m, 2H); 3.13 (dd, 1H); 2.93 (dd, 1H); 2.16 (s CH₃).

Приклад 42

4-[2-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(1-метилетил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензоцтова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 33, починаючи з 3-(1-метилетил) фенілборонової кислоти, очікувану сполуку одержали у вигляді бежевої піни (вихід=79%).

¹H ЯМР (ДМСО, 250 Мгц) δ: 12.2 (bs, COOH); 8.40 (t, NH); 7.84 (s, 4H); 7.60-7.45 (m, 3H); 7.40 (t, 1H); 7.35-7.10 (m, 5H); 7.02 (t, 1H); 6.89 (d, 2H); 4.87 (dd, 1H); 4.01 (t, 2H); 3.65-3.35 (m, 2H); 3.48 (s, 2H); 3.14 (dd, 1H); 3.05-2.85 (m, 2H); 1.23 (d, 6H).

Приклад 43

4-[2-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[2'-(метокси)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензоцтова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 33, починаючи з 2-(метокси) фенілборонової кислоти, очікувану сполуку одержали у вигляді білої піни (вихід=63%).

¹H ЯМР (ДМСО, 250 Мгц) δ: 12.2 (bs, COOH); 8.41 (t, NH); 7.83 (d, 2H); 7.64 (d, 2H); 7.48 (d, 1H); 7.45-7.1 (m, 7H); 7.1-7.0 (m, 2H); 6.88 (d, 2H); 4.88 (dd, 1H); 4.01 (t, 2H); 3.75 (s OCH₃); 3.65-3.35 (m, 2H); 3.48 (s, 2H); 3.18 (dd, 1H); 2.93 (dd, 1H).

Приклад 44

4-[2-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-хлор[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензоцтова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 33, починаючи з 3-хлорфенілборонової кислоти, очікувану сполуку одержали у вигляді бежевої піни (вихід=79%).

¹H ЯМР (ДМСО, 300 Мгц) δ: 8.42 (t, NH); 7.88 (s, 4H); 7.78 (dd, 1H); 7.75-7.65 (m, 1H); 7.55-7.45 (m, 3H); 7.24 (t, 1H); 7.2-7.1 (m, 3H); 7.02 (t, 1H); 6.88 (d, 2H); 4.88 (dd, 1H); 4.01 (t, 2H); 3.65-3.35 (m, 2H); 3.48 (s, 2H); 3.15 (dd, 1H); 2.93 (dd, 1H).

Приклад 45

4-[2-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[4'-хлор[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензоцтова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 33, починаючи з 4-хлорфенілборонової кислоти, очікувану сполуку одержали у вигляді бежевої піни (вихід=74%).

¹H ЯМР (ДМСО, 250 Мгц) δ: 8.41 (t, NH); 7.86 (s, 4H); 7.74 (dd, 2H); 7.52 (dd, 2H); 7.48 (d, 1H); 7.3-7.1 (m, 4H); 7.01 (t, 1H); 6.89 (dd, 2H); 4.88 (dd, 1H);

4.01 (t, 2H); 3.65-3.35 (m, 2H); 3.48 (s, 2H); 3.15 (dd, 1H); 2.93 (dd, 1H).

Приклад 46

4-[2-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[2'-хлор[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензоцтова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 33, починаючи з 2-хлорфенілборонової кислоти, очікувану сполуку одержали у вигляді бежевої піни (вихід=75%).

¹H ЯМР (ДМСО, 300 Мгц) δ: 12.2 (bs, COOH); 8.43 (t, NH); 7.88 (d, 2H); 7.65-7.55 (m, 3H); 7.51-7.49 (m, 4H); 7.25 (t, 1H); 7.2-7.1 (m, 3H); 7.03 (t, 1H); 6.89 (d, 2H); 4.89 (dd, 1H); 4.01 (t, 2H); 3.65-3.25 (m, 2H); 3.48 (s, 2H); 3.15 (dd, 1H); 2.95 (dd, 1H).

Приклад 47

4-[2-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-фтор[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензоцтова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 33, починаючи з 3-фторфенілборонової кислоти, очікувану сполуку одержали у вигляді бежевої піни (вихід=39%).

¹H ЯМР (ДМСО, 300 Мгц) δ: 12.2 (bs, COOH); 8.42 (t, NH); 7.88 (s, 4H); 7.65-7.45 (m, 4H); 7.31-7.09 (m, 5H); 7.02 (t, 1H); 6.89 (d, 2H); 4.89 (dd, 1H); 4.01 (t, 2H); 3.65-3.25 (m, 2H); 3.48 (s, 2H); 3.15 (dd, 1H); 2.93 (dd, 1H).

Приклад 48

4-[2-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[2'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензоцтова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 33, починаючи з 2-(трифторметил) фенілборонової кислоти, очікувану сполуку одержали у вигляді бежевої піни (вихід=78%).

¹H ЯМР (ДМСО, 300 Мгц) δ: 8.42 (t, NH); 7.9-7.8 (m, 3H); 7.8-7.6 (m, 2H); 7.55-7.45 (m, 3H); 7.39 (d, 1H); 7.24 (t, 1H); 7.2-7.1 (m, 3H); 7.04 (td, 1H); 6.87 (dd, 2H); 4.88 (dd, 1H); 4.1-3.9 (m, 2H); 3.45 (s, 2H); 3.6-3.15 (m, 2H); 3.04 (dd, 1H); 2.95 (dd, 1H).

Приклад 49

4-[2-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-метил[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензоцтова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 33, починаючи з 3-метилфенілборонової кислоти, очікувану сполуку одержали у вигляді білої піни (вихід=85%).

¹H ЯМР (ДМСО, 300 Мгц) δ: 12.2 (bs, COOH); 8.41 (t, NH); 7.84 (d, 2H); 7.82 (d, 2H); 7.55-7.4 (m, 3H); 7.36 (t, 1H); 7.3-7.1 (m, 5H); 7.02 (td, 1H); 6.89 (dd, 2H); 4.88 (dd, 1H); 4.01 (t, 2H); 3.60 (s, 2H); 3.6-3.4 (m, 2H); 3.13 (dd, 1H); 2.92 (dd, 1H); 2.36 (s CH₃).

Приклад одержання VIII

1-[[2'-(Трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-(2S)-1H-індол-2-карбонової кислоти тетрабутиламонійна сіль

2.4 г (5,59 ммоль) кислоти, одержаної згідно з Прикладом одержання V, змішують з 48 мл води в пробірці для мікрохвильової печі і додають 1,802 г (5,59 ммоль) тетрабутиламонію броміду, 1,062 г (5,59 ммоль) 2-(трифторметил) фенілборонової

кислоти, 50 міліграм (0,224 ммоль) ацетату паладію і 1,778 г (16,77ммоль) карбонату натрію. Цю реакційну суміш нагрівають протягом 5 хвил при 150°C в мікрохвильовій печі. Після охолодження в реакційну суміш додають дихлорметан, а потім воду, й органічну фазу відокремлюють від водної фази. Потім органічну фазу двічі промивають водою, висушують над сульфатом магнію й концентрують при зниженому тиску. Сирий продукт очищають кристалізацією з толуолу з отриманням продукту у вигляді білої твердої речовини (вихід=100%).

Т. пл.=128°C.

Приклад 50

2,3-Дигідро-N-[2-(4-піридиніл)етил]-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-(2S)-1Н-індол-2-карбоксамід

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 4, починаючи з 4-(2-аміноетил) піридину, очікувану сполуку одержали у вигляді безбарвного масла (вихід=76%).

¹Н ЯМР (ДМСО, 300 Мгц) δ: 8.41 (dd, 2H); 8.29 (t, NH); 8.05-8.0 (m, 2H); 7.95 (d, 2H); 7.86 (d, 2H); 7.83-7.68 (m, 2H); 7.50 (d, 1H); 7.26 (t, 1H); 7.19 (dd, 2H); 7.13 (d, 1H); 7.04 (td, 1H); 4.79 (dd, 1H); 3.40 (dd, 2H); 3.06 (dd, 1H); 2.9-2.7 (m, 3H).

Приклад 51

2,3-Дигідро-N-[2-(3-піридиніл)етил]-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-(2S)-1Н-індол-2-карбоксамід

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 50, починаючи з 3-(2-аміноетил) піридину, очікувану сполуку одержали у вигляді жовтої піни (вихід=93%).

¹Н ЯМР (ДМСО, 300 Мгц) δ: 8.5-8.4 (m, 2H); 8.3 (t, NH); 8.05-8.0 (m, 2H); 7.94 (d, 2H); 7.87 (d, 2H); 7.85-7.68 (m, 2H); 7.65-7.55 (m, 1H); 7.50 (d, 1H); 7.3-7.2 (m, 2H); 7.12 (d, 1H); 7.06 (t, 1H); 4.79 (dd, 1H); 3.5-3.3 (m, 2H); 3.2-3 (m, 1H); 2.9-2.7 (m, 3H).

Приклад 52

2,3-Дигідро-N-[(4-піридиніл)метил]-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-(2S)-1Н-індол-2-карбоксамід

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 50, починаючи з 4-(амінометил) піридину, очікувану сполуку одержали у вигляді білої піни (вихід=78%).

¹Н ЯМР (ДМСО, 250 Мгц) δ: 8.9 (t, NH); 8.49 (dd, 2H); 8.05-8.0 (m, 2H); 7.95 (d, 2H); 7.91 (d, 2H); 7.85-7.68 (m, 2H); 7.53 (d, 1H); 7.28 (dd, 2H); 7.35-7.20 (m, 1H); 7.15 (d, 1H); 7.05 (t, 1H); 4.92 (dd, 1H); 4.38 (d, 2H); 3.21 (dd, 1H); 2.99 (dd, 1H).

Приклад 53

2,3-Дигідро-N-[(3-піридиніл)метил]-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-(2S)-1Н-індол-2-карбоксамід

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 50, починаючи з 3-(амінометил) піридину, очікувану сполуку одержали у вигляді білої піни (вихід=74%).

¹Н ЯМР (ДМСО, 250 Мгц) δ: 8.86 (t, NH); 8.51 (d, 1H); 8.46 (dd, 1H); 8.05-8.0 (m, 2H); 7.94 (d, 2H); 7.90 (d, 2H); 7.85-7.65 (m, 3H); 7.52 (d, 1H); 7.36 (dd, 1H); 7.25 (t, 1H); 7.15 (d, 1H); 7.07 (td, 1H); 4.89 (dd, 1H); 4.38 (d, 2H); 3.19 (dd, 1H); 2.97 (dd, 1H).

Приклад 54

3-[2-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1Н-

індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензойної кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 4, починаючи з метилового ефіру 3-(2-аміноетокси)бензойної кислоти, очікувану сполуку одержали у вигляді рожевої твердої речовини (вихід=28%).

¹Н ЯМР (ДМСО, 250 Мгц) δ: 8.43 (t, NH); 8.1-8.0 (m, 2H); 7.94 (d, 2H); 7.89 (d, 2H); 7.85-7.65 (m, 2H); 7.6-7.4 (m, 4H); 7.3-7.15 (m, 2H); 7.12 (d, 1H); 7.02 (td, 1H); 4.89 (dd, 1H); 4.10 (t, 2H); 3.85 (s, 3H); 3.7-3.4 (m, 2H); 3.15 (dd, 1H); 2.93 (dd, 1H).

Приклад 55

3-[2-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензойної кислоти

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 22, починаючи з ефіру, одержаного згідно з Прикладом 54, очікувану сполуку одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=60%).

Т. пл.=85-92°C.

Приклад одержання IX

2,3-Дигідро-2-[[[2-[4-(2-метокси-2-оксоетил)фенокси]етил]аміно]карбоніл]-(2S)-1Н-індол-1-карбонової кислоти 1,1-диметилетиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання I, починаючи з метилового ефіру 4-(2-аміноетокси)бензоїлової кислоти, очікувану сполуку одержали у вигляді білої піни (вихід=48%).

Приклад одержання X

4-[2-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензоїлової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання II, починаючи з ефіру, одержаного згідно з Прикладом одержання IX, очікувану сполуку одержали у вигляді бежевої твердої речовини (вихід=89%).

¹Н ЯМР (ДМСО, 250 Мгц) δ: 8.03 (t, NH); 7.16 (dd, 2H); 7.05-6.80 (m, 4H); 6.65-6.5 (m, 2H); 5.93 (d, NH); 4.22 (ddd, 1H); 3.99 (t, 2H); 3.59 and 3.58 (2d, 5H); 3.55-3.4 (m, 2H); 3.31 (dd, 1H); 2.90 (dd, 1H).

Приклад одержання XI

4-[2-[[[(2S)-1-[[4-Бром-3-(трифторметил)феніл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензоїлової кислоти метиловий ефір

Готують розчин 750 міліграм (2,12 ммоль) сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання X, в 60 мл ацетонітрилу і додають 512 мкл (4,65 ммоль) N-метилморфоліну і 0,486 мл (2,75 ммоль) 4-бром-3-(трифторметил) бензолсульфонілхлориду. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 4 годин. Потім суміш обробляють додаванням етилацетату, й органічну фазу промивають водою, а потім висушують над сульфатом магнію і концентрують при зниженому тиску. Потім одержаний сирий продукт очищають хроматографією на силікагелі, використовуючи суміш дихлорметан/етилацетат (99/1, потім 90/10; об/об) як елюент, з отриманням очікуваного продукту у вигляді білої піни (вихід=93%).

¹Н ЯМР (ДМСО, 300 Мгц) δ: 8.46 (t, NH); 8.11 (d, 1H); 8.05-7.95 (m, 2H); 7.43 (d, 1H); 7.25 (td, 1H); 7.2-7.1 (m, 3H); 7.06 (td, 1H); 6.89 (dd, 2H); 4.93 (dd,

1H); 4.0 (t, 2H); 3.60 (s, 5H); 3.6-3.35 (m, 2H); 3.17 (dd, 1H); 2.92 (dd, 1H).

Приклад 56

4-[2-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[2-(трифторметил)][1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензоцетової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 2, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання XI, і фенілборонової кислоти, очікувану сполуку одержали у вигляді напівпрозорого масла (вихід=79%).

Приклад 57

4-[2-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[2-(трифторметил)][1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензоцетова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 5, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом 56, очікувану сполуку одержали у вигляді білої піни (вихід=36%).

¹H ЯМР (DMCO, 250 Мгц) δ: 12.2 (bs, COOH); 8.48 (t, NH); 8.13 (dd, 1H); 8.08 (s, 1H); 7.62 (d, 1H); 7.55-7.4 (m, 4H); 7.48-7.1 (m, 6H); 7.06 (td, 1H), 6.89 (d, 2H); 4.97 (dd, 1H); 4.01 (t, 2H); 3.6-3.3 (m, 2H); 3.48 (s, 2H); 3.20 (dd, 1H); 2.95 (dd, 1H).

Приклад 58

3-[2-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)][1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензоцетової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 4, починаючи з метилового ефіру 3-(2-аміноетокси)бензоцетової кислоти, очікувану сполуку одержали у вигляді безбарвного масла (вихід=33%).

¹H ЯМР (DMCO, 300 Мгц) δ: 8.43 (t, NH); 8.08-8 (m, 2H); 7.94 (d, 2H), 7.89 (d, 2H); 7.85-7.65 (m, 2H); 7.49 (d, 1H); 7.3-7.2 (m, 2H); 7.13 (d, 1H); 7.02 (td, 1H); 6.9-6.8 (m, 3H); 4.90 (dd, 1H); 4.02 (t, 2H); 3.64 (s, 2H); 3.61 (s, 3H); 3.6-3.4 (m, 2H); 3.16 (dd, 1H); 2.94 (dd, 1H).

Приклад 59

3-[2-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)][1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензоцетова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 5, починаючи з ефіру, одержаного згідно з Прикладом 58, очікувану сполуку одержали у вигляді білої піни (вихід=85%).

¹H ЯМР (DMCO, 250 Мгц) δ: 8.42 (t, NH); 8.08-8 (m, 2H); 7.94 (d, 2H), 7.89 (d, 2H); 7.85-7.65 (m, 2H); 7.49 (d, 1H); 7.3-7.2 (m, 2H); 7.13 (d, 1H); 7.02 (td, 1H); 6.9-6.8 (m, 3H); 4.90 (dd, 1H); 4.02 (t, 2H); 3.52 (s, 2H); 3.65-3.3 (m, 2H); 3.15 (dd, 1H); 2.94 (dd, 1H).

Приклад 60

2,3-Дигідро-N-[(2-нітрофеніл)метил]-1-[[3'-(трифторметил)][1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-(2S)-1H-індол-2-карбоксамід

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 21, починаючи з 2-(амінометил)нітробензолу, очікувану сполуку одержали у вигляді білої піни (вихід=71%).

¹H ЯМР (DMCO, 250 Мгц) δ: 8.89 (t, NH); 8.1-8.0 (m, 3H); 8.0-7.85 (m, 4H), 7.85-7.65 (m, 3H); 7.65-

7.45 (m, 3H); 7.3-7.1 (m, 2H); 7.04 (dd, 1H); 4.97 (dd, 1H); 4.68 (dd, 1H); 4.60 (dd, 1H); 3.21 (dd, 1H); 2.98 (dd, 1H).

Приклад 61

N-[(2-Амінофеніл)метил]-2,3-дигідро-1-[[3'-(трифторметил)][1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-(2S)-1H-індол-2-карбоксамід

683 міліграм (1,17 ммоль) сполуки, одержаної згідно з Прикладом 60, розчиняють в 10 мл метанолу. Додають 68 міліграм 10% паладію на вугіллі. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі в атмосфері водню при атмосферному тиску протягом 2 год. Потім її фільтрують, і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Потім одержаний сирий продукт очищають хроматографією на силікагелі, використовуючи суміш дихлорметан/етилацетат (98/2; об/об) як елюент, з отриманням очікуваного продукту у вигляді білої піни (вихід=80%).

¹H ЯМР (DMCO, 300 Мгц) δ: 8.64 (t, NH); 8.08-8 (m, 2H), 7.94 (d, 2H), 7.89 (d, 2H); 7.85-7.65 (m, 2H), 7.50 (d, 1H); 7.25 (t, 1H); 7.13 (d, 1H); 7.1-6.9 (m, 3H); 6.63 (dd, 1H); 6.51 (td, 1H); 5.03 (bs NH₂); 4.91 (dd, 1H); 4.24 (dd, 1H); 4.14 (dd, 1H); 3.17 (dd, 1H); 2.96 (dd, 1H).

Приклад одержання XII

2-Ціанобензолбутанової кислоти метиловий ефір

Готують розчин 369 міліграм (3,02 ммоль) 9-BBN (9-борабіцикло[3.3.1]нонан) в 6 мл безводного ТГФ в атмосфері аргону. Потім до цього розчину додають 0,32 мл (3,02 ммоль) метилового ефіру 3-бутенової кислоти. Цю суміш перемішують протягом 3 год при кімнатній температурі. Готують розчин 500 міліграм (2,75 ммоль) 2-бромбензонітрилу в 8 мл безводного ТГФ в другій круглодонній колбі. 445 міліграм (8,24 ммоль) метилату натрію, 68 міліграм (0,08 ммоль) PdCl₂dppf і попередній розчин послідовно додають до цього розчину по краплях в атмосфері аргону. Потім реакційну суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 2 год, а потім перемішують при кімнатній температурі протягом 16 год і, нарешті, зі зворотним холодильником протягом 3 год. До реакційної суміші додають воду й етилацетат і розділяють дві фази. Органічну фазу промивають водою, висушують над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують при зниженому тиску. Потім одержаний сирий продукт очищають хроматографією на силікагелі, використовуючи суміш метилциклогексан/етилацетат (90/10; об/об) як елюент, з отриманням очікуваного продукту у вигляді безбарвного масла (вихід=36%).

¹H ЯМР (DMCO, 300 Мгц) δ: 7.78 (dd, 1H); 7.62 (td, 1H); 7.47 (dd, 1H), 7.41 (td, 1H); 3.58 (s CH₃); 2.81 (t, 2H); 2.36 (t, 2H); 1.88 (quint, 2H).

Приклад одержання XIII

2-(Амінометил)бензолбутанової кислоти метиловий ефір

Готують розчин 176 міліграм (0,866 ммоль) ефіру, одержаного згідно з Прикладом одержання XII, в 15 мл метанолу і 0,1 мл 10 н. соляної кислоти. Додають 20 міліграм 10% паладію на вугіллі, й суміш перемішують протягом 6 год при кімнатній температурі при атмосферному тиску водню. Потім реакційну суміш фільтрують, і фільтрат конче-

нтрують при зниженому тиску. Потім одержаний сирий продукт очищають хроматографією на силікагелі, використовуючи суміш дихлорметан/метанол (95/5; об/об) як елюент, з отриманням очікуваного продукту у вигляді безбарвного масла (вихід=50%).

¹H ЯМР (ДМСО, 250 МГц) δ: 7.5-7.35 (m, 1H); 7.35-7.1 (m, 3H); 3.97 (s, 2H); 3.60 (s CH₃); 2.64 (t, 2H); 2.39 (t, 2H); 1.76 (quint, 2H).

Приклад 62

2-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]бензолбутанової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 21, починаючи з ефіру, одержаного згідно з Прикладом одержання XIII, очікувану сполуку одержали у вигляді безбарвного масла (вихід=48%).

¹H ЯМР (ДМСО, 500 МГц) δ: 8.65 (t, NH); 8.08-8 (m, 2H); 7.93 (d, 2H); 7.91 (d, 2H); 7.77 (d, 1H); 7.73 (t, 1H); 7.51 (d, 1H); 7.3-7.1 (m, 6H); 7.05 (t, 1H); 4.93 (dd, 1H); 4.41 (dd, 1H); 4.33 (dd, 1H); 3.60 (s CH₃); 3.17 (dd, 1H); 2.97 (dd, 1H); 2.64 (t, 2H); 2.38 (t, 2H); 1.80 (quint, 2H).

Приклад 63

2-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]бензолбутанова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 5, починаючи з метилового ефіру, одержаного згідно з Прикладом 62, очікувану сполуку одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=81%).

¹H ЯМР (ДМСО, 300 МГц) δ: 12.1 (bs, COOH); 8.67 (t, NH); 8.08-8 (m, 2H); 7.94 (d, 2H); 7.90 (d, 2H); 7.85-7.65 (m, 2H); 7.50 (d, 1H); 7.3-7.1 (m, 6H); 7.03 (td, 1H); 4.92 (dd, 1H); 4.41 (dd, 1H); 4.32 (dd, 1H); 3.17 (dd, 1H); 2.96 (dd, 1H); 2.63 (t, 2H); 2.28 (t, 2H); 1.76 (quint, 2H).

Приклад 64

2,3-Дигідро-N-[(2-гідроксифеніл)метил]-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-(2S)-1H-індол-2-карбоксамід

Готують розчин 100 міліграм (0,224 ммоль) кислоти, одержаної згідно з Прикладом одержання IV, в 2 мл дихлорметану, а потім додають 47 міліграм (0,246 ммоль) EDCI і 33 міліграм (0,246 ммоль) НОВТ. Після перемішування протягом 10 хвилин при кімнатній температурі додають 28 міліграм (0,224 ммоль) 2-(амінометил)фенолу. Потім цю реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години 50 хвил. Потім її обробляють додаванням дихлорметану, й органічну фазу промивають водою, а потім висушують над сульфатом магнію і концентрують при зниженому тиску з отриманням очікуваного продукту у вигляді білої піни (вихід=99%).

¹H ЯМР (ДМСО, 300 МГц) δ: 9.55 (s, OH); 8.54 (t, NH); 8.1-8 (m, 2H); 7.94 (d, 2H); 7.90 (d, 2H); 7.85-7.65 (m, 2H); 7.51 (d, 1H); 7.25 (t, 1H); 7.2-7.00 (m, 4H); 6.81 (dd, 1H); 6.73 (td, 1H); 4.97 (dd, 1H); 4.33 (dd, 1H); 4.23 (dd, 1H); 3.15 (dd, 1H); 2.98 (dd, 1H).

Приклад 65

2,3-Дигідро-N-[(2-ціанофеніл)метил]-1-[[3ε-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-(2S)-1H-індол-2-карбоксамід

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 21, починаючи з 2-(амінометил) бензонітрилу, очікувану сполуку одержали у вигляді рожевої твердої речовини (вихід=23%).

Т. пл.=70°C.

Приклад одержання XIV

(3-Ціанофенокси)оцтової кислоти метиловий ефір

Готують розчин 5,95 г (50 ммоль) 3-гідроксибензонітрилу в 60 мл ацетону і додають 9,2 г (60 ммоль) метилбромацетату, 6,9 г карбонату калію і 0,15 г йодиду натрію. Цю суміш перемішують при температурі флегми розчинника протягом 3 годин, а потім концентрують при зниженому тиску. Залишок розчиняють у воді й екстрагують етилацетатом. Органічну фазу висушують над сульфатом натрію, а потім концентрують при зниженому тиску. Сирий продукт перекристалізують спочатку з ізопропілового ефіру, а потім з 30 мл суміші етанол/вода (1/1) з отриманням 6 г очікуваного ефіру у вигляді білих кристалів (вихід=62%).

Т. пл.=66°C.

Приклад одержання XV

3-(Амінометил) феноксіоцтової кислоти метилового ефіру гідрохлорид

Готують розчин 1,9 г (10 ммоль) метилового ефіру (3-ціанофенокси) оцтової кислоти в 60 мл метанолу і 1 мл 10 н. соляної кислоти. Додають 0,2 г 10% паладію на вугіллі, й суміш перемішують при атмосферному тиску водню при кімнатній температурі протягом 2 годин. Каталізатор фільтрують, і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Сирий продукт розчиняють в 10 мл метанолу, і розчин розбавляють 50 мл етилового ефіру. Продукт, який кристалізується в результаті цього, фільтрують і висушують при зниженому тиску з отриманням 2 г очікуваного ефіру у вигляді білих кристалів (вихід=86%).

Т. пл.=118°C.

Приклад 66

3-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]фенокси]оцтової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання I, починаючи з кислоти, одержаної в Прикладі отримання IV, і аміну, одержаного згідно з Прикладом одержання XV, очікуваний продукт одержують у вигляді білої твердої речовини (вихід=47%).

Т. пл.=50°C.

Приклад 67

4-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]фенокси]оцтової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 66, починаючи з метилового ефіру (4-амінометил)феноксіоцтової кислоти, очікуваний продукт одержали у вигляді білого порошку (вихід=27%).

¹H ЯМР (ДМСО, 300 МГц) δ: 8.70 (t, NH); 8.03 (m, 2H); 7.96-7.90 (m, 4H); 7.88-7.80 (m, 2H); 7.49 (d, 1H); 7.25-7.10 (m, 4H); 7.24 (t, 1H); 6.90 (d, 2H); 4.91 (dd, 1H); 4.77 (s, 2H); 4.27 (m, 2H); 3.69 (s, 3H); 3.3-3.1 (m, 1H); 3.00-2.93 (m, 1H).

Приклад одержання XVI

N-(4-Ціанофеніл)-β-аланін

Готують розчин 3,54 г (30 ммоль) 4-амінобензонітрилу в 10 мл ацетонітрилу й додають 2,16 г (30 ммоль) пропіолактону при температурі флегми розчинника. Цю суміш перемішують при температурі флегми розчинника протягом 18 годин, а потім охолоджують. Залишок розчиняють у воді й екстрагують етилацетатом. Утворений білий осад фільтрують і промивають 5 мл етилового ефіру, а потім висушують з отриманням 3,4 г очікуваної кислоти у вигляді білої твердої речовини (вихід=59%).

Т. пл.=150°C.

Приклад одержання XVII

N-(4-Ціанофеніл)-β-аланіну метилового ефіру гідрохлорид

Готують розчин 2 г (10,5 ммоль) кислоти, одержаної згідно з Прикладом одержання XVI, в 50 мл метанолу і додають 2,5 г (21 ммоль) тіонілхлориду при 0°C. Потім цю суміш перемішували протягом 2 годин при температурі флегми розчинника, а потім концентрують при зниженому тиску. Залишок розчиняють в толуолі і знову концентрують при зниженому тиску з отриманням 2,72 г солі бажаного ефіру у вигляді білої твердої речовини (вихід=76%).

Т. пл.=121°C.

Приклад одержання XVIII

N-[4-(Амінометил)феніл]-β-аланіну метилового ефіру дигідрохлорид

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання XV, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання XVII, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=99%).

Т. пл.=201°C.

Приклад 68

N-[4-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]-сульфоніл]-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]феніл]-β-аланіну метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 66, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання XVIII, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=57%).

Т. пл.=61°C.

Приклад 69

N-[4-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]феніл]-β-аланін

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 5, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом 68, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=62%).

Т. пл.=82°C.

Приклад одержання XIX

N-(3-Ціанофеніл)-β-аланін

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання XVI, починаючи з 3-амінобензонітрилу, очікуваний продукт одержали у вигляді білуватої твердої речовини (вихід=14%).

Т. пл.=119°C.

Приклад одержання XX

N-(3-Ціанофеніл)-β-аланіну метилового ефіру гідрохлорид

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання XVII, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання XIX, очікуваний продукт одержали у вигляді білуватої твердої речовини (вихід=99%).

Т. пл.=102°C.

Приклад одержання XXI

N-[3-(Амінометил)феніл]-β-аланіну метилового ефіру дигідрохлорид

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання XVIII, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання XX, очікуваний продукт отримали у вигляді жовтого масла (вихід=84%).

¹H ЯМР (DMSO, 300 Мгц) δ: 8.40 (широкий s, 3H); 7.14 (t, 1 H); 6.77-6.67 (m, 3H); 3.89 (m, 2H); 3.64 (s, 3H); 3.39 (t, 2H); 2.71 (t, 2H).

Приклад 70

N-[3-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]феніл]-β-аланіну метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 66, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання XXI, очікуваний продукт отримали у вигляді білої твердої речовини (вихід=25%).

Т. пл.=57°C.

Приклад 71

N-[3-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]феніл]-β-аланін

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 5, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом 70, очікуваний продукт отримали у вигляді білої твердої речовини (вихід=94%).

Т. пл.=85°C.

Приклад одержання XXII

N-(2-Ціанофеніл)-β-аланіну метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання XVII, починаючи з N-(2-ціанофеніл)-β-аланіну, очікуваний продукт одержали у вигляді жовтого масла (вихід=70%).

¹H ЯМР (DMSO, 250 Мгц) δ: 7.47-7.39 (m, 2H); 6.80 (d, 1H); 6.66 (t, 1H); 6.05 (t, 1H); 3.66 (s, 3H); 3.44 (q, 2H); 2.63 (t, 2H).

Приклад одержання XXIII

N-[2-(Амінометил) феніл]-β-аланіну метилового ефіру гідрохлорид

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання XV, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання XXII, очікуваний продукт отримали у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (вихід=44%).

¹H ЯМР (DMSO, 250 Мгц) δ: 8.16 (широкий s, 3H); 7.23-7.17 (пл, 2H); 6.67 (d, 1H); 6.62 (m, 1H); 5.59 (широкий s, 1H); 3.90 (s, 2H); 3.62 (s, 3H); 3.31 (t, 2H); 2.67 (t, 2H).

Приклад 72

N-[2-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]-сульфоніл]-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]феніл]-β-аланіну метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 66, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикла-

дом одержання XXIII, очікуваний продукт отримали у вигляді білої твердої речовини (вихід=73%).

Т. пл.=60°C.

Приклад 73

N-[2-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)][1,1'-дифеніл]-4-іл]-сульфоніл]-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]феніл]-β-аланін

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 5, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом 72, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=79%).

Т. пл.=94°C.

Приклад одержання XXIV

3-(2-Ціанофенокси)пропанова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання XVI, починаючи з 2-гідроксибензонітрилу, очікуваний продукт отримали у вигляді коричневої твердої речовини (вихід=90%).

¹H ЯМР (ДМСО, 300 Мгц) δ: 12.42 (широкий s, 1H); 7.73-7.66 (m, 2H); 7.29 (d, 1H); 7.10 (t, 1H); 4.36 (t, 2H); 2.77 (t, 2H).

Приклад одержання XXV

3-(2-Ціанофенокси)пропанової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання XVII, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання XXIV, очікуваний продукт одержали у вигляді жовтого масла (вихід=50%).

¹H ЯМР (ДМСО, 250 Мгц) δ: 7.73-7.63 (m, 2H); 7.29 (d, 1H); 7.10 (t, 1H); 4.36 (t, 2H); 3.64 (s, 3H); 2.86 (t, 2H).

Приклад одержання XXVI

3-[2-(Амінометил)фенокси]пропанової кислоти метилового ефіру гідрохлорид

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання XV, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання XXV, очікуваний продукт отримали у вигляді білуватої твердої речовини (вихід=54%).

¹H ЯМР (ДМСО, 300 Мгц) δ: 8.2 (широкий s, 3H); 7.41-7.34 (m, 2H); 7.3 (d, 1H); 7.02 (t, 1H); 4.26 (t, 2H); 3.91 (s, 2H); 3.65 (s, 3H); 2.88 (t, 2H).

Приклад 74

3-[2-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)][1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]фенокси]пропанової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 66, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання XXVI, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=25%).

Т. пл.=131°C.

Приклад 75

3-[2-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)][1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]фенокси]пропанова кислота

Готують суміш 22 міліграм (0,52 ммоль) гідроксиду літію і 53 міліграм (1,57 ммоль) 30% перекису водню в 2 мл ТГФ (тетрагідрофурану) і додають розчин 278 міліграм (0,43 ммоль) сполуки, одержаної згідно з Прикладом 74, в 2 мл ТГФ. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі

протягом 20 годин, а потім підкисляють розбавленим розчином соляної кислоти і екстрагують 25 мл дихлорметану. Органічну фазу промивають водою, висушують над сульфатом натрію і концентрують при зниженому тиску. Одержаний сирий продукт очищають хроматографією на силікагелі, використовуючи суміш дихлорметан/метанол (9/1; об/об) як елюент, з отриманням 141 міліграм очікуваної кислоти у вигляді білого порошку (вихід=52%).

Т. пл.=100°C.

Приклад одержання XXVII

[[3-[[Bic(1,1-диметилетокси)карбоніл]аміно]метил]феніл]тіо]оцтової кислоти метиловий ефір

44 міліграм (1,1 ммоль) 60% дисперсії гідриду натрію в маслі суспендують у 8 мл диметилформаміду (ДМФ) і додають 238 міліграм (1,1 ммоль) ди-трет-бутилімінодикарбоксилату. Реакційну суміш перемішують при 60°C протягом 30 хвил, а потім охолоджують до кімнатної температури. Потім додають розчин 230 міліграм (1 ммоль) метилового ефіру [3-(хлорметил)фенілтіо]оцтової кислоти в 3 мл ДМФ. Реакційну суміш перемішують при 50°C протягом 90 хвил, а потім охолоджують й наливають у 30 мл води. Одержану водну фазу екстрагують етилацетатом (двічі), та об'єднані органічні фази висушують над сульфатом натрію й концентрують при зниженому тиску. Сирий продукт очищають хроматографією на силікагелі, використовуючи суміш толуол/етилацетат (95/5; об/об) як елюент, з отриманням 300 міліграм очікуваної сполуки у вигляді безбарвного масла (вихід=73%).

¹H ЯМР (ДМСО, 250 Мгц) δ: 7.34-7.25 (m, 1H); 7.18 (s, 1H); 7.07 (d, 1H); 4.64 (s, 2H); 3.86 (s, 2H); 3.61 (s, 3H); 1.39 (s, 18).

Приклад одержання XXVIII

[[3-(Амінометил)феніл]тіо]оцтової кислоти метиловий ефір

Готують розчин 290 міліграм (0,7 ммоль) сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання XXVII, в 4 мл діоксану, насиченого хлоридом водню. Реакційну суміш перемішують протягом 2 годин при кімнатній температурі, а потім концентрують при зниженому тиску. Сирий продукт кристалізують шляхом розтирання в етиловому ефірі з отриманням 150 міліграм очікуваної сполуки у вигляді білої твердої речовини (вихід=88%).

Т. пл.=72°C.

Приклад 76

[[3-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)][1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]феніл]тіо]оцтової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 66, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання XXVIII, очікуваний продукт отримали у вигляді білої твердої речовини (вихід=63%).

Т. пл.=51°C.

Приклад 77

[[3-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)][1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]феніл]тіо]оцтова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 5, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом 76, очікуваний продукт отримали у вигляді білої твердої речовини (вихід=98%).

Т. пл.=75°C.

Приклад 78

4-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]бензойної кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 66, починаючи з гідрохлориду метилового ефіру 4-(амінометил) бензойної кислоти, очікуваний продукт отримали у вигляді білої твердої речовини (вихід=51%).

Т. пл.=70°C.

Приклад 79

4-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]бензойної кислоти

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 5, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом 78, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=50%).

Т. пл.=120°C.

Приклад 80

3-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]бензойної кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 66, починаючи з гідрохлориду метилового ефіру 3-(амінометил)бензойної кислоти, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=56%).

Т. пл.=50°C.

¹Н ЯМР (ДМСО, 300 МГц) δ: 8.84 (t, NH); 8.03 (m, 2H); 7.96-7.75 (m, 8H); 7.56-7.48 (m, 3H); 7.25 (t, 1H); 7.14 (d, 1H); 7.05 (t, 1H); 4.921 (dd, 1H); 4.41 (m, 2H); 3.84 (s, 3H); 3.2-3.1 (m, 1H); 3.0-2.93 (m, 1H).

Приклад 81

3-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]бензойної кислоти

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 5, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом 80, очікуваний продукт отримали у вигляді білої твердої речовини (вихід=82%).

Т. пл.=96°C.

Приклад одержання XXIX

2-(Амінометил)бензойної кислоти 1,1-диметилетилового ефіру гідрохлорид

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання XV, починаючи з трет-бутилового ефіру 2-ціанобензойної кислоти, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=87%).

Т. пл.=177°C.

Приклад 82

2-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]бензойної кислоти 1,1-диметилетиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 66, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикла-

дом одержання XXIX, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=69%).

Т. пл.=68°C.

Приклад 83

2-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]бензойної кислоти

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 25, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом 82, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=90%).

Т. пл.=118°C.

Приклад 84

4-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]бензолацетової кислоти метил ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 66, починаючи з гідрохлориду метилового ефіру 4-(амінометил)бензолацетової кислоти, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=83%).

Т. пл.=120°C.

Приклад 85

4-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]бензолацетова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 5, починаючи із сполуки, одержаної згідно з Прикладом 84, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=56%).

Т. пл.=90°C.

Приклад 85а

4-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]бензолацетової кислоти калійна сіль

Готують розчин 250 міліграм (0,42 ммоль) кислоти, одержаної згідно з Прикладом 85, в 1 мл ацетонітрилу і додають 0,84 мл 0,5 н. водного розчину гідроксиду калію. Суміш перемішують протягом 1 години при кімнатній температурі, а потім розбавляють 10 мл чистої води і ліофілізують з отриманням очікуваної солі у вигляді білого порошку.

Т. пл.=150-160°C.

Приклад 85б

4-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]бензолацетової кислоти діетаноламінна сіль

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 85а, з діетаноламіном одержали очікувану сіль у вигляді білого порошку.

Т. пл.=55-60°C.

Приклад 85в

4-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]бензолацетової кислоти холінова сіль

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 85а, з розчином гідроксиду холіну в метанолі одержали очікувану сіль у вигляді білого порошку.

Т. пл.=75-80°C.

Приклад 85г

4-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]бензоцтової кислоти ТРИС сіль

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 85а, з 2-аміно-2-(гідроксиметил)-1,3-пропандіолом одержали очікувану сіль у вигляді білого порошку.

Т. пл.=66-70°C.

Приклад 86

3-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]бензоцтової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 66, починаючи з гідрохлориду метилового ефіру 3-(амінометил)бензоцтової кислоти, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=66%).

Т. пл.=60°C.

Приклад 87

3-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]бензоцтової кислоти

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 5, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом 86, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=62%).

Т. пл.=80°C.

Приклад одержання XXX

4-(Амінометил)бензолпропанової кислоти метилового ефіру гідрохлорид

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання XV, починаючи з метилового ефіру (2E)-3-(4-ціановеніл)-2-пропанової кислоти, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=72%).

Т. пл.=215°C.

Приклад 88

4-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]бензолпропанової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 66, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання XXX, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=91%).

Т. пл.=61°C.

Приклад 89

4-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]бензолпропанова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 5, починаючи із сполуки, одержаної згідно з Прикладом 88, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=53%).

Т. пл.=85°C.

Приклад 90

3-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]бензолпропанової кислоти етиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 66, починаючи з гідрохлориду етилового ефіру 3-[3-(амінометил)бензол]пропанової кислоти, очікуваний продукт одержали у вигляді безбарвного масла (вихід=51%).

¹H ЯМР (ДМСО, 250 Мгц) δ: 8.73 (t, NH); 8.02 (m, 2H); 7.93 (m, 4H); 7.77-7.72 (m, 2H); 7.50 (d, 1H); 7.25-7.03 (m, 7H); 4.91 (dd, 1H); 4.31 (d, 2H); 4.02 (q, 2H); 3.2-2.9 (m, 2H); 2.81 (t, 2H); 2.58 (t, 2H); 1.14 (t, 3H).

Приклад 91

3-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]бензолпропанова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 5, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом 90, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=81%).

Т. пл.=135°C.

Приклад одержання XXXI

2-(Амінометил)бензолпропанової кислоти етилового ефіру гідрохлорид

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання XXX, починаючи з етилового ефіру (2E)-3-(2-ціановеніл)-2-пропанової кислоти, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=40%).

Т. пл.=107-110°C.

Приклад 92

2-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]бензолпропанової кислоти етиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 66, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання XXXI, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=60%).

Т. пл.=48°C.

Приклад 93

2-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]бензолпропанова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 5, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом 92, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=77%).

Т. пл.=94°C.

Приклад одержання XXXII

4-[4-[[Біс[(1,1-диметилетокси)карбоніл]аміно]метил]феніл]бутанової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання XXVII, починаючи з метилового ефіру 4-(хлорметил)бензолбутанової кислоти, очікуваний продукт одержали у вигляді безбарвного масла (вихід=36%).

¹H ЯМР (ДМСО, 250 Мгц) δ: 7.14 (s, 4H); 4.66 (s, 2H); 3.56 (s, 3H); 2.56 (t, 2H); 2.27 (t, 2H); 1.79 (q, 2H); 1.39 (s, 18H).

Приклад одержання XXXIII

4-(Амінометил)бензолбутанової кислоти метилового ефіру гідрохлорид

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання XXVIII, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання XXXII, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=80%).

Т. пл.=205°C.

Приклад 94

4-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]бензолбутанової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 66, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання XXXIII, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=71%).

Т. пл.=55°C.

Приклад 95

4-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]бензолбутанова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 5, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом 94, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=91%).

Т. пл.=75°C.

Приклад одержання XXXIV

3-(Амінометил)бензолбутанової кислоти метилового ефіру гідрохлорид

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання XV, починаючи з метилового ефіру 3-ціанобензолбутанової кислоти, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=84%).

Т. пл.=90°C.

Приклад 96

3-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]бензолбутанової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 66, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання XXXIV, очікуваний продукт одержали у вигляді безбарвного масла (вихід=81%).

¹Н ЯМР (ДМСО, 300 МГц) δ: 8.72 (t, NH); 8.02 (m, 2H); 7.93 (m, 4H); 7.78-7.72 (m, 2H); 7.50 (d, 1H); 7.25-7.03 (m, 7H); 4.91 (dd, 1H); 4.31 (d, 2H); 3.57 (s, 3H); 3.2-3.1 (m, 1H); 3.0-2.94 (m, 1H); 2.55 (t, 2H); 2.32 (t, 2H); 1.80 (m, 2H).

Приклад 97

3-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]бензолбутанова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 5, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом 96, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=92%).

Т. пл.=76°C.

Приклад одержання XXXV

(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1Н-індол-2-карбонової кислоти хлорид

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання VI, починаючи з кислоти, одержаної згідно з Прикладом одержання IV, очікуваний продукт одержали у вигляді безбарвного масла (вихід=98%).

Приклад одержання XXXVI

4-[2-[[[(Фенілметокси)карбоніл]аміно]етокси]бензолецтвої кислоти 1,1-диметилетиловий ефір

Розчин 3 г (9,1 ммоль) 4-[2-[[[(Фенілметокси)карбоніл]аміно]етокси]бензолецтвої кислоти в 60 мл хлороформу охолоджують до -30°C і додають 1,18 г (10,9 ммоль) етилхлорформіату і 1,52 мл (10,9 ммоль) триетиламіну. Цю суміш перемішують протягом 1 години при -30°C, а потім додають 1,63 г (22 ммоль) трет-бутанолу і 1,52 мл (10,9 ммоль) триетиламіну. Цю суміш перемішують протягом 16 годин при кімнатній температурі, а потім концентрують при зниженому тиску. Залишок після випаровування розчиняють в 100мл етилацетату, й одержану органічну фазу промивають водою, а потім висушують над сульфатом магнію і концентрують при зниженому тиску. Сирий продукт очищують хроматографією на силікагелі, використовуючи суміш дихлорметан/метилциклогексан (1/1; об/об) як елюент, з отриманням 930 міліграм очікуваної сполуки (вихід=26%).

¹Н ЯМР (ДМСО, 300 МГц) δ: 7.46 (t, 1H); 7.38-7.28 (m, 5H); 7.13 (d, 2H); 6.86 (d, 2H); 5.03 (s, 2H); 3.96 (t, 2H); 3.45 (s, 2H); 3.36 (q, 2H); 1.38 (s, 9H).

Приклад одержання XXXVII

4-[2-(Аміно)етокси]бензолецтвої кислоти 1,1-диметилетиловий ефір

91 міліграм 10% паладію на вугіллі додають до розчину 910 міліграм (2,36 ммоль) сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання XXXVI, в 15 мл ТГФ і 1 мл води, і цю суміш перемішують при атмосферному тиску водню при кімнатній температурі протягом 1 години. Потім каталізатор фільтрують, і фільтрат концентрують при зниженому тиску з отриманням 575 міліграм очікуваного продукту у вигляді безбарвного масла (вихід=97%).

¹Н ЯМР (ДМСО, 300 МГц) δ: 7.15 (d, 2H); 6.93 (d, 2H); 3.91 (t, 2H); 6.89 (d, 2H); 2.85 (t, 2H); 3.45 (s, 2H); 1.38 (s, 9H); (NH₂ протони невидимі).

Приклад 98

4-[2-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензолецтвої кислоти 1,1-диметилетиловий ефір

Готують розчин 1,1г (2,35 ммоль) хлорангідриду, одержаного згідно з Прикладом одержання XXXV, в 15 мл дихлорметану і додають 575 міліграм (4,72 ммоль) аміну, одержаного згідно з Прикладом одержання XXXVII, і 0,658 мл триетиламіну. Реакційну суміш перемішують протягом 3 годин при кімнатній температурі, а потім концентрують при зниженому тиску. Залишок після випаровування очищують хроматографією на силікагелі, використовуючи суміш толуол/етилацетат (9/1; об/об) як елюент, з отриманням 1,2 г очікуваної сполуки у вигляді бежевої аморфної твердої речовини (вихід=77%).

¹Н ЯМР (ДМСО, 250 МГц) δ: 8.42 (t, 1H); 8.02 (m, 2H); 7.95-7.72 (m, 6H); 7.48 (d, 1H); 7.16-7.11 (m, 5H); 7.03 (t, 1H); 6.89 (d, 2H); 4.89 (dd, 1H); 4.01 (t, 2H); 3.57-3.42 (m, 4H); 3.20-2.89 (m, 2H); 1.38 (s, 9H).

Приклад 99

4-[2-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензолецтова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 25, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом 98, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=97%).

Т. пл.=112-113°C.

Приклад 100

4-[2-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)][1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етил]бензойної кислоти

Готують розчин 233 міліграм (1,288 ммоль) 4-(2-аміноетокси) бензойної кислоти в 3,73 мл води і 2,13 мл триетиламіну. Потім додають 12,8 мл ацетонітрилу при кімнатній температурі, а потім розчин 300 міліграм (0,644 ммоль) хлорангідриду, одержаного згідно з Прикладом одержання XXXV, в 2,13 мл дихлорметану. Реакційну суміш перемішують протягом 3 годин при кімнатній температурі, а потім концентрують при зниженому тиску. Залишок після випаровування розчиняють в дихлорметані і промивають 3% розчином оцтової кислоти. Органічну фазу концентрують при зниженому тиску, й одержаний сирий продукт очищають хроматографією з оберненою фазою на RP18-прищепленому силікагелі, використовуючи суміш ацетонітрил/вода (55/45; об/об) як елюент, з отриманням 350 міліграм очікуваного продукту у вигляді білої твердої речовини (вихід=89%).

Т. пл.=95-100°C.

Приклад 101

4-[2-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)][1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етил]бензолацетової кислоти 1,1-диметилетилловий ефір

Готують розчин 177 міліграм (0,75 ммоль) трет-бутилового ефіру 4-(2-аміноетил)бензолацетової кислоти в 3 мл дихлорметану. Потім додають 385 міліграм (еквівалент 1 ммоль) морфоліну на співполімерному носії стилрол/дивінілбензол при кімнатній температурі, а потім розчин 350 міліграм (0,75 ммоль) хлорангідриду, одержаного згідно з Прикладом одержання XXXV, в 2,13 мл дихлорметану. Реакційну суміш перемішують протягом 3 годин при кімнатній температурі, а потім фільтрують і концентрують при зниженому тиску. Одержаний сирий продукт очищають хроматографією на силікагелі, використовуючи суміш толуол/етилацетат (8/2; об/об) як елюент, з отриманням 430 міліграм очікуваного продукту у вигляді масла (вихід=95%).

¹H ЯМР (ДМСО, 300 МГц) δ: 8.23 (t, 1H); 8.02-7.72 (m, 8H); 7.49 (d, 1H); 7.25 (t, 1H); 7.13-7.11 (m, 5H); 7.03 (t, 1H); 4.80 (dd, 1H); 3.50 (s, 2H); 3.38-3.29 (m, 2H); 3.07 (dd, 1H); 2.84 (dd, 1H); 2.72 (t, 2H); 1.39 (s, 9H).

Приклад 102

4-[2-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)][1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етил]бензолацетова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 25, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом 101, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=69%).

Т. пл.=110°C.

Приклад 103

3-[2-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)][1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етил]бензолацетової кислоти 1,1-диметилетилловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 98, починаючи з трет-бутилового ефіру 3-(2-аміноетил)бензолацетової кислоти, очікуваний продукт одержали у вигляді білої пасти (вихід=95%).

¹H ЯМР (ДМСО, 300 МГц) δ: 8.26 (t, 1H); 8.03-7.72 (m, 8H); 7.49 (d, 1H); 7.25-7.03 (m, 7H); 4.81 (dd, 1H); 3.51 (s, 2H); 3.36-3.30 (m, 2H); 3.21 (dd, 1H); 2.90 (dd, 1H); 2.73 (t, 2H); 1.38 (s, 9H).

Приклад 104

3-[2-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)][1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етил]бензолацетова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 25, починаючи із сполуки, одержаної згідно з Прикладом 103, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=84%).

Т. пл.=90°C.

Приклад 105

(2S)-2,3-Дигідро-N-[2-(4-піридинілокси)етил]-1-[[3'-(трифторметил)][1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1H-індол-2-карбоксамід

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 98, починаючи з 2-(4-піридинілокси) етанаміну, очікуваний продукт одержали у вигляді білої пасти (вихід=37%).

¹H ЯМР (ДМСО, 300 МГц) δ: 8.45 (t, 1H); 8.39-8.36 (m, 2H); 8.03-7.72 (m, 8H); 7.48 (d, 1H); 7.27 (t, 1H); 7.13 (d, 1H); 7.03 (d, 1H); 6.98-6.95 (m, 2H); 4.87 (dd, 1H); 4.13 (t, 2H); 3.61-3.44 (m, 2H); 3.15 (dd, 1H); 2.93 (dd, 1H).

Приклад 106

(2S)-2,3-Дигідро-N-[2-(3-піридинілокси)етил]-1-[[3'-(трифторметил)][1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1H-індол-2-карбоксамід

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 98, починаючи з 2-(3-піридинілокси) етанаміну, очікуваний продукт одержали у вигляді білої піни (вихід=63%).

¹H ЯМР (ДМСО, 300 МГц) δ: 8.48 (t, 1H); 8.30 (dd, 1H); 8.17 (m, 1H); 8.03-7.65 (m, 8H); 7.50-7.02 (m, 6H); 4.89 (dd, 1H); 4.12 (t, 2H); 3.58-3.50 (m, 2H); 3.15 (dd, 1H); 2.93 (dd, 1H).

Приклад 107

γ-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)][1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]- (γP)-бензолпентанова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 100, починаючи з (γR)-амінобензолпентанової кислоти, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=50%).

Т. пл.=82-84°C.

Приклад 108

α-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)][1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]бензолпропанова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 100, починаючи з α-(амінометил) бензолпропанової кислоти, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=48%).

Т. пл.=85-90°C.

Приклад 109

7-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]гептанова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 100, починаючи з 7-аміногептанової кислоти, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=14%).

Т. пл.=65-70°C.

Приклад 110

9-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]нонанової кислоти

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 100, починаючи з 9-амінононанової кислоти, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=23%).

Т. пл.=60°C.

Приклад 111

β-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]бензолпропанова кислота

Готують суміш 38,5 міліграм (0,215 ммоль) в-(амінометил) бензолпропанової кислоти, 2 мл ТГФ, 23 міліграм (0,217 ммоль) карбонату натрію і 0,7 міліграм (0,02 ммоль) додецилтриметиламонію броміду. Цю суміш перемішують протягом 5 хвилин при кімнатній температурі і додають 100 міліграм (0,215 ммоль) хлорангідриду, одержаного згідно з Прикладом одержання XXXV. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин, потім при температурі флегми розчинника протягом 16 годин, а потім охолоджують і фільтрують. Залишкову тверду речовину промивають 5 мл ТГФ, і об'єднані фільтрати концентрують при зниженому тиску. Сирий продукт очищають хроматографією з оберненою фазою на RP18-прищепленому силікагелі, використовуючи суміш вода/ацетонітрил (45/55; об/об) як елюент, з отриманням 26 міліграм очікуваної сполуки у вигляді білої твердої речовини (вихід=20%).

Т. пл.=90°C.

Приклад 112

β-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]-(вS)-бензолбутанової кислоти 1,1-диметилетиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 98, починаючи з трет-бутилового ефіру (βS)-β-амінобензолбутанової кислоти, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=67%).

Т. пл.=50°C.

Приклад 113

β-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]-(вS)-бензолбутанова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 25, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом 112, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=98%).

Т. пл.=78-82°C.

Приклад одержання XXXVIII

5-(4-Ціанофенокси)пентанової кислоти метиловий ефір

Готують розчин 408,6 міліграм (3,43 ммоль) 4-гідроксибензонітрилу в 15 мл ацетонітрилу й додають 1,12 г (3,43 ммоль) карбонату цезію, а потім 803 міліграм (4,12 ммоль) метилового ефіру 5-бромпентанової кислоти. Реакційну суміш перемішують протягом 16 годин при кімнатній температурі, а потім концентрують при зниженому тиску. Залишок після випаровування розчиняють в етилацетаті, й одержану органічну фазу промивають водою, а потім висушують і концентрують. Сирий продукт очищають хроматографією на силікагелі, використовуючи суміш дихлорметан/метилциклогексан (6/4; об/об) як елюент, з отриманням очікуваного продукту у вигляді пасто-подібної твердої речовини (вихід=71%).

¹H ЯМР (DMSO, 250 Мгц) δ: 7.78-7.72 (m, 2H); 7.12-7.06 (m, 2H); 4.06 (t, 2H); 3.58 (s, 3H); 2.38 (t, 2H); 1.78-1.63 (m, 4H).

Приклад одержання XXXIX

5-[4-(Амінометил)фенокси]пентанової кислоти метиловий ефір (гідрохлорид)

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання XV (за наявності соляної кислоти), починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання XXXVIII, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=83%).

Т. пл.=198-200°C.

Приклад 114

5-[4-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]фенокси]пентанової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 98, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання XXXIX, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=98%).

Т. пл.=50°C.

Приклад 115

5-[4-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]фенокси]пентанова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 5, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом 114, очікувану кислоту одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=98%).

Т. пл.=70°C.

Приклад одержання XL

4-(3-Ціанофенокси)бутанової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання XXXVIII, починаючи з 3-гідроксибензонітрилу й метилового ефіру 4-бромбутанової кислоти, очікуваний ефір одержали у вигляді оранжевої рідини (вихід=98%).

¹H ЯМР (DMSO, 250 Мгц) δ: 7.49 (t, 1H); 7.40-7.37 (m, 2H); 7.29-7.22 (m, 1H); 4.05 (t, 2H); 3.60 (s, 3H); 2.51-2.45 (m, 2H); 2.05-1.93 (m, 2H).

Приклад одержання XLI

4-[3-(Амінометил)фенокси]бутанової кислоти метиловий ефір (гідрохлорид)

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання XXXIX, починаючи зі сполуки, одержаної

згідно з Прикладом одержання XL, очікуваний ефір одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=87%).

Т. пл.=104°C.

Приклад 116

4-[3-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)][1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]феноксид]бутанової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 98, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання XLI, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=96%).

Т. пл.=50°C.

Приклад 117

4-[3-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)][1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]феноксид]бутанової кислоти

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 5, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом 116, очікувану кислоту одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=97%).

Т. пл.=70°C.

Приклад одержання XLII

2-(2-Аміноетоксид)бензоцетової кислоти 1-метилетилловий ефір (гідрохлорид)

Готують розчин 865 міліграм (4,45 ммоль) ізопропілового ефіру 2-гідроксибензоцетової кислоти в 5 мл ацетонітрилу і додають 1,45 г (4,45 ммоль) карбонату цезію. Цю суміш перемішують протягом 10 хв при кімнатній температурі, а потім додають 500 міліграм (2,23 ммоль) трет-бутил(2-брометил)карбамату. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 16 годин, а потім концентрують при зниженому тиску. Потім залишок після випаровування обробляють 4,7 мл трифтороцтової кислоти протягом 2 годин при кімнатній температурі, а потім розбавляють водою й етилацетатом. Суміш нейтралізують розчином гідроксиду натрію й екстрагують етилацетатом. Одержану органічну фазу висушують над сульфатом магнію й частково концентрують при зниженому тиску. Сирий продукт фіксують на силікагелі, прищепленому сульфеном (Varian Megabond SCX), і вивільняють розчином аміаку в метанолі. Очікуваний продукт одержують у вигляді основи шляхом концентрації елюйованої рідини, а потім висолюють розчином хлориду водню в етиловому ефірі з отриманням очікуваної солі у вигляді жовтого масла (вихід=61%).

¹H ЯМР (ДМСО, 300 Мгц) δ: 8.21 (s, 3H); 7.28-7.17 (m, 2H); 7.00-6.91 (m, 2H); 4.90 (hep, 1H); 4.17 (t, 2H); 3.60 (s, 2H); 3.15 (hex, 2H); 1.18 (d, 6H).

Приклад 118

2-[2-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)][1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензоцетової кислоти 1-метилетилловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 98, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання XLII, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=92%).

¹H ЯМР (ДМСО, 250 Мгц) δ: 8.32 (t, 1H); 8.02-7.72 (m, 8H); 7.51 (d, 1H); 7.25-6.89 (m, 7H); 4.93-

4.83 (m, 2H); 4.01 (t, 2H); 3.57-3.39 (m, 4H); 3.20-2.92 (m, 2H); 1.16 (d, 6H).

Приклад 119

2-[2-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)][1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензоцетової кислоти

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 5, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом 118, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=52%).

Т. пл.=131-134°C.

Приклад 120

N-[[4-[(Диметиламіно)карбоніл]феніл]метил]-2,3-дигідро-1-[[3'-(трифторметил)][1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-(2S)-1H-індол-2-карбоксамід

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 98, починаючи з 4-(амінометил)-N,N-диметилбензолкарбоксаміду, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=54%).

Т. пл.=70°C.

Приклад одержання XLIII

4-(3-Бромфеноксид)бутанової кислоти 1,1-диметилетилловий ефір

1,3 г 4-(3-бромфеноксид)бутанової кислоти, 8 мл рідкого ізобутену й 2 крапель сірчаної кислоти поміщають у реактор, стійкий до тиску. Реактор закривають і перемішують при кімнатній температурі протягом 16 годин. Залишковий тиск обережно випускають і продукт розчиняють в етилацетаті і розчині бікарбонату натрію. Органічну фазу промивають водою, а потім висушують і концентрують при зниженому тиску з отриманням очікуваного ефіру у вигляді безбарвної рідини (вихід=94%).

¹H ЯМР (ДМСО, 250 Мгц) δ: 7.26-7.21 (m, 1H); 7.13-7.09 (m, 2H); 6.96-6.92 (m, 1H); 3.98 (t, 2H); 2.34 (t, 2H); 1.95-1.86 (m, 2H); 1.41 (s, 9H).

Приклад одержання XLIV

4-[3-[(E)-2-(1,3-Дигідро-1,3-діоксо-2H-ізоіндол-2-іл)етеніл]феноксид]бутанової кислоти 1,1-диметилетилловий ефір

Суміш 342 міліграм (1,98 ммоль) N-(2-етеніл)фталіміду, 620 міліграм (1,98 ммоль) ефіру, одержаного згідно з Прикладом одержання XLIII, 13,3 міліграм (0,06 ммоль) ацетату паладію, 450 мкл (2,5 ммоль) діізопропілетиламіну і 53 мкл (0,22 ммоль) три-трет-бутилфосфіну у 8 мл ацетонітрилу готують і нагрівають в мікрохвильовій печі протягом 20 хв при 150°C. Після відгонки розчинника сирий продукт очищають хроматографією на силікагелі, використовуючи суміш толуол/етилацетат (95/5; об/об) як елюент, з отриманням 568 міліграм очікуваної сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (вихід=70%).

¹H ЯМР (ДМСО, 300 Мгц) δ: 7.96-7.87 (m, 4H); 7.47-7.06 (m, 5H); 6.85-6.82 (m, 1H); 4.02 (t, 2H); 2.38 (t, 2H); 1.98-1.92 (m, 2H); 1.42 (s, 9H).

Приклад одержання XLV

4-[3-[2-(1,3-Дигідро-1,3-діоксо-2H-ізоіндол-2-іл)етил]феноксид]бутанової кислоти 1,1-диметилетилловий ефір

Готують розчин 565 міліграм (1,38 ммоль) сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання XLIV, в 8 мл ТГФ і 2 мл етанолу і додають 209 міліграм 10% паладію на вугіллі. Цю суміш гідрогені-

зують при 3500 hPa при кімнатній температурі, а потім фільтрують і концентрують при зниженому тиску з отриманням 536 міліграм очікуваної сполуки у вигляді бежевої твердої речовини (вихід=94%).

¹H ЯМР (ДМСО, 300 Мгц) δ: 7.87-7.80 (m, 4H); 7.17-7.11 (m, 1H); 6.74-6.71 (m, 3H); 3.92-3.76 (m, 4H); 2.88 (t, 2H); 2.30 (t, 2H); 1.91-1.82 (m, 2H); 1.39 (s, 9H).

Приклад одержання XLVI

4-[3-[2-(Аміно)етил]фенокси]бутанової кислоти 1,1-диметилетиловий ефір

Готують розчин 250 міліграм (0,63 ммоль) сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання XLV, в 2,5 мл етанолу і додають 230 міліграм (0,46 ммоль) гідрату гідразину. Цю суміш нагрівають протягом 30 хвилин при температурі флегми розчинника, а потім фільтрують і концентрують під тиском. Сирий продукт очищають хроматографією на силікагелі, використовуючи суміш дихлорметан/метанол (95/5; об/об), що містить 1% аміаку, як елюент, з отриманням 244 міліграм очікуваної сполуки у вигляді масла (вихід=67%).

¹H ЯМР (ДМСО, 300 Мгц) δ: 7.20-7.13 (m, 1H); 6.76-6.70 (m, 3H); 3.94 (t, 2H); 2.74 (m, 2H); 2.58 (t, 2H); 2.35 (t, 2H); 1.96-1.88 (m, 2H); 1.39 (s, 9H).

Приклад 121

4-[3-[2-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)][1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етил]фенокси]бутанової кислоти 1,1-диметилетиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 98, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання XLVI, очікуваний продукт одержали у вигляді бежевої твердої речовини (вихід=88%).

¹H ЯМР (ДМСО, 300 Мгц) δ: 8.26 (t, 1H); 8.03-7.72 (m, 8H); 7.49 (d, 1H); 7.30-7.00 (m, 4H); 6.78-6.73 (m, 3H); 4.81 (dd, 1H); 3.94 (t, 2H); 3.42-3.30 (m, 2H); 3.06 (dd, 1H); 2.85 (dd, 1H); 2.71 (t, 2H); 2.35 (t, 2H); 1.93-1.88 (m, 2H); 1.37 (s, 9H).

Приклад 122

4-[3-[2-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)][1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етил]фенокси]бутанової кислоти

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 25, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом 121, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=89%).

Т. пл.=70°C.

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладам отримання XLIII-XLVI, починаючи з 3-(3-бромфенокси)пропанової кислоти, наведені нижче сполуки одержали в послідовності:

Приклад одержання XLVII

3-(3-Бромфенокси)пропанової кислоти 1,1-диметилетиловий ефір

Безбарвна рідина (вихід=98%).

¹H ЯМР (ДМСО, 300 Мгц) δ: 7.24 (t, 1H); 7.14-7.11 (m, 2H); 6.96-6.92 (m, 1H); 4.17 (t, 2H); 2.65 (t, 2H); 1.40 (s, 9H).

Приклад одержання XLVIII

3-[3-[(E)-2-(1,3-Дигідро-1,3-діоксо-2H-ізоіндол-2-іл)етеніл]фенокси]пропанової кислоти 1,1-диметилетиловий ефір

Жовта тверда речовина (вихід=21%).

¹H ЯМР (ДМСО, 300 Мгц) δ: 7.96-7.87 (m, 4H); 7.47-7.07 (m, 5H); 6.86-6.81 (m, 1H); 4.21 (t, 2H); 2.67 (t, 2H); 1.42 (s, 9H).

Приклад одержання IL

3-[3-[2-(1,3-Дигідро-1,3-діоксо-2H-ізоіндол-2-іл)етил]фенокси]пропанової кислоти 1,1-диметилетиловий ефір

Безбарвне масло (вихід=98%).

¹H ЯМР (ДМСО, 250 Мгц) δ: 7.84-7.81 (m, 4H); 7.15 (t, 1H); 6.76-6.71 (m, 3H); 4.07 (t, 2H); 3.81 (t, 2H); 2.89 (t, 2H); 2.61 (t, 2H); 1.39 (s, 9H).

Приклад одержання L

3-[3-[2-(Аміно)етил]фенокси]пропанової кислоти 1,1-диметилетиловий ефір

Безбарвне масло (вихід=91%).

¹H ЯМР (ДМСО, 300 Мгц) δ: 7.20-7.14 (m, 1H); 6.78-6.71 (m, 3H); 4.13 (t, 2H); 2.74 (m, 2H); 2.66-2.56 (m, 4H); 1.39 (s, 9H).

Приклад 123

3-[3-[2-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)][1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етил]фенокси]пропанової кислоти 1,1-диметилетиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 98, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання L, очікуваний продукт отримали у вигляді бежевої твердої речовини (вихід=81%).

¹H ЯМР (ДМСО, 300 Мгц) δ: 8.23 (t, 1H); 8.02-7.72 (m, 8H); 7.48 (d, 1H); 7.30-7.11 (m, 3H); 7.02 (t, 1H); 6.77-6.74 (m, 3H); 4.80 (dd, 1H); 4.13 (t, 2H); 3.39-3.31 (m, 2H); 3.08 (dd, 1H); 2.85 (dd, 1H); 2.73-2.62 (m, 4H); 1.39 (s, 9H).

Приклад 124

3-[3-[2-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)][1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етил]фенокси]пропанова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 25, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом 123, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=45%).

Т. пл.=78°C.

Приклад одержання LI

4-[4-[2-(Аміно)етил]фенокси]бутанової кислоти метиловий ефір (гідрохлорид)

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання XV, починаючи з метилового ефіру 4-[4-(ціанометил)фенокси]бутанової кислоти, очікуваний продукт отримали у вигляді білої твердої речовини (вихід=68%).

Т. пл.=168-172°C.

Приклад 125

4-[4-[2-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)][1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етил]фенокси]бутанової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 98, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання LI, очікуваний продукт отримали у вигляді білої твердої речовини (вихід=98%).

¹H ЯМР (ДМСО, 250 Мгц) δ: 8.18 (t, 1H); 8.03-7.72 (m, 8H); 7.49 (d, 1H); 7.26 (t, 1H); 7.13-7.01 (m, 4H); 6.80 (d, 2H); 4.80 (dd, 1H); 3.94 (t, 2H); 3.60 (s, 3H); 3.40-3.30 (m, 2H); 3.04 (dd, 1H); 2.85 (dd, 1H); 2.66 (t, 2H); 2.46 (t, 2H); 2.00-1.89 (m, 2H).

Приклад 126

4-[4-[2-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)][1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етил]фенокси]бутанової кислоти

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 5, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом 125, очікуваний продукт отримали у вигляді білої твердої речовини (вихід=75%).

Т. пл.=70°C.

Приклад одержання LII

3-[4-[2-(Аміно)етил]фенокси]пропанова кислота (гідрохлорид)

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання XV, починаючи з 3-[4-(ціанометил)фенокси]пропанової кислоти, очікуваний продукт отримали у вигляді білої твердої речовини (вихід=23%).

Т. пл.=216°C.

Приклад 127

3-[4-[2-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)][1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етил]фенокси]пропанова кислота

Готують розчин 115 міліграм (0,47 ммоль) сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання LII, в 1,3 мл води і додають 777 мкл триетиламіну і 4,7 мл ацетонітрилу. Нарешті, додають розчин 240,9 міліграм (0,51 ммоль) хлорангідриду, отриманого згідно з Прикладом одержання XXXV, в 2 мл ацетонітрилу при кімнатній температурі при перемішуванні. Реакційну суміш перемішують протягом 30 хвил, а потім концентрують при зниженому тиску. Залишок після випаровування розчиняють у злегка підкисляючій воді й етилацетаті. Органічну фазу відокремлюють, промивають водою, а потім висушують і концентрують при зниженому тиску. Сирий продукт очищають хроматографією на силікагелі, використовуючи суміш дихлорметан/етилацетат (95/5; об/об), що містить 1% оцтової кислоти як елюент з одержанням 144 міліграм очікуваної сполуки у вигляді білої твердої речовини (вихід=48%).

Т. пл.=70°C.

Приклад одержання LIII

5-[3-(Амінометил)фенокси]пентанової кислоти метиловий ефір (гідрохлорид)

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання XV, починаючи з метилового ефіру 5-(3-ціанофенокси)пентанової кислоти, очікуваний продукт отримали у вигляді білої твердої речовини (вихід=94%).

Т. пл.=94-98°C.

Приклад 128

5-[3-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)][1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]фенокси]пентанової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 98, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання LIII, очікуваний продукт отримали у вигляді білої твердої речовини (вихід=98%).

¹H ЯМР (ДМСО, 250 Мгц) δ: 8.74 (t, 1H); 8.03-7.72 (m, 8H); 7.51 (d, 1H); 7.24-7.03 (m, 4H); 6.86-6.80 (m, 3H); 4.92 (dd, 1H); 4.32 (d, 2H); 3.90 (t, 2H);

3.56 (s, 3H); 3.18 (dd, 1H); 2.97 (dd, 1H); 2.36 (t, 2H); 1.73-1.63 (m, 4H).

Приклад 129

5-[3-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)][1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]фенокси]пентанова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 5, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом 128, очікуваний продукт отримали у вигляді білої твердої речовини (вихід=75%).

Т. пл.=70°C.

Приклад одержання LIV

4-[4-(Амінометил)фенокси]бутанової кислоти метиловий ефір (гідрохлорид)

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання XV, починаючи з метилового ефіру 4-(4-ціанофенокси)бутанової кислоти, очікуваний продукт отримали у вигляді білої твердої речовини (вихід=63%).

Т. пл.=218°C.

Приклад 130

4-[4-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)][1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]фенокси]бутанової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 127, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання LIV, очікуваний продукт отримали у вигляді білої твердої речовини (вихід=98%).

Т. пл.=50°C.

Приклад 131

4-[4-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)][1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]фенокси]бутанової кислоти

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 5, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом 130, очікуваний продукт отримали у вигляді білої твердої речовини (вихід=84%).

Т. пл.=78-80°C.

Приклад одержання LV

3-[3-(Амінометил)фенокси]пропанова кислота (гідрохлорид)

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання XV, починаючи з 3-(3-ціанофенокси)пропанової кислоти, очікуваний продукт отримали у вигляді білої твердої речовини (вихід=73%).

Т. пл.=134-138°C.

Приклад 132

3-[3-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)][1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]фенокси]пропанова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 127, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання LV, очікуваний продукт отримали у вигляді білої твердої речовини (вихід=98%).

Т. пл.=70°C.

Приклад одержання LVI

3-[4-(Амінометил)фенокси]пропанова кислота (гідрохлорид)

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання XV, починаючи з 3-(4-ціанофенокси)пропанової кислоти, очікуваний продукт отримали у вигляді білої твердої речовини (вихід=78%).

Т. пл.=163-165°C.

Приклад 133

3-[4-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)][1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]фенокси]пропанова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 127, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання LVI, очікуваний продукт отримали у вигляді білої твердої речовини (вихід=76%).

Т. пл.=72°C.

Приклад 134

4-[2-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)][1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етил]бензойної кислоти

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 127, починаючи з 4-(2-аміноетил) бензойної кислоти, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=89%).

Т. пл.=106°C.

Приклад одержання LVII

3-(4-Ціанофенокси)-2,2-диметилпропанової кислоти метиловий ефір

Готують суміш 2,65 г (10,1 ммоль) трифенілфосфіну й 20 мл толуолу й додають 2 мл (10,2 ммоль) DIAD (діізопропілазодикарбоксилату) додають при 0°C. Одержаний розчин додають до розчину 1 г (8,4 ммоль) 4-гідроксibenзонітрилу і 1,30мл (10,2ммоль) метил-2,2-диметил-3-гідроксипропаноату в 10 мл толуолу при 0°C. Потім реакційну суміш перемішують при 30 хвил при 80°C, а потім концентрують при зниженому тиску. Сирий продукт очищають хроматографією на силікагелі, використовуючи толуол як елюент, з одержанням очікуваної сполуки у вигляді безбарвного масла (вихід=89%).

¹Н ЯМР (ДМСО, 250 Мгц) δ: 7.75 (d, 2H); 7.10 (d, 2H); 4.08 (s, 2H); 3.61 (s, 3H); 1.24 (s, 6H).

Приклад одержання LVIII

3-[4-(Амінометил)фенокси]-2,2-диметилпропанової кислоти метиловий ефір (гідрохлорид)

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання XV, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання LVII, очікуваний продукт отримали у вигляді білої твердої речовини (вихід=96%).

Т. пл.=140-145°C.

Приклад 135

3-[4-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)][1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]фенокси]-2,2-диметилпропанової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 21, починаючи з аміну, одержаного згідно з Прикладом одержання LVIII, очікуваний продукт отримали у вигляді білої твердої речовини (вихід=75%).

Т. пл.=68-75°C.

Приклад 136

3-[4-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[2'-(трифторметил)][1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]фенокси]-2,2-диметилпропанова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 5, починаючи з ефіру, одержаного згідно з Прикладом 135, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=74%).

Т. пл.=98-105°C.

Приклад 137

3-[4-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)][1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]фенокси]-2,2-диметилпропанової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 4, починаючи з аміну, отриманого згідно з Прикладом одержання LVIII, очікуваний продукт одержали у вигляді безбарвного масла (вихід=51%).

¹Н ЯМР (ДМСО, 300 Мгц) δ: 8.66 (t, 1H); 8.03-7.70 (m, 8H); 7.50 (d, 1H); 7.24-7.12 (m, 4H); 7.03 (t, 1H); 6.86 (d, 2H); 4.88 (dd, 1H); 4.33-4.20 (m, 2H); 3.95 (s, 2H); 3.60 (s, 3H); 3.16 (dd, 1H); 2.94 (dd, 1H); 1.23 (s, 6H).

Приклад 138

3-[4-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)][1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]фенокси]-2,2-диметилпропанова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 5, починаючи з ефіру, одержаного згідно з Прикладом 137, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=88%).

Т. пл.=95-105°C.

Приклад 139

2,3-Дигідро-N-[[2-(метиламін)феніл]метил]-1-[[3'-(трифторметил)][1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-(2S)-1Н-індол-2-карбоксамід

0,028 мл (0,19 ммоль) триетиламіну і 0,018 мл (0,19 ммоль) метилсульфату додають до розчину 100 міліграм (0,18 ммоль) сполуки, одержаної згідно з Прикладом 61, у 3 мл етилового ефіру. Цю суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 8 годин, а потім концентрують при зниженому тиску. Сирий продукт очищають хроматографією з оберненою фазою на RP18-прищепленому силікагелі, використовуючи суміш ацетонітрил/вода (6/4; об/об) як елюент, з отриманням очікуваного продукту у вигляді білого порошку (вихід=62%).

Т. пл.=86°C.

Приклад 140

2,3-Дигідро-N-[[2-(диметиламін)феніл]метил]-1-[[3'-(трифторметил)][1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-(2S)-1Н-індол-2-карбоксамід

Готують розчин 100 міліграм (0,18 ммоль) сполуки, одержаної згідно з Прикладом 61, у 2 мл ацетонітрилу й додають 0,07 мл (0,9 ммоль) 36% водного розчину формальдегіду при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішують протягом 15 хвил при кімнатній температурі, а потім додають 23 міліграма (0,36ммоль) ціаноборгідриду натрію. Суміш знову перемішують протягом 15 хвил, додають 0,05 мл оцтової кислоти, й перемішування продовжують протягом 2 годин при кімнатній температурі. Потім розчинник відганяють при зниженому тиску, і залишок розчиняють в дихлорме-

тані. Органічну фазу промивають нормальним розчином гідроксиду натрію, а потім водою, висушують над сульфатом магнію і концентрують при зниженому тиску. Сирий продукт очищають хроматографією на силікагелі, використовуючи суміш толуол/ізопропанол (95/5; об/об) як елюент, з отриманням очікуваного продукту у вигляді білої піни (вихід=95%).

Т. пл.=66°C.

Приклад 141

3-[4-[2-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етил]феніл]пропанової кислоти 1,1-диметилетиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 4, починаючи з трет-бутилового ефіру 4-(2-аміноетил)бензолпропанової кислоти, очікуваний продукт одержали у вигляді аморфної твердої речовини (вихід=89%).

¹H ЯМР (ДМСО, 250 Мгц) δ: 8.21 (t, 1H); 8.03-7.72 (m, 8H); 7.49 (d, 1H); 7.30-7.03 (m, 7H); 4.81 (dd, 1H); 3.39-3.31 (m, 2H); 3.21 (dd, 1H); 2.88-2.66 (m, 5H); 2.50 (t, 2H); 1.35 (s, 9H).

Приклад 142

3-[4-[2-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етил]феніл]пропанова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 25, починаючи з ефіру, одержаного згідно з Прикладом 141, очікуваний продукт отримали у вигляді бежевої твердої речовини (вихід=94%).

Т. пл.=86°C.

Приклад одержання LIX

4-[(2-Аміноетил)тіо]-3-хлорбензоцетової кислоти метиловий ефір (трифторацетат)

Готують розчин 957 міліграм (2,76 ммоль) метилового ефіру 3-хлор-4-[[2-[[[(1,1-диметилетокси)карбоніл]аміно]етил]тіо]бензоцетової кислоти в 7 мл трифтороцетової кислоти. Реакційну суміш перемішують протягом 16 годин при кімнатній температурі, а потім концентрують при зниженому тиску з одержанням очікуваної сполуки у вигляді бежевого масла (вихід=98%).

¹H ЯМР (ДМСО, 250 Мгц) δ: 7.91 (широкий s, 3H); 7.44 (dd, 1H); 7.41 (s, 1H); 7.28 (dd, 1H); 3.71 (s, 2H); 3.62 (s, 3H); 3.22 (t, 2H); 3.04 (m, 2H).

Приклад 143

3-Хлор-4-[[2-[[[(2S)-2,3-дигідро-1-[[2'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етил]тіо]бензоцетової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 21, починаючи з аміну, отриманого згідно з Прикладом одержання LIX, очікуваний продукт одержали у вигляді масла (вихід=88%).

¹H ЯМР (ДМСО, 250 Мгц) δ: 8.51 (t, 1H); 7.83-7.60 (m, 5H); 7.51-7.04 (m, 10H); 4.82 (dd, 1H); 3.68 (s, 2H); 3.61 (s, 3H); 3.41-2.99 (m, 6H).

Приклад 144

3-Хлор-4-[[2-[[[(2S)-2,3-дигідро-1-[[2'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етил]тіо]бензоцетова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 5, починаючи з ефіру, одержаного згідно з Прикладом 143, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=66%).

Т. пл.=86°C.

Приклад 145

3-Хлор-4-[[2-[[[(2S)-2,3-дигідро-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етил]тіо]бензоцетової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 4, починаючи з аміну, отриманого згідно з Прикладом одержання LIX, очікуваний продукт одержали у вигляді масла (вихід=88%).

¹H ЯМР (ДМСО, 300 Мгц): δ = 8.51 (t, 1H); 8.03-7.72 (m, 8H); 7.53-7.47 (m, 2H); 7.39 (d, 1H); 7.25-7.03 (m, 3H); 6.90 (td, 1H); 4.83 (dd, 1H); 3.66 (s, 2H); 3.61 (s, 3H); 3.42-2.95 (m, 6H).

Приклад 146

3-Хлор-4-[[2-[[[(2S)-2,3-дигідро-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етил]тіо]бензоцетова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 5, починаючи з ефіру, одержаного згідно з Прикладом 145, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=83%).

Т. пл.=70°C.

Приклад одержання LX

2-(2-Аміноетокси)бензойної кислоти 1-метилетиловий ефір (гідрохлорид)

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання XLII, починаючи з ізопропілового ефіру 2-гідроксибензойної кислоти, очікуваний продукт отримали у вигляді аморфної твердої речовини (вихід=37%).

¹H ЯМР (ДМСО, 300 Мгц) δ: 8.20 (широкий s, 3H); 7.67 (dd, 1H); 7.55 (td, 1H); 7.20 (dd, 1H); 7.07 (td, 1H); 5.11 (hep, 1H); 4.27 (t, 2H); 3.19 (t, 2H); 1.30 (d, 6H).

Приклад 147

2-[2-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензойної кислоти 1-метилетиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 4, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання LX, очікуваний продукт отримали у вигляді білої твердої речовини (вихід=73%).

¹H ЯМР (ДМСО, 250 Мгц) δ: 8.31 (t, 1H); 8.03-7.78 (m, 8H); 7.60 (dd, 1H); 7.52-7.46 (m, 2H); 7.13 (t, 1H); 7.12-6.99 (m, 4H); 5.11 (hep, 1H); 4.86 (dd, 1H); 4.09 (t, 2H); 3.53 (m, 2H); 3.20-2.92 (m, 2H); 1.29 (d, 6H).

Приклад 148

2-[2-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензойної кислоти

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 5, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом 147, очікуваний продукт отримали у вигляді білої твердої речовини (вихід=11%).

Т. пл.=70°C.

Приклад 149

N-[[4-[(Диметиламіно)карбоніл]феніл]метил]-2,3-дигідро-1-[[2'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-(2S)-1H-індол-2-карбоксамід

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 21, починаючи з 4-(амінометил)-N,N-диметилбензолкарбоксаміду, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=80%).

Т. пл.=105-106°C.

Приклад 150

N-[[4-[(Диметиламіно)метил]феніл]метил]-2,3-дигідро-1-[[2'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-(2S)-1H-індол-2-карбоксамід

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 21, починаючи з M,1,4-диметил-1,4-бензолдиметанаміну, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=32%).

Т. пл.=53°C.

Приклад 151

N-[[4-[(Диметиламіно)метил]феніл]метил]-2,3-дигідро-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-(2S)-1H-індол-2-карбоксамід

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 4, починаючи з N,N-диметил-1,4-бензолдиметанаміну, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=25%).

Т. пл.=70°C.

Приклад одержання LXI

4-(2-Аміноетокси)-3-хлорбензолцтової кислоти метиловий ефір (трифторацетат)

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання XLII, починаючи з метилового ефіру 3-хлор-4-гідроксибензолцтової кислоти, очікуваний продукт отримали у вигляді аморфної твердої речовини (вихід=88%).

¹H ЯМР (ДМСО, 300 Мгц) δ: 7.99 (широкий s, 3H); 7.37 (d, 1H); 7.23-7.13 (m, 2H); 4.23 (t, 2H); 3.66 (s, 2H); 3.61 (s, 3H); 3.25 (m, 2H).

Приклад 152

3-Хлор-4-[2-[[[(2S)-2,3-дигідро-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензолцтової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 4, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання LXI, очікуваний продукт отримали у вигляді слабокристалічної твердої речовини (вихід=49%).

¹H ЯМР (ДМСО, 250 Мгц) δ: 8.36 (t, 1H); 8.03-7.72 (m, 8H); 7.49 (d, 1H); 7.34 (s, 1H); 7.15-7.02 (m, 5H); 4.89 (dd, 1H); 4.12 (m, 2H); 3.63-3.44 (m, 7H); 3.20-2.92 (m, 2H).

Приклад 153

3-Хлор-4-[2-[[[(2S)-2,3-дигідро-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензолцтова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 5, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом 152, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=80%).

Т. пл.=96°C.

Приклад 154

2,3-Дигідро-N-[2-(2-піридинілокси)етил]-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-(2S)-1H-індол-2-карбоксамід

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 4, починаючи з 2-(2-аміноетокси) піридину гідрохлориду, очікуваний продукт одержали у вигляді білої піни (вихід=84%).

Т. пл.=85°C.

Приклад 155

2,3-Дигідро-N-[(3-нітрофеніл)метил]-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-(2S)-1H-індол-2-карбоксамід

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 4, починаючи з 3-нітробензол-метанаміну гідрохлориду, очікуваний продукт одержали у вигляді білої піни (вихід=97%).

¹H ЯМР (ДМСО, 250 Мгц) δ: 8.97 (t, 1H); 8.17-7.72 (m, 11H); 7.64 (t, 1H); 7.53 (d, 1H); 7.26 (t, 1H); 7.14 (d, 1H); 7.04 (td, 1H); 4.91 (dd, 1H); 4.48 (d, 2H); 3.20 (dd, 1H); 2.96 (dd, 1H).

Приклад 156

N-[(3-Амінофеніл)метил]-2,3-дигідро-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-(2S)-1H-індол-2-карбоксамід

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 61, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом 155, очікуваний продукт отримали у вигляді білої піни (вихід=96%).

Т. пл.=82°C.

Приклад 157

2,3-Дигідро-N-[(4-нітрофеніл)метил]-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-(2S)-1H-індол-2-карбоксамід

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 4, починаючи з 4-нітробензолметанаміну гідрохлориду, очікуваний продукт одержали у вигляді білої піни (вихід=79%).

¹H ЯМР (ДМСО, 250 Мгц) δ: 8.96 (t, 1H); 8.19 (dd, 2H); 8.02-7.70 (m, 8H); 7.57-7.51 (m, 3H); 7.26-7.14 (m, 2H); 7.04 (td, 1H); 4.91 (dd, 1H); 4.55-4.40 (m, 2H); 3.21 (dd, 1H); 2.99 (dd, 1H).

Приклад 158

N-[(4-Амінофеніл)метил]-2,3-дигідро-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-(2S)-1H-індол-2-карбоксамід

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 61, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом 157, очікуваний продукт одержали у вигляді білої піни (вихід=98%).

Т. пл.=84°C.

Приклад одержання LXII

2,3-Дигідро-1-[(4'-фтор[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-(2S)-1H-індол-2-карбонової кислоти метиловий ефір

Готують суміш 0,545 г (2,55 ммоль) гідрохлориду метилового ефіру 2,3-дигідро-(2S)-1H-індол-2-карбонової кислоти і 10 мл ацетонітрилу і додають 0,9 г (3,32 ммоль) 4'-фтор[1,1'-дифеніл]-4-сульфонілхлориду і 0,62 мл N-метилморфоліну. Реакційну суміш перемішують протягом 16 годин при кімнатній температурі, а потім концентрують при зниженому тиску. Залишок розчиняли в 100 мл етилацетату і промивають тричі в 75 мл води. Органічну фазу висушують над сульфатом магнію, а потім концентрують при зниженому тиску. Сирий продукт очищують хроматографією на силікагелі, використовуючи суміш толуол/етилацетат (98/2; об/об) як елюент, з одержанням 0,83 г очікуваної

сполуки у вигляді білої твердої речовини (вихід=79%).

¹H ЯМР (ДМСО, 300 МГц) δ: 7.93-7.74 (m, 6H); 7.42 (d, 1H); 7.34-7.14 (m, 4H); 7.01 (t, 1H); 5.10 (dd, 1H); 3.73 (s, 3H); 3.38 (dd, 1H); 3.09 (dd, 1H).

Приклад одержання LXIII

2,3-Дигідро-1-[(4'-фтор[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-(2S)-1H-індол-2-карбонова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 5, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання LXII, очікуваний продукт отримали у вигляді білої твердої речовини (вихід=98%).

Т. пл.=145-150°C.

Приклад 159

2,3-Дигідро-N-(феніл метил)-1-[(4'-фтор[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-(2S)-1H-індол-2-карбоксамід

Розчин 50 міліграм (0,126 ммоль) кислоти, одержаної згідно з Прикладом одержання LXIII, в 3 мл дихлорметану, змішують з 140 міліграм DCC-щепленої смоли (активованої перед промивкою дихлорметаном) і додають 5 міліграм (0,036 ммоль) HOAT і 18 міліграм (0,17 ммоль) бензиламіну. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 16 годин. Додають приблизно 50 міліграм смоли IR 120, і суміш знову перемішують протягом 3 годин. Потім смоли відфільтровують, і фільтрат концентрують при зниженому тиску з одержанням очікуваної сполуки у вигляді білої твердої речовини (вихід=85%).

Т. пл.=65°C.

Приклад 160

N-[2-(4-Хлорфеніл)етил]-2,3-дигідро-1-[(4'-фтор[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-(2S)-1H-індол-2-карбоксамід

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 159, починаючи з 2-(4-хлорфеніл) етанаміну, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=91%).

Т. пл.=126°C.

Приклад 161

4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-Фтор[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензойної кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 159, починаючи з метилового ефіру 4-(2-аміноетокси) бензойної кислоти, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=94%).

Т. пл.=70-72°C.

Приклад 162

4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-Фтор[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензойної кислоти

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 5, починаючи з ефіру, одержаного згідно з Прикладом 161, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=94%).

Т. пл.=108°C.

Приклад 162а

4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-Фтор[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензойної кислоти натрієва сіль

Сіль одержали шляхом ліофілізації розчину, одержаного шляхом змішування кислоти з еквімолярною кількістю гідроксиду натрію у воді.

Т. пл.=214-224°C.

Приклад 163

2,3-Дигідро-N-(2-оксо-2-фенілетил)-1-[(4'-фтор[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-(2S)-1H-індол-2-карбоксамід

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 159, починаючи з 2-оксо-2-фенілетанаміну, очікуваний продукт одержали у вигляді жовтої твердої речовини (вихід=51%).

Т. пл.=80-82°C.

Приклад 164

2,3-Дигідро-N-(2,2-дифенілетил)-1-[(4'-фтор[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-(2S)-1H-індол-2-карбоксамід

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 159, починаючи з 2,2-дифенілетанаміну, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=86%).

Т. пл.=80-82°C.

Приклад 165

1-[(4'-Фтор[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-N-[(1S,2R)-2-фенілциклопропіл]-(2S)-1H-індол-2-карбоксамід

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 159, починаючи з (1S,2R)-2-фенілциклопропіламіну, очікуваний продукт одержали у вигляді жовтої твердої речовини (вихід=75%).

Т. пл.=80°C.

Приклад 166

4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-Фтор[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензоїлова кислота

Готують розчин 100 міліграм (0,252 ммоль) кислоти, одержаної згідно з Прикладом одержання LXIII, у 2 мл дихлорметану і додають 40,5 мкл тіонілхлориду й 77 мкл триетиламіну при 0°C. Цю суміш перемішують протягом 15 хв при 0°C, а потім концентрують при зниженому тиску. Потім до одержаного в результаті хлорангідриду додають суспензію 54 міліграм 4-(2-аміноетокси) бензоїлової кислоти в 2 мл дихлорметану і 77 мкл триетиламіну. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 3 годин, а потім розбавляють 10 мл дихлорметану й промивають водою. Органічну фазу висушують над сульфатом магнію й концентрують при зниженому тиску. Сирій продукт очищають хроматографією на силікагелі, використовуючи суміш дихлорметан/метанол (95/5; об/об) як елюент, з одержанням 29 міліграм очікуваної сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (вихід=20%).

Т. пл.=81°C.

Приклад 167

β-[[[(2S)-1-[(4'-Фтор[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]-(βS)-бензолбутанової кислоти 1,1-диметилетиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання I, починаючи з трет-бутилового ефіру (βS)-β-амінобензолбутанової кислоти, очікуваний продукт одержали у вигляді бежевої твердої речовини (вихід=62%).

Т. пл.=67-73°C.

Приклад 168

β -[[[(2S)-1-[(4'-Фтор[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]-(β S)-бензолбутанова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 25, починаючи з ефіру, одержаного згідно з Прикладом 167, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=44%).

Т. пл.=87-90°C.

Приклад 169

4-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]бензолецтової кислоти натрієва сіль

Готують розчин 540 міліграм (0,91 ммоль) кислоти, одержаної згідно з Прикладом 85, у 5 мл ТГФ і додають 0,905 мл 1 н. розчину гідроксиду натрію при 0°C. Реакційну суміш перемішують протягом 1,5 годин при 0°C, а потім концентрують при зниженому тиску до залишкового об'єму приблизно 1,5 мл. Залишок розчиняють у воді при кімнатній температурі, й цей розчин фільтрують, а потім ліофілізують з отриманням очікуваної солі у вигляді білого порошку.

Т. пл.=138-140°C.

Приклад одержання LXIV

4-Метокси-2,3-дигідро-1H-індол-2-карбонової кислот метиловий ефір

119 міліграм (4,90 ммоль) магнієвої стружки додають до розчину 500 міліграм (2,44 ммоль) 4-метокси-1H-індол-2-карбонової кислоти в 10 мл метанолу. Цю суміш перемішують протягом 3 годин в бані при 10°C, а потім протягом 1 години при кімнатній температурі. Додають 20 мл соляної кислоти при 0°C, і суміш перемішують протягом однієї години. Потім додають 3 н. розчин аміаку до pH 10, і суміш екстрагують тричі 50 мл етилацетату. Органічні фази висушують над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують при зниженому тиску. Залишок після випаровування очищають хроматографією на колонці силікагелю, використовуючи суміш дихлорметан/етилацетат (98/5, потім 95/5; об/об) як елюент, з отриманням очікуваного продукту у вигляді коричневого масла при виході 64%.

^1H ЯМР (ДМСО, 250 МГц) δ : 6.91 (t, 1H); 6.24-6.20 (m, 2H); 5.97 (d, 1H); 4.41-4.34 (m, 1H); 3.71 (s, 3H); 3.65 (s, 3H); 3.17 (dd, 1H); 2.97 (dd, 1H).

Приклад одержання LXV

1-[(4-Йодфеніл)сульфоніл]-4-метокси-2,3-дигідро-1H-індол-2-карбонової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання XI, починаючи з ефіру, отриманого згідно з Прикладом одержання LXIV, і 4-йодбензолсульфонілхлориду, очікувану сполуку одержали у вигляді білої твердої речовини при виході 87%.

^1H ЯМР (ДМСО, 300 МГц) δ : 7.95 (d, 2H); 7.59 (d, 2H); 7.20 (t, 1H); 6.97 (d, 1H); 6.68 (d, 1H); 5.07 (dd, 1H); 3.73 (s, 3H); 3.71 (s, 3H); 3.24 (dd, 1H); 2.93 (dd, 1H).

Приклад одержання LXVI

4-Метокси-2,3-дигідро-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1H-індол-2-карбонової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 2, починаючи з ефіру, отриманого згідно з Прикладом одержання LXV, очікувану сполуку одержали у вигляді білого порошку при виході 73%.

^1H ЯМР (ДМСО, 300 МГц) δ : 8.04-8.02 (m, 2H); 7.95 (s, 4H); 7.81-7.69 (m, 2H); 7.21 (t, 1H); 7.05 (d, 1H); 6.68 (d, 1H); 5.13 (dd, 1H); 3.74 (s, 3H); 3.72 (s, 3H); 3.24 (dd, 1H); 2.95 (dd, 1H).

Приклад одержання LXVII

4-Метокси-2,3-дигідро-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1H-індол-2-карбонової кислоти

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 5, починаючи з ефіру, отриманого згідно з Прикладом одержання LXVI, одержали очікувану кислоту у вигляді білого порошку при виході 97%.

^1H ЯМР (ДМСО, 300 МГц) δ : 13.27 (широкий s, 1H); 8.04-8.02 (m, 2H); 7.94 (s, 4H); 7.81-7.69 (m, 2H); 7.21 (t, 1H); 7.04 (d, 1H); 6.67 (d, 1H); 4.98 (dd, 1H); 3.72 (s, 3H); 3.24 (dd, 1H); 2.89 (dd, 1H).

Приклад 170

4-[[[2,3-Дигідро-4-метокси-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]бензолецтової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 21, починаючи з кислоти, отриманої згідно з Прикладом одержання LXVII, очікувану сполуку одержали у вигляді білого порошку при виході 95%.

Т. пл.=80°C.

Приклад 171

4-[[[2,3-Дигідро-4-метокси-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]бензолецтова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 5, починаючи з ефіру, одержаного згідно з Прикладом 170, очікувану кислоту одержали у вигляді білого порошку при виході 97%.

Т. пл.=100°C.

Приклад одержання LXVIII

2-Фтор-4-[2-

[[фенілметокси]карбоніл]аміно]етокси]бензойної кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання XXXVIII, починаючи з бензильового ефіру (2-бромметил) карбаминової кислоти і метилового ефіру 2-фтор-4-гідроксибензойної кислоти, очікувану сполуку одержали у вигляді масла при виході 42%.

^1H ЯМР (ДМСО, 300 МГц) δ : 7.82 (t, NH); 7.40-7.20 (m, 6H); 6.95-6.80 (m, 2H); 5.01 (s, 2H); 4.08 (t, 2H); 3.79 (s, 3H); 3.38 (t, 2H).

Приклад одержання LXIX

2-Фтор-4-(2-аміноетокси)бензойної кислоти метилового ефіру гідрохлорид

Готують розчин 1,93 г (5,55 ммоль) сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання LXVIII, в 10 мл метанолу і додають 10 мл насиченого розчину хлориду водню в метанолі, а потім 0,2 г 10% паладію на вугіллі. Цю суміш перемішують при атмосферному тиску водню при кімнатній температурі протягом 14 годин, а потім фільтрують і концентрують при зниженому тиску з одержанням 1,38 г очікуваної сполуки у вигляді білої твердої речовини (вихід=99%).

Т. пл.=231-234°C.

Приклад одержання LXX

3,5-Диметил-4-[2-

[[[фенілметокси]карбоніл]аміно]етокси]бензойної кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання LXVIII, починаючи з метилового ефіру 3,5-диметил-4-гідроксибензойної кислоти, очікувану сполуку одержали у вигляді масла при виході 49%.

¹H ЯМР (ДМСО, 300 Мгц) δ: 7.70-7.60 (m, 2H); 7.57 (t, NH); 7.45-7.20 (m, 5H); 5.05 (s, 2H); 3.90-3.70 (m, 5H); 3.50-3.30 (m, 2H); 2.24 (s, 6H).

Приклад одержання LXXI

3,5-Диметил-4-(2-аміноетокси) бензойної кислоти метилового ефіру гідрохлорид

Готують розчин 0,802 г (2,24 ммоль) сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання LXX, у 14 мл метанолу й додають 2,7 мл нормальної соляної кислоти, а потім 0,1 г 10% паладію на вугіллі. Цю суміш перемішують при атмосферному тиску водню при кімнатній температурі протягом 17 годин, а потім фільтрують і концентрують при зниженому тиску. Залишкову тверду речовину розтирають в етиловому ефірі з одержанням 0,516 г очікуваної сполуки у вигляді білої твердої речовини (вихід=88%).

¹H ЯМР (ДМСО, 300 Мгц) δ: 8.29 (широкий s, 3H); 7.67 (s, 2H); 3.99 (t, 2H); 3.81 (s, 3H); 3.23 (t, 2H); 2.30 (s, 6H).

Приклад одержання LXXII

3-Хлор-4-[2-

[[[фенілметокси]карбоніл]аміно]етокси]бензойної кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання LXVIII, починаючи з метилового ефіру 3-хлор-4-гідроксибензойної кислоти, очікувану сполуку одержали у вигляді білої твердої речовини при виході 68%.

Т. пл.=81°C.

Приклад одержання LXXIII

3-Хлор-4-(2-аміноетокси)бензойної кислоти метилового ефіру гідрохлорид

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання LXXI, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання LXXII, очікувану сполуку одержали у вигляді білої твердої речовини при виході 99%.

¹H ЯМР (ДМСО, 300 Мгц) δ: 8.26 (широкий s, NH₂); 8.00-7.90 (m, 2H); 7.33 (d, 1H); 4.39 (t, 2H); 3.84 (s, 3H); 3.40-3.20 (m, 2H).

Приклад одержання LXXIV

3-Фтор-4-[2-

[[[фенілметокси]карбоніл]аміно]етокси]бензойної кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання LXVIII, починаючи з метилового ефіру 3-фтор-4-гідроксибензойної кислоти, очікувану сполуку одержали у вигляді білої твердої речовини при виході 80%.

¹H ЯМР (CDCl₃, 300 Мгц) δ: 7.85-7.70 (m, 2H); 7.40-7.30 (m, 5H); 6.95 (t, 1H); 5.29 (t, 1H); 5.12 (s, 2H); 4.16 (t, 2H); 3.89 (s, 3H); 3.66 (q, 2H).

Приклад одержання LXXV

3-Фтор-4-(2-аміноетокси)бензойної кислоти метилового ефіру гідрохлорид

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання LXIX, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання LXXIV, очікувану сполуку одержали у вигляді білої твердої речовини при виході 98%.

Т. пл.=240-247°C.

Приклад одержання LXXVI

α-Метил-4-[2-

[[[фенілметокси]карбоніл]аміно]етокси]бензоцетової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання LXVIII, починаючи з метилового ефіру α-метил-4-гідроксибензоцетової кислоти, очікувану сполуку одержали у вигляді масла при виході 53%.

¹H ЯМР (ДМСО, 300 Мгц) δ: 7.5 (t, NH); 7.40-7.05 (m, 7H); 6.87 (d, 2H); 5.03 (s, 2H); 3.96 (t, 2H); 3.72 (q, 1H); 3.56 (s, 3H); 3.40-3.30 (m, 2H); 1.34 (d, 3H).

Приклад одержання LXXVII

4-(2-Аміноетокси)-α-метилбензоцетової кислоти метилового ефіру гідрохлорид

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання LXXI, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання LXXVI, очікувану сполуку одержали у вигляді бежевої твердої речовини при виході 76%.

¹H ЯМР (ДМСО, 300 Мгц) δ: 8.19 (широкий s, NH₂); 7.21 (d, 2H); 6.95 (d, 2H); 4.16 (t, 2H); 3.75 (q, 1H); 3.57 (s, 3H); 3.25-3.10 (m, 2H); 1.35 (d, 3H).

Приклад одержання LXXVIII

3-Метокси-4-[2-

[[[фенілметокси]карбоніл]аміно]етокси]бензоцетової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання LXVIII, починаючи з метилового ефіру 4-гідрокси-3-метоксибензоцетової кислоти, очікувану сполуку одержали у вигляді жовтого масла при виході 51%.

¹H ЯМР (CDCl₃, 300 Мгц) δ: 7.50-7.30 (m, 5H); 6.95-6.65 (m, 3H); 5.11 (s, 2H); 4.20-4.0 (m, 2H); 3.84 (s, 3H); 3.69 (s, 3H); 3.65-3.50 (m, 4H).

Приклад одержання LXXIX

4-(2-Аміноетокси)-3-метоксибензоцетової кислоти метиловий ефір (гідрохлорид)

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання LXXI, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання LXXVIII, очікувану сполуку одержали у вигляді білуватої твердої речовини при виході 86%.

Т. пл.=77-80°C.

Приклад одержання LXXX

2,6-Дифтор-4-[2-

[[[фенілметокси]карбоніл]аміно]етокси]бензойної кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання LXVIII, починаючи з метилового ефіру 2,6-дифтор-4-гідроксибензойної кислоти, очікувану сполуку одержали у вигляді білої твердої речовини при виході 75%.

Т. пл.=95-97°C.

Приклад одержання LXXXI

2,6-Дифтор-4-(2-аміноетокси)бензойної кислоти метилового ефіру гідрохлорид

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання LXIX, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання LXXX, очікувану сполуку одержали у вигляді білої твердої речовини при виході 70%.

Т. пл.=185°C.

Приклад одержання LXXXII

4-[2-[[[Фенілметокси]карбоніл]аміно]етокси]-3-(трифторметил)бензойної кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання LXVIII, починаючи з метилового ефіру 4-гідрокси-3-(трифторметил)бензойної кислоти, очікувану сполуку одержали у вигляді безбарвної пастоподібної твердої речовини при виході 51%.

¹H ЯМР (DMSO, 300 Мгц) δ: 8.25-8.05 (m, 2H); 7.50-7.25 (m, 6H); 5.01 (s, 2H); 4.25 (t, 2H); 3.86 (s, 3H); 3.43 (t, 2H).

Приклад одержання LXXXIII

4-(2-Аміноетокси)-3-(трифторметил)бензойної кислоти метилового ефіру гідрохлорид

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання LXIX, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання LXXXII, очікувану сполуку одержали у вигляді білої твердої речовини при виході 99%.

Т. пл.=220-222°C.

Приклад одержання LXXXIV

4-[2-[[[Фенілметокси]карбоніл]аміно]етокси]-2-(трифторметил)бензойної кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання LXVIII, починаючи з метилового ефіру 4-гідрокси-2-(трифторметил) бензойної кислоти, очікувану сполуку одержали у вигляді безбарвного масла при виході 64%.

¹H ЯМР (CDCl₃, 300 Мгц) δ: 8.95-8.85 (m, 1H); 7.54 (t, NH); 7.45-7.25 (m, 7H); 5.03 (s, 2H); 4.16 (t, 2H); 3.83 (s, 3H); 3.42 (t, 2H).

Приклад одержання LXXXV

4-(2-Аміноетокси)-2-(трифторметил)бензойної кислоти метилового ефіру гідрохлорид

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання LXIX, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання LXXXIV, очікувану сполуку одержали у вигляді білої твердої речовини при виході 93%.

Т. пл.=172-175°C.

Приклад одержання LXXXVI

3-Метил-4-[2-

[[[Фенілметокси]карбоніл]аміно]етокси]бензойної кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання LXVIII, починаючи з метилового ефіру 3-метил-4-гідроксибензойної кислоти, очікувану сполуку одержали у вигляді жовтого масла при виході 79%.

¹H ЯМР (DMSO, 300 Мгц) δ: 7.85-7.70 (m, 2H); 7.50 (t, NH); 7.40-7.35 (m, 5H); 7.03 (d, 1H); 5.04 (s, 2H); 4.07 (t, 2H); 3.80 (s, 3H); 3.50-3.40 (m, 2H); 2.17 (s, 3H).

Приклад одержання LXXXVII

4-(2-Аміноетокси)-3-метилбензойної кислоти метилового ефіру гідрохлорид

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання LXIX, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання LXXXVI, очікувану

сполуку одержали у вигляді рожевої твердої речовини при виході 60%.

Т. пл.=200-201°C.

Приклад одержання LXXXVIII

3-[[4-Ціанофеніл]тіо]пропанової кислоти етиловий ефір

1 г (3,46 ммоль) етилового ефіру 3-[[4-бромфеніл]тіо]пропанової кислоти і 0,62г (7 ммоль) ціаніду міді змішують з 10 мл ДМФ в реакторі. Реакційну суміш перемішують при обережному нагріванні зі зворотним холодильником протягом 7 годин, а потім охолоджують, наливають в 50 мл води й екстрагують етилацетатом. Органічну фазу відокремлюють, промивають водою, а потім висушують над сульфатом магнію й концентрують при зниженому тиску. Одержаний сирий продукт очищають хроматографією на силікагелі, використовуючи суміш толуол/етилацетат (98/2; об/об) як елюент, з отриманням очікуваного продукту при виході 98%.

¹H ЯМР (CDCl₃, 300 Мгц) δ: 7.55 (d, 2H); 7.32 (d, 2H); 4.16 (q, 2H); 3.25 (t, 2H); 2.68 (t, 2H); 1.26 (t, 3H).

Приклад одержання LXXXIX

3-[[4-(Амінометил)феніл]тіо]пропанової кислоти етиловий ефір

0,83 г (3,5 ммоль) сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання LXXXVIII, 15 мл етанолу, 8 мл етанолу, насиченого аміаком, 0,4 г нікелю Ренею вносять у реактор. Цю суміш перемішують при атмосферному тиску водню протягом 2 год при кімнатній температурі, а потім фільтрують і концентрують при зниженому тиску. Залишок після випаровування розчиняють в етиловому ефірі й екстрагують нормальним розчином соляної кислоти. Одержану кислоту водну фазу промивають 20мл етилового ефіру, а потім доводять до основного рН додаванням концентрованого розчину бікарбонату натрію й екстрагують етилацетатом. Органічну фазу промивають водою, висушують над сульфатом магнію й концентрують при зниженому тиску з отриманням 360 міліграм очікуваного продукту у вигляді бежевого масла (вихід=42%).

¹H ЯМР (DMSO, 300 Мгц) δ: 7.30 (m, 4H); 4.05 (q, 2H); 3.69 (s, 2H); 3.12 (t, 2H); 2.57 (t, 2H); 1.17 (t, 3H).

Приклад одержання XC

3-[[2-(Гідроксиметил)феніл]тіо]пропанової кислоти етиловий ефір

Готують розчин 3 г (21,4 ммоль) 2-(гідроксиметил) тіофенолу в 30 мл абсолютного етанолу й додають порціями 1,46 г (21,4 ммоль) етилату натрію. Цю суміш перемішують протягом 10 хвил при кімнатній температурі, а потім додають 2,74 мл (21,4 ммоль) етилового ефіру 3-бромпропанової кислоти. Цю суміш перемішують протягом 30 хвил при кімнатній температурі, а потім концентрують при зниженому тиску. Залишок після випаровування розчиняють в 25 мл 2 н. соляної кислоти й екстрагують етилацетатом. Органічну фазу промивають водою, висушують над сульфатом магнію й концентрують при зниженому тиску. Одержаний сирий продукт очищають хроматографією на силікагелі, використовуючи суміш циклогексан/етилацетат (80/20; об/об) як елюент, з

отриманням очікуваного продукту у вигляді жовтого масла при виході 68%.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 Мгц) δ : 7.50-7.40 (m, 2H); 7.40-7.20 (m, 2H); 4.77 (s, 2H); 4.11 (q, 2H); 3.16 (t, 2H); 2.60 (t, 2H); 1.24 (t, 3H).

Приклад одержання ХСІ

3-[[2-(Хлорметил)феніл]тіо]пропанової кислоти етиловий ефір

Готують розчин 0,480 г (2 ммоль) сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання ХС, в 10 мл ДХМ і поступово додають 0,174 мл (2,4 ммоль) тіонілхлориду при 0°C . Цю суміш перемішують протягом 30 хв при цій температурі, а потім наливають у насичений розчин бікарбонату натрію й екстрагують 50 мл ДХМ. Органічну фазу промивають водою, висушують над сульфатом магнію й концентрують при зниженому тиску з отриманням очікуваного продукту у вигляді жовтого масла при виході 98%.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 Мгц) δ : 7.50-7.40 (m, 2H); 7.40-7.20 (m, 2H); 4.80 (s, 2H); 4.14 (q, 2H); 3.20 (t, 2H); 2.62 (t, 2H); 1.26 (t, 3H).

Приклад одержання ХСII

3-[[2-(Азидометил)феніл]тіо]пропанової кислоти етиловий ефір

Готують розчин 0,260 г (1 ммоль) сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання ХСІ, в 1 мл ацетону і додають 68 міліграм (1,05 ммоль) азиду натрію в 0,5 мл води. Цю суміш перемішують протягом 1 години при кімнатній температурі, а потім екстрагують етилацетатом. Органічну фазу промивають водним розчином хлориду натрію, висушують над сульфатом магнію й концентрують при зниженому тиску з отриманням очікуваного продукту у вигляді безбарвного масла при виході 90%.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 Мгц) δ : 7.46 (dd, 1H); 7.40-7.20 (m, 3H); 4.54 (s, 2H); 4.14 (q, 2H); 3.18 (t, 2H); 2.62 (t, 2H); 1.26 (t, 3H).

Приклад одержання ХСIII

3-[[2-(Амінометил)феніл]тіо]пропанової кислоти етиловий ефір

Розчин 0,1 г (0,38 ммоль) сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання ХСII, в 2 мл ТГФ готують в реакторі, пристосованому для гідрогенізації під тиском, і додають 1 мл метанолу, насиченого хлоридом водню, і 10 міліграм 10% паладію на вугіллі. Цю суміш перемішують протягом 48 годин при кімнатній температурі при тиску водню 5000 hPa, а потім фільтрують і концентрують при зниженому тиску з отриманням очікуваного продукту у вигляді безбарвного масла при виході 98%, яке використовують у наступних стадіях без подальшого очищення.

Приклад одержання ХСIV

3-[[2-(Ціанофеніл)аміно]пропанової кислоти метиловий ефір

Готують розчин 0,66 г (3,47 ммоль) 3-[[2-(ціанофеніл)аміно]пропанової кислоти в 10 мл метанолу і додають 0,3 мл тіонілхлориду. Цю суміш перемішують протягом 48 годин при слабкому кипінні метанолу зі зворотним холодильником, а потім концентрують при зниженому тиску. Залишкову тверду речовину розчиняють в етилацетаті, і одержану органічну фазу промивають водою до pH 7, а потім висушують над сульфатом магнію й конче-

нтрують при зниженому тиску з отриманням очікуваного продукту у вигляді бежевого масла при виході 90%.

^1H ЯМР (DMCO , 300 Мгц) δ : 7.50-7.35 (m, 2H); 6.80 (d, 1H); 6.66 (t, 1H); 6.07 (t, NH); 3.61 (s, 3H); 3.50-3.35 (m, 2H); 2.63 (t, 2H).

Приклад одержання ХСV

3-[[2-(Амінометил)феніл]аміно]пропанової кислоти метиловий ефір

Розчин 0,64 г (3,13 ммоль) сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання ХСIV, у 10 мл метанолу готують в реакторі, пристосованому для гідрогенізації під тиском, і додають 0,26 мл концентрованої соляної кислоти і 128 міліграм 10% паладію на вугіллі. Цю суміш перемішують протягом 18 годин при кімнатній температурі при тиску водню 10000 hPa, а потім фільтрують і концентрують при зниженому тиску. Сирий продукт розчиняють в етилацетаті й екстрагують нормальною соляною кислотою. Кислу водну фазу промивають етилацетатом, а потім доводять до основного pH розчином бікарбонату натрію й екстрагують етилацетатом. Органічну фазу промивають водою, а потім висушують і концентрують при зниженому тиску з отриманням очікуваного продукту у вигляді світло-коричневого масла при виході 55%.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 Мгц) δ : 7.18 (td, 1H); 7.03 (d, 1H); 6.75-6.60 (m, 2H); 3.87 (s, 2H); 3.70 (s, 3H); 3.49 (t, 2H); 2.68 (t, 2H).

Приклад одержання ХСVI

[2-(5-Метил-2-нітрофенокси)етил]карбаїнової кислоти 1,1-диметилетиловий ефір

Готують розчин 1 г (6,53 ммоль) 5-метил-2-нітрофенолу в 40 мл ТГФ і додають 1,61 г (10 ммоль) трет-бутилового ефіру 2-гідроксietилкарбаїнової кислоти і 2,62 г (10 ммоль) трифенілфосфіну. Цю суміш перемішують протягом 10 хв при кімнатній температурі, а потім додають 1,98 г (9,8 ммоль) DIAD при 0°C . Реакційну суміш перемішують протягом 4 годин при кімнатній температурі, а потім концентрують при зниженому тиску. Одержане жовте масло очищають хроматографією на силікагелі, використовуючи суміш толуол/етилацетат (98/2; об/об) як елюент, з отриманням очікуваного продукту у вигляді жовтої твердої речовини при виході 91%.

Т. пл.= 68°C .

Приклад одержання ХСVII

2-(5-Метил-2-нітрофенокси)етанаміну гідроклорид

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання XXVIII, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання ХСVI, очікувану сполуку отримали у вигляді бежевої твердої речовини при виході 93%.

Т. пл.= 184°C .

Приклад одержання ХСVIII

[2-(5-Фтор-2-нітрофенокси)етил]карбаїнової кислоти 1,1-диметилетиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання ХСVI, починаючи з 5-фтор-2-нітрофенолу, очікувану сполуку одержали у вигляді тонкої білої твердої речовини при виході 96%.

^1H ЯМР (DMCO , 250 Мгц) δ : 7.99 (dd, 1H); 7.33 (dd, 1H); 6.95 (ddd, 1H); 4.18 (t, 2H); 3.40-3.20 (m, 2H); 1.37 (s, 9H).

Приклад одержання IC

2-(5-Фтор-2-нітрофенокси)етанаміну гідрохлорид

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання XXVIII, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання XCVIII, очікувану сполуку одержали у вигляді білої твердої речовини при виході 84%.

¹H ЯМР (ДМСО, 250 Мгц) δ: 8.40-8.10 (широкий s NH₃); 8.05 (dd, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.03 (ddd, 1H); 4.42 (t, 2H); 3.30-3.10 (m, 2H).

Приклад одержання C

3-[[3-(Гідроксиметил)феніл]тіо]пропанової кислоти етиловий ефір

Готують розчин 1,27 г (9,07 ммоль) 3-меркаптобензолетанолу в 20 мл етанолу в атмосфері аргону й додають розчин 0,93 г (13,7 ммоль) етилату натрію в 6 мл етанолу. Цю суміш перемішують протягом 5 хвил при кімнатній температурі, а потім додають розчин 1,81 г (10 ммоль) етилового ефіру 3-бромпропанової кислоти в 6 мл етанолу. Цю суміш перемішують протягом 72 годин при температурі флегми розчинника, а потім охолоджують, наливають у воду й екстрагують тричі етиловим ефіром. Об'єднані органічні фази промивають водою, а потім висушують над сульфатом магнію й концентрують при зниженому тиску. Одержане оранжеве масло очищають хроматографією на силікагелі, використовуючи суміш ДХМ/метилциклогексан (98/2; об/об) як елюент, з отриманням очікуваного продукту у вигляді жовтого масла при виході 65%.

¹H ЯМР (ДМСО, 300 Мгц) δ: 7.35-7.10 (m, 4H); 5.21 (t, OH); 4.47 (d, 2H); 4.06 (q, 2H); 3.15 (t, 2H); 2.60 (t, 2H); 1.17 (t, 3H).

Приклад отримання CI

3-[[3-(Хлорметил)феніл]тіо]пропанової кислоти етиловий ефір

Готують розчин 1,3 г (5,4 ммоль) ефіру, одержаного згідно з Прикладом одержання C, в 15 мл ДХМ і додають 0,9 мл тіонілхлориду при 0°C. Цю суміш перемішують протягом 3 годин при кімнатній температурі, а потім концентрують при зниженому тиску. Залишковий продукт розчиняють у толуолі й знову концентрують при зниженому тиску. Одержане жовте масло очищають хроматографією на силікагелі, використовуючи суміш етилацетат/метилциклогексан (1/9; об/об) як елюент, з отриманням очікуваного продукту у вигляді жовтого масла при виході 93%.

¹H ЯМР (ДМСО, 300 Мгц) δ: 7.50-7.20 (m, 4H); 4.74 (., 2H); 4.06 (q, 2H); 3.18 (t, 2H); 2.62 (t, 2H); 1.17 (t, 3H).

Приклад одержання CII

3-[[3-[[Біс(1,1-диметилетокси)карбоніл]аміно]метил]феніл]тіо]пропанової кислоти етиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання XXVII, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання CI, очікувану сполуку одержали у вигляді напівпрозорого масла при виході 68%.

¹H ЯМР (ДМСО, 250 Мгц) δ: 7.40-7.00 (m, 4H); 4.66 (s, 2H); 4.05 (q, 2H); 3.14 (t, 2H); 2.59 (t, 2H); 1.38 (s, 18H); 1.17 (t, 3H).

Приклад одержання CIII

3-[[3-(Амінометил)феніл]тіо]пропанової кислоти етилового ефіру гідрохлорид

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання XXVIII, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання CII, очікувану сполуку одержали у вигляді безбарвного масла при виході 22%.

¹H ЯМР (ДМСО, 300 Мгц) δ: 7.40-7.10 (m, 4H); 4.05 (q, 2H); 3.68 (s, 2H); 3.15 (t, 2H); 2.60 (t, 2H); 1.88 (широкий s NH₂); 1.17 (t, 3H).

Приклад одержання CIV

2,3-Дигідро-1-[[4'-фтор-2'-метил[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-(2S)-1H-індол-2-карбонова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання IV, починаючи з 4-фтор-2-метилфенілборонової кислоти, очікувану сполуку одержали у вигляді жовтої твердої речовини при виході 95%.

Т. пл.=62-67°C.

Приклад одержання CV

2,3-Дигідро-1-[[2',4'-дифтор[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-(2S)-1H-індол-2-карбонова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання IV, починаючи з 2,4-дифторфенілборонової кислоти, очікувану сполуку одержали у вигляді жовтої твердої речовини при виході 74%.

Т. пл.=88-92°C.

Приклад одержання CVI

2,3-Дигідро-1-[[3'-метил[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-(2S)-1H-індол-2-карбонова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання IV, починаючи з 3-метилфенілборонової кислоти, очікувану сполуку одержали у вигляді білої твердої речовини при виході 98%.

Т. пл.=123-128°C.

Приклад одержання CVII

2,3-Дигідро-1-[[2'-хлор-4'-фтор[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-(2S)-1H-індол-2-карбонова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання IV, починаючи з 2-хлор-4-фторфенілборонової кислоти, очікувану сполуку одержали у вигляді слабокристалічної твердої речовини при виході 97%.

¹H ЯМР (ДМСО, 300 Мгц) δ: 8.15 (d, 2H); 7.90-7.50 (m, 6H); 7.50-7.30 (m, 2H); 7.21 (t, 1H); 5.20 (dd, 1H); 3.58 (dd, 1H); 3.27 (dd, 1H).

Приклад одержання CVIII

2,3-Дигідро-1-[[3'-хлор[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-(2S)-1H-індол-2-карбонова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання IV, починаючи з 3-хлорфенілборонової кислоти, очікувану сполуку одержали у вигляді блідо-жовтої твердої речовини при виході 73%.

Т. пл.=78°C.

Приклад одержання CIX

2,3-Дигідро-1-[[3'-етил[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-(2S)-1H-індол-2-карбонова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання IV, починаючи з 3-етилфенілборонової кислоти, очікувану сполуку одержали у вигляді білої твердої речовини при виході 78%.

Т. пл.=70-72°C.

Приклад одержання CX

4-[2-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл]сульфоніл]-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензоїлової кислоти метиловий ефір

792 міліграм (8,08 ммоль) ацетату калію, 66 міліграм (0,081 ммоль) PdCl_2dppf , 753 міліграм (2,96 ммоль) біс(пінаколато) дібору (або 4,4,4',4'',5,5,5'',5'-октаметил-2,2'-ди-1,3,2-діоксаборолану) і 18 мл заздалегідь дегазованого ДМСО вносять у круглодонну колбу. Потім додають 1,67 г (2,70 ммоль) йодованої сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання VIIa, при кімнатній температурі при перемішуванні. Потім цю реакційну суміш перемішують при 80°C протягом 3 годин, а потім охолоджують і розбавляють толуолом. Органічну фазу промивають водою, висушують над сульфатом магнію і концентрують при зниженому тиску з отриманням очікуваного продукту у вигляді світло-коричневого масла при виході 98%.

^1H ЯМР (ДМСО, 300 МГц) δ : 8.37 (t, NH); 7.78 (s, 4H); 7.45 (d, 1H); 7.30-6.80 (m, 7H); 4.83 (dd, 1H); 4.00 (t, 2H); 3.60 (s, 3H); 3.60-3.35 (m, 2H); 3.07 (dd, 1H); 2.89 (dd, 1H); 2.30 (s, 2H); 1.28 (s, 12H).

Приклад одержання CXI

2,3-Дигідро-1-[(4'-фтор-2'-метокси[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-(2S)-1H-індол-2-карбонова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання IV, починаючи з 4-фтор-2-метоксифенілборонової кислоти, очікувану сполуку одержали у вигляді бежевої твердої речовини при виході 97%.

Т. пл.=93-100°C.

Приклад одержання CXII

2,3-Дигідро-1-[[2'-хлор-5'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-(2S)-1H-індол-2-карбонова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання IV, починаючи з 2-хлор-5-(трифторметил)фенілборонової кислоти, очікувану сполуку одержали у вигляді бежевої твердої речовини при виході 93%.

Т. пл.=79-83°C.

Приклад 172

4-[[[(2S)-1-[(4'-Фтор[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]бензойної кислоти метиловий ефір

Готують розчин 150 міліграм (0,38 ммоль) кислоти, одержаної згідно з Прикладом одержання LXIII, в 5 мл ДХМ і додають 160 міліграм (0,84 ммоль) EDCI, 114 міліграм (0,84 ммоль) HOAT, 3,32 мл (2,26 ммоль) триетиламіну і, нарешті, 76 міліграм (0,38 ммоль) метилового ефіру 4-(амінометил) бензойної кислоти (у вигляді його гідрохлориду). Потім цю реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 20 годин, а потім розбавляють 10 мл ДХМ. Органічну фазу промивають нормальним розчином соляної кислоти, а потім розчином бікарбонату натрію, висушують над сульфатом магнію й концентрують при зниженому тиску. Одержаний сирий продукт очищають хроматографією на силікагелі, використовуючи суміш толуол/етилацетат/оцтова кислота

(8/2/0,1; об/об/об) як елюент, з отриманням очікуваного продукту у вигляді бежевого порошку при виході 57%.

Т. пл.=66-73°C. Приклад 173

β -[[[(2S)-1-[(4'-Фтор[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]-(β S)-бензолбутанової кислоти 1,1-диметилетиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 172, починаючи з трет-бутилового ефіру (β S)- β -амінобензолбутанової кислоти, очікуваний продукт одержали у вигляді бежевого порошку (вихід=62%).

Т. пл.=67-73°C.

Приклад 174

N-[(2-Хлорфеніл)метил]-2,3-дигідро-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-(2S)-1H-індол-2-карбоксамід

а) 2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-(2S)-1H-індол-2-карбоний хлорангідрид

Цей хлорангідрид одержують з відповідної кислоти, слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання VI.

б) N-[(2-Хлорфеніл)метил]-2,3-дигідро-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-(2S)-1H-індол-2-карбоксамід

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 17, починаючи з наведеного вище хлорангідриду і 2-хлорбензиламіну, очікувану сполуку одержали у вигляді тонкого білого порошку (вихід=70%).

Т. пл.=142-144°C.

Наведені нижче сполуки одержали, слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 174:

Приклад 175

N-[(2-Фторфеніл)метил]-2,3-дигідро-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-(2S)-1H-індол-2-карбоксамід

Біла тверда речовина (вихід=83%).

Т. пл.=68-74°C.

Приклад 176

N-[[2-(Трифторметил)феніл]метил]-2,3-дигідро-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-(2S)-1H-індол-2-карбоксамід

Біла тверда речовина (вихід=70%).

Т. пл.=127-129°C.

Приклад 177

N-[(2-Метилфеніл)метил]-2,3-дигідро-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-(2S)-1H-індол-2-карбоксамід

Біла тверда речовина (вихід=85%).

Т. пл.=146-148°C.

Приклад 178

N-[(2-Метоксифеніл)метил]-2,3-дигідро-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-(2S)-1H-індол-2-карбоксамід

Біла тверда речовина (вихід=76%).

Т. пл.=153-155°C.

Приклад 179

N-[(2-Піридиніл)метил]-2,3-дигідро-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-(2S)-1H-індол-2-карбоксамід

Біла тверда речовина (вихід=65%).

Т. пл.=77-79°C.

Приклад 180

N-[(1-Фенілциклопропіл)метил]-2,3-дигідро-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-(2S)-1H-індол-2-карбоксамід

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання I, починаючи з кислоти, одержаної згідно з Прикладом одержання IV, і 1-фенілциклопропанметанаміну, очікувану сполуку одержали у вигляді бежевого масла (вихід=56%).

¹H ЯМР (ДМСО, 250 Мгц) δ: 8.08 (t, NH); 8.05-7.95 (m, 2H); 7.94 (d, 2H); 7.88 (d, 2H); 7.85-7.65 (m, 2H); 7.45 (d, 1H); 7.30-7.05 (m, 7H); 7.02 (td, 1H); 4.87 (dd, 1H); 3.53 (dd, 1H); 3.27 (dd, 1H); 3.08 (dd, 1H); 2.75 (dd, 1H); 1.00-0.60 (m, 4H).

Приклад 181

N-[(2-гідроксифеніл)метил]-2,3-дигідро-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-(2S)-1H-індол-2-карбоксамід

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 64, починаючи з кислоти, одержаної згідно з Прикладом одержання IV, і 2-гідроксибензиламіну, очікувану сполуку одержали у вигляді тонкої білої твердої речовини (вихід=99%).

¹H ЯМР (ДМСО, 300 Мгц) δ: 9.55 (s, OH); 8.54 (t, NH); 8.10-7.60 (m, 8H); 7.51 (d, 1H); 7.25 (t, 1H); 7.20-7.00 (m, 4H); 6.85-6.70 (m, 2H); 4.96 (dd, 1H); 4.40-4.15 (m, 2H); 3.15 (dd, 1H); 2.98 (dd, 1H).

Приклад 182

4-[2-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]феноксид]бутанової кислоти метиловий ефір

302 міліграм (0,55 ммоль) сполуки, одержаної згідно з Прикладом 181, і 5 мл ацетонітрилу змішують у реакційній пробірці для мікрохвильової печі й додають 105 міліграм (0,55 ммоль) карбонату цезію і 198 міліграм (1,1 ммоль) метилового ефіру 4-бромбутанової кислоти. Цю реакційну суміш нагрівають протягом 1 години при 110°C в мікрохвильовій печі, а потім ацетонітрil відгонять випаровуванням при зниженому тиску. Залишок розчиняють у воді й етилацетаті. Органічну фазу відокремлюють, висушують над сульфатом магнію й концентрують при зниженому тиску. Сирий продукт очищають хроматографією на силікагелі, використовуючи суміш ДХМ/етилацетат (99/1; об/об) як елюент, з отриманням продукту у вигляді білої піни (вихід=49%).

¹H ЯМР (ДМСО, 300 Мгц) δ: 8.50 (t, NH); 8.10-7.60 (m, 8H); 7.51 (d, 1H); 7.30-7.10 (m, 4H); 7.10-6.85 (m, 3H); 4.95 (dd, 1H); 4.40-4.15 (m, 2H); 4.2 (t, 2H); 3.60 (s, 3H); 3.18 (dd, 1H); 2.98 (dd, 1H); 2.52 (t, 2H); 2.10-1.90 (m, 2H).

Приклад 183

4-[2-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]феноксид]бутанової кислоти

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 22, починаючи з ефіру, одержаного згідно з Прикладом 182, очікувану сполуку одержали у вигляді напівпрозорого масла (вихід=93%).

¹H ЯМР (ДМСО, 300 Мгц) δ: 12.12 (широкий s, COOH); 8.51 (t, NH); 8.10-7.60 (m, 8H); 7.52 (d, 1H); 7.30-7.10 (m, 4H); 7.10-6.85 (m, 3H); 4.95 (dd, 1H); 4.40-4.15 (m, 2H); 4.02 (t, 2H); 3.17 (dd, 1H); 2.99 (dd, 1H); 2.43 (t, 2H); 2.10-1.90 (m, 2H).

Приклад 184

4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-Фтор-2'-метил[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензолецтової кислоти метиловий ефір

а) 2,3-Дигідро-1-[(4'-фтор-2'-метил[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-(2S)-1H-індол-2-карбоний хлорангідрид

Цей хлорангідрид одержали з відповідної кислоти (Приклад отримання CIV), слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання VI.

б) 4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-Фтор-2'-метил[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензолецтової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 98, починаючи з наведеного вище хлорангідриду й гідрохлориду метилового ефіру 4-(2-аміноетокси)бензолецтової кислоти, очікувану сполуку одержали у вигляді жовтої твердої речовини (вихід=25%).

Т. пл.=58-62°C.

Приклад 185

4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-Фтор-2'-метил[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензолецтова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 22, починаючи з ефіру, отриманого згідно з Прикладом 184, очікувану сполуку одержали у вигляді бежевої твердої речовини (вихід=89%).

Т. пл.=99-105°C.

Приклад 186

4-[[[[(2S)-1-[(4'-Фтор-2'-метил[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]бензолецтової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 184, починаючи з одного еквівалента гідрохлориду метилового ефіру 4-(амінометил)бензолецтової кислоти, очікувану сполуку одержали у вигляді жовтої твердої речовини (вихід=35%).

Т. пл.=71-75°C.

Приклад 187

4-[[[[(2S)-1-[(4'-Фтор-2'-метил[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]бензолецтова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 22, починаючи з ефіру, одержаного згідно з Прикладом 186, очікувану сполуку одержали у вигляді бежевої твердої речовини (вихід=86%).

Т. пл.=95-100°C.

Приклад 188

N-[2-[[[(2S)-1-[(4'-Фтор-2'-метил[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]феніл]-β-аланіну метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 186, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання XCV, очікувану сполуку одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=30%).

Т. пл.=78-80°C.

Приклад 189

N-[2-[[[(2S)-1-[(4'-Фтор-2'-метил[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]феніл]-β-аланін

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 22, починаючи з ефіру, одержаного згідно з Прикладом

дом 188, очікувану сполуку одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=94%).

Т. пл.=118-126°C.

Приклад 190

N-[2-[[[[(2S)-1-[(4'-Фтор-2'-хлор[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]феніл]-β-аланіну метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 21, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання XCV, і кислоти, одержаної згідно з Прикладом одержання CVII, очікувану сполуку одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=46%).

Т. пл.=70-73°C.

Приклад 191

N-[2-[[[[(2S)-1-[(4'-Фтор-2'-хлор[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]феніл]-β-аланін

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 22, починаючи з ефіру, одержаного згідно з Прикладом 190, очікувану сполуку одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=87%).

Т. пл.=105-111°C.

Приклад 192

N-[2-[[[[(2S)-1-[(4'-Фтор-2'-метокси[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]феніл]-β-аланіну метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 184, починаючи з кислоти, одержаної згідно з Прикладом одержання CXI, і сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання XCV, очікувану сполуку одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=28%).

Т. пл.=78-80°C.

Приклад 193

N-[2-[[[[(2S)-1-[(4'-Фтор-2'-метокси[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]феніл]-β-аланін

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 22, починаючи з ефіру, одержаного згідно з Прикладом 192, очікувану сполуку одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=49%).

Т. пл.=121-125°C.

Приклад 194

N-[2-[[[[(2S)-1-[(2',4'-Дифтор[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]феніл]-β-аланіну метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 192, починаючи з кислоти, одержаної згідно з Прикладом одержання CV, очікувану сполуку одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=51%).

Т. пл.=63-66°C.

Приклад 195

N-[2-[[[[(2S)-1-[(2',4'-Дифтор[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]феніл]-β-аланін

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 22, починаючи з ефіру, одержаного згідно з Прикладом 194, очікувану сполуку одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=87%).

Т. пл.=106-110°C.

Приклад 196

3-[[4-[[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]феніл]тіо]пропанової кислоти етиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 98, починаючи з аміну, отриманого згідно з Прикладом одержання LXXXIX, очікувану сполуку одержали у вигляді масла (вихід=30%).

¹H ЯМР (DMCO, 300 Мгц) δ: 8.78 (t, NH); 8.10-8.00 (m, 2H); 8.00-7.85 (m, 4H); 7.85-7.65 (m, 2H); 7.51 (d, 1H); 7.35-7.20 (m, 5H); 7.15 (d, 1H); 7.04 (t, 1H); 4.90 (dd, 1H); 4.32 (t, 2H); 4.05 (q, 2H); 3.30-3.05 (m, 3H); 2.95 (dd, 1H); 2.58 (t, 2H); 1.17 (t, 3H).

Приклад 197

3-[[4-[[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]феніл]тіо]пропанова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 22, починаючи з ефіру, одержаного згідно з Прикладом 196, очікувану сполуку одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=53%).

Т. пл.=77-81°C.

Приклад 198

3-[[2-[[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]феніл]тіо]пропанової кислоти етиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 21, починаючи з кислоти, одержаної згідно з Прикладом одержання IV, і сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання XCIII, очікувану сполуку одержали у вигляді масла (вихід=53%).

¹H ЯМР (CDCl₃, 300 Мгц) δ: 7.80-7.05 (m, 16H); 4.73 (dd, 1H); 4.75-4.50 (m, 2H); 4.14 (q, 2H); 3.32 (dd, 1H); 3.14 (t, 2H); 2.84 (dd, 1H); 2.60 (t, 2H); 1.25 (t, 3H).

Приклад 199

3-[[2-[[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]феніл]тіо]пропанова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 22, починаючи з ефіру, одержаного згідно з Прикладом 198, очікувану сполуку одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=51%).

Т. пл.=85-89°C.

Приклад 200

3,5-Диметил-4-[2-[[[[(2S)-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензойної кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 198, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання LXXI, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=51%).

Т. пл.=81-83°C.

Приклад 201

3,5-Диметил-4-[2-[[[[(2S)-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-

дигідро-1Н-індол-2-

іл]карбоніл]аміно]етокси]бензойної кислоти

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 22, починаючи з ефіру, одержаного згідно з Прикладом 200, очікувану сполуку одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=59%).

Т. пл.=120-126°C.

Приклад 202

3,5-Диметил-4-[2-[[[(2S)-1-[[4'-фтор[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензойної кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 200, починаючи з кислоти, одержаної згідно з Прикладом одержання LXXIII, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=68%).

Т. пл.=91°C.

Приклад 203

3,5-Диметил-4-[2-[[[(2S)-1-[[4'-фтор[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензойної кислоти

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 22, починаючи з ефіру, одержаного згідно з Прикладом 202, очікувану сполуку одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=59%).

Т. пл.=124-128°C.

Приклад 204

3-Хлор-4-[2-[[[(2S)-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензойної кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 172, починаючи з кислоти, одержаної згідно з Прикладом одержання IV, і сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання LXXIII, очікувану сполуку одержали у вигляді білого порошку (вихід=42%).

Т. пл.=84-88°C.

Приклад 205

3-Хлор-4-[2-[[[(2S)-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензойної кислоти

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 22, починаючи з ефіру, одержаного згідно з Прикладом 204, очікувану сполуку одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=46%).

Т. пл.=135-140°C.

Приклад 206

3-Хлор-4-[2-[[[(2S)-1-[[4'-фтор[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензойної кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 204, починаючи з кислоти, одержаної згідно з Прикладом одержання LXIII, очікувану сполуку одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=55%).

Т. пл.=84-90°C.

Приклад 207

3-Хлор-4-[2-[[[(2S)-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензойної кислоти

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 22, починаючи з ефіру, одержаного згідно з Прикладом 206, очікувану сполуку одержали у вигляді жовтої твердої речовини (вихід=56%).

Т. пл.=175-182°C.

Приклад 208

3-Фтор-4-[2-[[[(2S)-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензойної кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 204, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання LXXV, очікувану сполуку одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=50%).

Т. пл.=65-70°C.

Приклад 209

3-Фтор-4-[2-[[[(2S)-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензойної кислоти

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 22, починаючи з ефіру, одержаного згідно з Прикладом 208, очікувану сполуку одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=64%).

Т. пл.=96-104°C.

Приклад 210

3-Фтор-4-[2-[[[(2S)-1-[[4'-фтор[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензойної кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 206, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання LXXV, очікувану сполуку одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=56%).

Т. пл.=82-87°C.

Приклад 211

3-Фтор-4-[2-[[[(2S)-1-[[4'-фтор[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензойної кислоти

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 22, починаючи з ефіру, одержаного згідно з Прикладом 210, очікувану сполуку одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=56%).

Т. пл.=118°C.

Приклад 212

4-[2-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]-6-метилбензоцтової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 204, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання LXXVII, очікувану сполуку одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=49%).

Т. пл.=71-74°C.

Приклад 213

4-[2-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]-6-метилбензоцтова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 22, починаючи з ефіру, одержаного згідно з Прикладом 212, очікувану сполуку одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=93%).

Т. пл.=92-96°C.

Приклад 214

4-[2-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]-3-метоксибензоцтової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 98, починаючи з одного еквівалента сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання LXXIX, очікува-

ну сполуку одержали у вигляді білого порошку (вихід=40%).

Т. пл.=52-60°C.

Приклад 215

4-[2-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)][1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]-3-метоксибензоолоцтова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 22, починаючи з ефіру, одержаного згідно з Прикладом 214, очікувану сполуку одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=86%).

Т. пл.=89-98°C.

Приклад 216

N-[4-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)][1,1'-дифеніл]-4-іл]-сульфоніл]-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]феніл]гліцину метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 198, починаючи з гідрохлориду метилового ефіру N-[4-(амінометил)феніл]гліцину, очікувану сполуку одержали у вигляді білого порошку (вихід=32%).

Т. пл.=85°C.

Приклад 217

N-[4-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)][1,1'-дифеніл]-4-іл]-сульфоніл]-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]феніл]гліцин

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 22, починаючи з ефіру, одержаного згідно з Прикладом 216, очікувану сполуку одержали у вигляді жовтої твердої речовини (вихід=40%).

Т. пл.=139°C.

Приклад 218

2,6-Дифтор-4-[2-[[[(2S)-1-[[3'-(трифторметил)][1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензойної кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 198, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання LXXXI, очікувану сполуку одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=65%).

Т. пл.=68-71°C.

Приклад 219

2,6-Дифтор-4-[2-[[[(2S)-1-[[4'-фтор[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензойної кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 218, починаючи з кислоти, одержаної згідно з Прикладом одержання LXIII, очікувану сполуку одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=55%).

Т. пл.=83°C.

Приклад 220

4-[2-[[[(2S)-1-[[3'-(Трифторметил)][1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]-3-(трифторметил)бензойної кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 198, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання LXXXIII, очікувану сполуку одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=74%).

Т. пл.=92-98°C.

Приклад 221

4-[2-[[[(2S)-1-[[3'-(Трифторметил)][1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]-3-(трифторметил)бензойна кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 22, починаючи з ефіру, одержаного згідно з Прикладом 220, очікувану сполуку одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=51%).

Т. пл.=111-116°C.

Приклад 222

4-[2-[[[(2S)-1-[[4'-Фтор[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]-3-(трифторметил)бензойної кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 220, починаючи з кислоти, одержаної згідно з Прикладом одержання LXIII, очікувану сполуку одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=69%).

Т. пл.=90-95°C.

Приклад 223

4-[2-[[[(2S)-1-[[4'-Фтор[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]-3-(трифторметил)бензойна кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 22, починаючи з ефіру, одержаного згідно з Прикладом 222, очікувану сполуку одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=85%).

Т. пл.=139-142°C.

Приклад 224

4-[2-[[[(2S)-1-[[3'-(Трифторметил)][1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]-2-(трифторметил)бензойної кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 198, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання LXXXV, очікувану сполуку одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=48%).

Т. пл.=75-79°C.

Приклад 225

4-[2-[[[(2S)-1-[[4'-Фтор[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]-2-(трифторметил)бензойної кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 224, починаючи з кислоти, одержаної згідно з Прикладом одержання LXIII, очікувану сполуку одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=83%).

Т. пл.=62-70°C.

Приклад 226

3-Метил-4-[2-[[[(2S)-1-[[3'-(трифторметил)][1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензойної кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 198, починаючи зі сполуки, отриманої згідно з Прикладом одержання LXXXVII, очікувану сполуку одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=21%).

Т. пл.=68-74°C.

Приклад 227

3-Метил-4-[2-[[[(2S)-1-[[3'-(трифторметил)][1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензойної кислоти

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 22, починаючи з ефіру, одержаного згідно з Прикладом

дом 226, очікувану сполуку одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=83%).

Т. пл.=102-108°C.

Приклад 228

4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-фтор[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]-3-метилбензойної кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 226, починаючи з кислоти, одержаної згідно з Прикладом одержання LXIII, очікувану сполуку одержали у вигляді рожевої твердої речовини (вихід=61%).

Т. пл.=81-85°C.

Приклад 229

4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-фтор[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]-3-метилбензойної кислоти

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 22, починаючи з ефіру, одержаного згідно з Прикладом 226, очікувану сполуку одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=48%).

Т. пл.=112-118°C.

Приклад 230

2-Фтор-4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-фтор[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензойної кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 228, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання LXIX, очікувану сполуку одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=58%).

Т. пл.=77-81°C.

Приклад 231

2-Фтор-4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-фтор[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензойної кислоти

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 22, починаючи з ефіру, одержаного згідно з Прикладом 230, очікувану сполуку одержали у вигляді бежевої твердої речовини (вихід=52%).

Т. пл.=109-113°C.

Приклад 232

2-Фтор-4-[2-[[[(2S)-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензойної кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 198, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання LXIX, очікувану сполуку одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=22%).

Т. пл.=63-70°C.

Приклад 233

2-Фтор-1-[2-[[[(2S)-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензойної кислоти

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 22, починаючи з ефіру, одержаного згідно з Прикладом 232, очікувану сполуку одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=90%).

Т. пл.=97-105°C.

Приклад 234

2,3-Дигідро-N-[2-(5-метил-2-нітрофенокси)етил]-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-(2S)-1H-індол-2-карбоксамід

Готують розчин 480 міліграм (1,07 ммоль) кислоти, одержаної згідно з Прикладом одержання IV, у 10 мл дихлорметану, а потім додають 226 міліграм (1,18 ммоль) EDCI і 30 міліграм (0,22 ммоль) HOAT. Після перемішування протягом 10 хвилин при кімнатній температурі додають 250 міліграм (1,07 ммоль) сполуки, отриманої згідно з Прикладом одержання XCVII, і 0,315 мл (2,25 ммоль) триетиламіну. Потім цю реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 20 годин. Потім цю суміш обробляють додаванням дихлорметану, й органічну фазу промивають водою, потім висушують над сульфатом магнію, а потім концентрують при зниженому тиску. Потім одержаний сирий продукт очищають хроматографією на силікагелі, використовуючи суміш дихлорметан/етилацетат (99/1; об/об) як елюент, з отриманням очікуваного продукту у вигляді бежевої піни (вихід=42%).

¹H ЯМР (DMSO, 250 Мгц) δ: 8.37 (t, NH); 8.10-7.60 (m, 9H); 7.49 (d, 1H); 7.30-6.85 (m, 5H); 4.86 (dd, 1H); 4.30-4.10 (m, 2H); 3.70-3.40 (m, 2H); 3.12 (dd, 1H); 2.94 (dd, 1H); 2.37 (s, 3H).

Приклад 235

2,3-Дигідро-N-[2-(2-аміно-5-метилфенокси)етил]-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-(2S)-1H-індол-2-карбоксамід

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 61, починаючи з нітропохідної, одержаної згідно з Прикладом 234, очікувану сполуку одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=86%).

¹H ЯМР (DMSO, 250 Мгц) δ: 8.46 (t, NH); 8.10-7.60 (m, 8H); 7.49 (d, 1H); 7.24 (td, 1H); 7.13 (d, 1H); 7.02 (td, 1H); 6.70-6.40 (m, 3H); 4.86 (dd, 1H); 4.57 (broad s NH₂); 3.95 (t, 2H); 3.70-3.40 (m, 2H); 3.18 (dd, 1H); 2.96 (dd, 1H); 2.14 (s, 3H).

Приклад 236

2,3-Дигідро-N-[2-(5-фтор-2-нітрофенокси)етил]-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-(2S)-1H-індол-2-карбоксамід

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 234, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання 1С, очікувану сполуку одержали у вигляді яскраво-жовтої піни (вихід=54%).

¹H ЯМР (DMSO, 250 Мгц) δ: 8.37 (t, NH); 8.10-7.60 (m, 9H); 7.49 (d, 1H); 7.37 (dd, 1H); 7.24 (td, 1H); 7.20-6.90 (m, 3H); 4.85 (dd, 1H); 4.30-4.10 (m, 2H); 3.70-3.40 (m, 2H); 3.15 (dd, 1H); 2.94 (dd, 1H).

Приклад 237

2,3-Дигідро-N-[2-(2-аміно-5-фторфенокси)етил]-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-(2S)-1H-індол-2-карбоксамід

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 235, починаючи з нітропохідної, одержаної згідно з Прикладом 236, очікувану сполуку одержали у вигляді блідо-рожевої піни (вихід=90%).

¹H ЯМР (DMSO, 250 Мгц) δ: 8.49 (t, NH); 8.10-7.65 (m, 8H); 7.49 (d, 1H); 7.24 (td, 1H); 7.12 (d, 1H); 7.02 (td, 1H); 6.73 (dd, 1H); 6.65-6.40 (m, 2H); 4.85 (dd, 1H); 4.72 (широкий s NH₂); 3.98 (t, 2H); 3.70-3.40 (m, 2H); 3.18 (dd, 1H); 2.96 (dd, 1H).

Приклад 238

2,3-Дигідро-N-[2-(2-нітрофенокси)етил]-1-[[3'-(трифторметил)][1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-(2S)-1Н-індол-2-карбоксамід

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 234, починаючи з 2-(2-нітрофенокси) етанаміну, очікувану сполуку одержали у вигляді жовтої піни (вихід=51%).

¹Н ЯМР (ДМСО, 300 Мгц) δ: 8.39 (t, NH); 8.10-7.65 (m, 9H); 7.63 (td, 1H); 7.49 (d, 1H); 7.39 (d, 1H); 7.25 (td, 1H); 7.20-7.10 (m, 2H); 7.02 (td, 1H); 4.86 (dd, 1H); 4.30-4.15 (m, 2H); 3.65-3.40 (m, 2H); 3.15 (dd, 1H); 2.94 (dd, 1H).

Приклад 239

2,3-Дигідро-N-[2-(2-амінофенокси)етил]-1-[[3'-(трифторметил)][1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-(2S)-1Н-індол-2-карбоксамід

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 235, починаючи з нітропохідної, одержаної згідно з Прикладом 238, очікувану сполуку одержали у вигляді білої піни (вихід=59%).

¹Н ЯМР (ДМСО, 250 Мгц) δ: 8.48 (t, NH); 8.10-7.65 (m, 8H); 7.49 (d, 1H); 7.23 (td, 1H); 7.12 (d, 1H); 7.02 (td, 1H); 6.78 (dd, 1H); 6.75-6.60 (m, 2H); 6.55-6.40 (m, 1H); 4.86 (dd, 1H); 4.76 (широкий s NH₂); 3.96 (t, 2H); 3.65-3.40 (m, 2H); 3.18 (dd, 1H); 2.96 (dd, 1H).

Приклад 240

3-[[3-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)][1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]феніл]тіо]пропанової кислоти етиловий ефір

Готують розчин 129 міліграм (0,29 ммоль) кислоти, одержаної згідно з Прикладом одержання IV, у 3 мл дихлорметану, а потім додають 61 міліграм (0,32ммоль) EDCI і 44 міліграм (0,32 ммоль) HOAT. Після перемішування протягом 10 хвилин при кімнатній температурі додають 69 міліграм (0,29 ммоль) гідрохлориду етилового ефіру 3-[[3-(амінометил)феніл]тіо]пропанової кислоти (Приклад одержання CIII). Потім цю реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 6 годин. Потім цю суміш обробляють додаванням дихлорметану, й органічну фазу промивають водою, а потім висушують над сульфатом магнію й концентрують при зниженому тиску. Потім одержаний сирий продукт очищають хроматографією на силікагелі, використовуючи суміш дихлорметан/етилацетат (98/2; об/об) як елюент, з отриманням очікуваного продукту у вигляді напівпрозорого масла (вихід=49%).

¹Н ЯМР (ДМСО, 300 Мгц) δ: 8.79 (t, NH); 8.10-7.65 (m, 8H); 7.51 (d, 1H); 7.35-7.00 (m, 7H); 4.91 (dd, 1H); 4.34 (d, 2H); 4.05 (q, 2H); 3.30-3.10 (m, 3H); 2.97 (dd, 1H); 2.60 (t, 2H); 1.16 (t, 3H).

Приклад 241

3-[[3-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)][1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]феніл]тіо]пропанова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 22, починаючи з ефіру, одержаного згідно з Прикладом 240, очікувану сполуку одержали у вигляді напівпрозорого масла (вихід=22%).

¹Н ЯМР (ДМСО, 250 Мгц) δ: 12.30 (широкий s, COOH); 8.79 (t, NH); 8.10-7.65 (m, 8H); 7.51 (d, 1H); 7.35-7.00 (m, 7H); 4.90 (dd, 1H); 4.34 (dd, 2H); 3.30-3.05 (m, 3H); 2.97 (dd, 1H); 2.60-2.40 (m, 2H).

Приклад 242

3-[[[(2S)-1-[(2'-Хлор-4'-фтор[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]-4,4,4-трифторбутанової кислоти етиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 21, починаючи з кислоти, одержаної згідно з Прикладом одержання CVII, і етилового ефіру 3-аміно-4,4,4-трифторбутанової кислоти, очікувану сполуку одержали у вигляді білого порошку (вихід=55%).

Т. пл.=57-60°C.

Приклад 243

N-[(3-Аміно-4-піридиніл)метил]-2,3-дигідро-1-[[3'-(трифторметил)][1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-(2S)-1Н-індол-2-карбоксамід

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 234 (з 3 еквівалентами триетиламіну), починаючи з дигідрохлориду 3-аміно-4-піридинметанаміну, очікувану сполуку одержали у вигляді білого порошку (вихід=85%).

Т. пл.=105-108°C.

Приклад 244

4-[3-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)][1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]пропіл]бензоолоцтової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 234, починаючи з гідрохлориду метилового ефіру 4-(3-амінопропіл)бензоолоцтової кислоти, очікувану сполуку одержали у вигляді білого масла (вихід=98%).

¹Н ЯМР (ДМСО, 300 Мгц) δ: 8.25 (t, NH); 8.10-7.65 (m, 8H); 7.49 (d, 1H); 7.24 (t, 1H); 7.20-7.10 (m, 5H); 7.02 (td, 1H); 4.81 (dd, 1H); 3.62 (s, 2H); 3.60 (s, 3H); 3.25-3.05 (m, 3H); 2.94 (dd, 1H); 2.57 (t, 2H); 1.80-1.60 (m, 2H).

Приклад 245

4-[3-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)][1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]пропіл]бензоолоцтова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 5, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом 244, очікувану сполуку одержали у вигляді білої піни (вихід=99%).

¹Н ЯМР (ДМСО, 300 Мгц) δ: 8.25 (t, NH); 8.10-7.65 (m, 8H); 7.49 (d, 1H); 7.24 (t, 1H); 7.20-7.10 (m, 5H); 7.02 (td, 1H); 4.81 (dd, 1H); 3.50 (s, 2H); 3.25-3.05 (m, 3H); 2.94 (dd, 1H); 2.57 (t, 2H); 1.80-1.60 (m, 2H).

Приклад 246

1-[[2',4'-Дифтор[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-N-[(2-нітрофеніл)метил]-(2S)-1Н-індол-2-карбоксамід

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання XXXV, починаючи з кислоти, одержаної згідно з Прикладом одержання CV, одержали хлорангідрид, який піддають взаємодії з (2-нітрофеніл)метанаміном згідно з методикою, описаною для Прикладу 98, з отриманням очікуваного продукту у вигляді білої твердої речовини (вихід=64%).

Т. пл.=99-102°C.

Приклад 247

N-[(2-Амінофеніл)метил]-1-[[2',4'-дифтор[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-(2S)-1H-індол-2-карбоксамід

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання XCIII (але без додавання хлориду водню), починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом 246, очікувану сполуку одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=49%).

Т. пл.=93-96°C.

Приклад 248

2,3-Дигідро-1-[[4'-фтор-2'-метил[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-N-[(2-нітрофеніл)метил]-(2S)-1H-індол-2-карбоксамід

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 246, починаючи з кислоти, одержаної згідно з Прикладом одержання CIV, очікуваний продукт одержали у вигляді оранжевої твердої речовини (вихід=87%).

Т. пл.=64-66°C.

Приклад 249

N-[(2-Амінофеніл)метил]-2,3-дигідро-1-[[4'-фтор-2'-метил[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-(2S)-1H-індол-2-карбоксамід

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 247, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом 248, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=58%).

Т. пл.=92-96°C.

Приклад 250

4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-Фтор-2'-метокси[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензоцетової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 192, починаючи з гідрохлориду метилового ефіру 4-(2-аміноетокси)бензоцетової кислоти, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=64%).

Т. пл.=70-75°C.

Приклад 251

4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-Фтор-2'-метокси[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензоцетова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 22, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом 250, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=82%).

Т. пл.=102-110°C.

Приклад 252

4-[[[(2S)-1-[(4'-Фтор-2'-метокси[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]бензоцетової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 192, починаючи з гідрохлориду метилового ефіру 4-(амінометил)бензоцетової кислоти, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=62%).

Т. пл.=77-79°C.

Приклад 253

4-[[[(2S)-1-[(4'-Фтор-2'-метокси[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]бензоцетова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 22, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикла-

дом 252, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=95%).

Т. пл.=106-111°C.

Приклад 254

N-[(2-Амінофеніл)метил]-1-[[4'-фтор-2'-метокси[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-(2S)-1H-індол-2-карбоксамід

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 240, починаючи з кислоти, одержаної згідно з Прикладом одержання CXI, і (2-амінофеніл)метанаміну, очікуваний продукт одержали у вигляді білої піни (вихід=64%).

Т. пл.=92-97°C.

Приклад 255

4-[[[(2S)-1-[(2',4'-Дифтор[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]бензоцетової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 186, починаючи з кислоти, одержаної згідно з Прикладом одержання CV, очікувану сполуку одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=59%).

Т. пл.=68-72°C.

Приклад 256

4-[[[(2S)-1-[(2',4'-Дифтор[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]бензоцетова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 22, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом 255, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=81%).

Т. пл.=117-121°C.

Приклад 257

4-[2-[[[(2S)-1-[(2',4'-Дифтор[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензоцетової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 250, починаючи з хлорангідриду, одержаного згідно з Прикладом одержання CV, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=49%).

Т. пл.=60-64°C.

Приклад 258

4-[2-[[[(2S)-1-[(2',4'-Дифтор[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензоцетова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 22, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом 257, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=82%).

Т. пл.=92-99°C.

Приклад 259

4-[[[(2S)-1-[(3'-Метил[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]бензоцетової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 186, починаючи з хлорангідриду, одержаного згідно з Прикладом одержання CVI, очікувану сполуку одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=62%).

Т. пл.=66-68°C.

Приклад 260

4-[[[(2S)-1-[(3'-Метил[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]бензолецтова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 22, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом 259, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=98%).

Т. пл.=118-120°C.

Приклад 261

4-[2-[[[(2S)-1-[(2'-Хлор-4'-фтор[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензолецтрової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 184, починаючи з кислоти, одержаної згідно з Прикладом одержання CVII, очікувану сполуку одержали у вигляді рожевої твердої речовини (вихід=57%).

Т. пл.=68°C.

Приклад 262

4-[2-[[[(2S)-1-[(2'-Хлор-4'-фтор[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензолецтова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 22, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом 261, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=92%).

Т. пл.=90°C.

Приклад 263

4-[[[(2S)-1-[(2'-Хлор-4'-фтор[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]бензолецтрової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 186, починаючи з кислоти, одержаної згідно з Прикладом одержання CVII, очікувану сполуку одержали у вигляді бежевої твердої речовини (вихід=62%).

Т. пл.=70°C.

Приклад 264

4-[[[(2S)-1-[(2'-Хлор-4'-фтор[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]бензолецтова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 22, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом 263, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=85%).

Т. пл.=119°C.

Приклад 265

N-[(2-Амінофеніл)метил]-1-[(2'-хлор-4'-фтор[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-(2S)-1H-індол-2-карбоксамід

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 254, починаючи з кислоти, одержаної згідно з Прикладом одержання CVII, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=53%).

Т. пл.=85-90°C.

Приклад 266

4-[[[(2S)-1-[(3'-Хлор[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]бензолецтрової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 186, починаючи з кислоти, одержаної згідно з Прикладом одержання CVIII, очікувану сполуку одержали у вигляді білуватої твердої речовини (вихід=64%).

Т. пл.=70°C.

Приклад 267

4-[[[(2S)-1-[(3'-Хлор[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]бензолецтова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 22, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом 266, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=85%).

Т. пл.=120°C.

Приклад 268

4-[[[(2S)-1-[(3'-Етил[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]бензолецтрової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 186, починаючи з кислоти, одержаної згідно з Прикладом одержання CIX, очікувану сполуку одержали у вигляді бежевого порошку (вихід=60%).

Т. пл.=70-75°C.

Приклад 269

4-[[[(2S)-1-[(3'-Етил[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]бензолецтова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 22, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом 268, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=74%).

Т. пл.=98°C.

Приклад 270

4-[2-[[[(2S)-1-[[4'-Фтор-2'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензолецтрової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 1, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання CX, і 1-бром-4-фтор-2-(трифторметил)бензолу, очікуваний продукт одержали у вигляді безбарвного масла (вихід=44%).

¹H ЯМР (ДМСО, 300 Мгц) δ: 8.41 (t, NH); 7.90-7.70 (m, 3H); 7.60 (td, 1H); 7.55-7.40 (m, 4H); 7.30-7.10 (m, 4H); 7.03 (t, 1H); 6.88 (d, 2H); 4.88 (dd, 1H); 4.10-3.95 (m, 2H); 3.60 (s, 2H); 3.59 (s, 3H); 3.60-3.30 (m, 2H); 3.03 (dd, 1H); 2.93 (dd, 1H).

Приклад 271

4-[2-[[[(2S)-1-[[4'-Фтор-2'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензолецтова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 5, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом 270, очікуваний продукт одержали у вигляді білої піни (вихід=99%).

¹H ЯМР (ДМСО, 300 Мгц) δ: 8.41 (t, NH); 7.90-7.70 (m, 3H); 7.60 (td, 1H); 7.55-7.40 (m, 4H); 7.23 (td, 1H); 7.20-7.10 (m, 3H); 7.03 (td, 1H); 6.86 (dd, 2H); 4.88 (dd, 1H); 4.10-3.95 (m, 2H); 3.45 (s, 2H); 3.60-3.30 (m, 2H); 3.03 (dd, 1H); 2.93 (dd, 1H).

Приклад 272

4-[2-[[[(2S)-1-[(2'-Ціано-4'-фтор[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензолецтрової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 270, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання CX, і 2-бром-5-фторбензонітрилу, очікуваний продукт одержали у вигляді безбарвного масла (вихід=73%).

¹H ЯМР (ДМСО, 300 МГц) δ: 8.44 (t, NH); 8.10-7.85 (m, 3H); 7.80-7.65 (m, 4H); 7.48 (d, 1H); 7.24 (t, 1H); 7.20-7.10 (m, 3H); 7.03 (t, 1H); 6.89 (d, 2H); 4.90 (dd, 1H); 4.02 (t, 2H); 3.60 (s, 2H); 3.59 (s, 3H); 3.60-3.30 (m, 2H); 3.14 (dd, 1H); 2.94 (dd, 1H).

Приклад 273

4-[2-[[[(2S)-1-[(2'-Ціано-4'-фтор[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензоцетова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 5, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом 272, очікуваний продукт одержали у вигляді білої піни (вихід=99%).

¹H ЯМР (ДМСО, 300 МГц) δ: 12.24 (широкий s, COOH); 8.44 (t, NH); 8.05-7.9 (m, 3H); 7.80-7.65 (m, 4H); 7.48 (d, 1H); 7.24 (td, 1H); 7.20-7.10 (m, 3H); 7.02 (t, 1H); 6.89 (d, 2H); 4.91 (dd, 1H); 4.10-3.90 (m, 2H); 3.48 (s, 2H); 3.60-3.30 (m, 2H); 3.14 (dd, 1H); 2.94 (dd, 1H).

Приклад 274

4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-Хлор[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензоцетової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 1, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання VIIa, і 4-хлорфенілборонової кислоти, очікуваний продукт одержали у вигляді коричневого масла (вихід=96%).

¹H ЯМР (ДМСО, 300 МГц) δ: 8.41 (t, NH); 7.87 (d, 2H); 7.85 (d, 2H); 7.74 (dd, 2H); 7.60-7.40 (m, 3H); 7.30-7.10 (m, 4H); 7.02 (td, 1H); 6.89 (d, 2H); 4.87 (dd, 1H); 4.10-3.95 (m, 2H); 3.60 (s, 2H); 3.59 (s, 3H); 3.60-3.40 (m, 2H); 3.15 (dd, 1H); 2.94 (dd, 1H).

Приклад 275

4-[2-[[[(2S)-1-[(2'-Хлор-5'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензоцетової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 274, починаючи з 2-хлор-5-(трифторметил)фенілборонової кислоти, очікуваний продукт одержали у вигляді бежевої піни (вихід=51%).

¹H ЯМР (ДМСО, 300 МГц) δ: 8.44 (t, NH); 7.90 (d, 2H); 7.90-7.80 (m, 3H); 7.67 (d, 2H); 7.47 (d, 1H); 7.23 (td, 1H); 7.20-7.10 (m, 3H); 7.03 (td, 1H); 6.89 (dd, 2H); 4.89 (dd, 1H); 4.02 (t, 2H); 3.60 (s, 2H); 3.59 (s, 3H); 3.60-3.40 (m, 2H); 3.16 (dd, 1H); 2.94 (dd, 1H).

Приклад 276

4-[2-[[[(2S)-1-[(2'-Фтор-5'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензоцетової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 274, починаючи з 2-фтор-5-(трифторметил)фенілборонової кислоти, очікуваний продукт одержали у вигляді рожевого порошку (вихід=89%).

Т. пл.=52-55°C.

Приклад 277

4-[2-[[[(2S)-1-[(2'-Фтор-5'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензоцетова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 5, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом 276, очікуваний продукт одержали у вигляді білого порошку (вихід=94%).

Т. пл.=81-84°C.

Приклад 278

4-[2-[[[(2S)-1-[(2'-Фтор-5'-метил[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-3-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензоцетової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 274, починаючи з 2-фтор-5-метилфенілборонової кислоти, очікуваний продукт одержали у вигляді рожевого порошку (вихід=90%).

Т. пл.=55-58°C.

Приклад 279

4-[2-[[[(2S)-1-[(2'-Фтор-5'-метил[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензоцетова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 22, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом 278, очікуваний продукт одержали у вигляді бежевого порошку (вихід=95%).

Т. пл.=82-85°C.

Приклад 280

4-[2-[[[(2S)-1-[(2'-Метокси-5'-метил[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензоцетової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 274, починаючи з 2-метокси-5-метилфенілборонової кислоти, очікуваний продукт одержали у вигляді рожевого порошку (вихід=91%).

Т. пл.=57-60°C.

Приклад 281

4-[2-[[[(2S)-1-[(2'-Метокси-5'-метил[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензоцетова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 22, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом 280, очікуваний продукт одержали у вигляді жовтого порошку (вихід=96%).

Т. пл.=85-88°C.

Приклад 282

4-[2-[[[(2S)-1-[(2',5'-Диметил[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензоцетової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 274, починаючи з 2,5-диметилфеніл-боронової кислоти, очікуваний продукт одержали у вигляді рожевого порошку (вихід=91%).

Т. пл.=56-59°C.

Приклад 283

4-[2-[[[(2S)-1-[(2',5'-Диметил[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензоцетова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 22, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом 282, очікуваний продукт одержали у вигляді бежевого порошку (вихід=96%).

Т. пл.=81-84°C.

Приклад 284

4-[2-[[[(2S)-1-[(2'-Метокси-5'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-

іл]карбоніл]аміно]етокси]бензоцетової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 274, починаючи з 2-метокси-5-(трифторметил)фенілборонової кислоти, очікуваний продукт одержали у вигляді рожевого порошку (вихід=85%).

Т. пл.=61-64°C.

Приклад 285

4-[2-[[[(2S)-1-[(2'-Метокси-5'-(трифторметил)][1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензоцетова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 22, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом 284, очікуваний продукт одержали у вигляді білого порошку (вихід=99%).

Т. пл.=85-88°C.

Приклад 286

4-[2-[[[(2S)-1-[(2'-Метил-5'-(трифторметил)][1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензоцетової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 274, починаючи з 2-метил-5-(трифторметил)фенілборонової кислоти, очікуваний продукт одержали у вигляді рожевого порошку (вихід=80%).

Т. пл.=46-49°C.

Приклад 287

4-[2-[[[(2S)-1-[(2'-Метил-5'-(трифторметил)][1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензоцетова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 22, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом 286, очікуваний продукт одержали у вигляді білого порошку (вихід=95%).

Т. пл.=80-84°C.

Приклад 288

4-[2-[[[(2S)-1-[(2'-Хлор-5'-метил[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензоцетової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 274, починаючи з 2-хлор-5-метилфенілборонової кислоти, очікуваний продукт одержали у вигляді рожевого порошку (вихід=69%).

Т. пл.=50-53°C.

Приклад 289

4-[2-[[[(2S)-1-[(2'-Хлор-5'-метил[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензоцетова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 22, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом 288, очікуваний продукт одержали у вигляді білого порошку (вихід=96%).

Т. пл.=77-81°C.

Приклад 290

4-[2-[[[(2S)-1-[(2',5'-Дихлор[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензоцетової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 274, починаючи з 2,5-дихлорфенілборонової кислоти, очікуваний продукт одержали у вигляді жовтого порошку (вихід=82%).

Т. пл.=61-65°C.

Приклад 291

4-[2-[[[(2S)-1-[(2',6'-Дихлор[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензоцетова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 22, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом 290, очікуваний продукт одержали у вигляді жовтого порошку (вихід=82%).

Т. пл.=80-86°C.

Приклад 292

4-[2-[[[(2S)-1-[(2'-Хлор-5'-фтор[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензоцетової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 272, починаючи з 1-бром-2-хлор-5-фторбензолу, очікуваний продукт одержали у вигляді білого порошку (вихід=60%).

Т. пл.=52-56°C.

Приклад 293

4-[2-[[[(2S)-1-[(2'-Хлор-5'-фтор[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензоцетова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 22, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом 292, очікуваний продукт одержали у вигляді білого порошку (вихід=97%).

Т. пл.=78-84°C.

Приклад 294

4-[2-[[[(2S)-1-[(2'-Хлор-5'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензойної кислоти 1,1-диметилетиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 21, починаючи з 1-[[2'-хлор-5'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-(2S)-індол-2-карбонової кислоти (Приклад одержання CXII) і трет-бутилового ефіру 4-(2-аміноетокси]бензойної кислоти, очікуваний продукт одержали у вигляді білого порошку (вихід=87%).

Т. пл.=75-80°C.

Приклад 295

4-[2-[[[(2S)-1-[(2'-Хлор-5'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензойної кислоти

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 25, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом 294, очікуваний продукт одержали у вигляді білого порошку (вихід=87%).

Т. пл.=117-121°C.

Приклад 296

4-[2-[[[(2S)-1-[(2'-Хлор-5'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етил]аміно]бензойної кислоти 1,1-диметилетиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 21 (замінюючи НОАТ на НОВТ), починаючи з кислоти, одержаної згідно з Прикладом одержання CXII, і трет-бутилового ефіру 4-[(2-аміноетил]аміно]бензойної кислоти, очікуваний продукт одержали у вигляді жовтого масла (вихід=59%).

¹H ЯМР (ДМСО, 300 МГц) δ: 8.40 (t, NH); 7.90 (d, 2H); 7.85-7.75 (m, 2H); 7.75-7.60 (m, 4H); 7.51 (d, 1H); 7.25 (t, 1H); 7.15-7.05 (m, 2H); 7.02 (t, 1H); 6.60

(d, 2H); 4.93 (dd, 1H); 3.50-3.00 (m, 5H); 2.96 (dd, 1H); 1.49 (s, 9H).

Приклад 297

4-[[2-[[[(2S)-1-[[2'-Хлор-5'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етил]аміно]бензойної кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 296, починаючи з кислоти, одержаної згідно з Прикладом одержання CXII, і метилового ефіру 4-[(2-аміноетил)аміно]бензойної кислоти (одержаної шляхом взаємодії метилового ефіру 4-амінобензойної кислоти з 2-брометиламіном при 120°C), очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=53%).

Т. пл.=96-98°C.

Приклад 298

4-[[2-[[[(2S)-1-[[2'-Хлор-5'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етил]аміно]бензойної кислоти

Готують розчин 220 міліграм (0,31 ммоль) ефіру, одержаного згідно з Прикладом 296, в 5 мл етилацетату. Додають 1,5 мл 4 М розчину хлориду водню в діоксані при 0°C. Реакційну суміш перемішують протягом 16 годин при кімнатній температурі. Потім цю суміш концентрують при зниженому тиску, й одержаний сирий продукт очищають хроматографією на силікагелі, використовуючи суміш дихлорметан/метанол (98/2; об/об) як елюент, з отриманням очікуваного продукту у вигляді білої піни (вихід=23%).

Т. пл.=130°C.

Приклад 299

4-[[2-[[[(2S)-1-[[2'-Хлор-5'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етил]аміно]бензоїлової кислоти етиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 296, починаючи з етилового ефіру 4-[(2-аміноетил)аміно]бензоїлової кислоти, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=72%).

Т. пл.=55-63°C.

Приклад 300

4-[[2-[[[(2S)-1-[[2'-Хлор-5'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етил]аміно]бензоїлової кислоти

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 22, починаючи з ефіру, одержаного згідно з Прикладом 299, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=41%).

Т. пл.=110-118°C.

Приклад 301

4-[[2-[[[(2S)-1-[[2'-Хлор-5'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]-3-метоксибензоїлової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 296, починаючи з ефіру, одержаного згідно з Прикладом одержання LXXIX, очікуваний продукт одержали у вигляді тонкої білої твердої речовини (вихід=62%).

Т. пл.=51-58°C.

Приклад 302

4-[[2-[[[(2S)-1-[[2'-Хлор-5'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]-3-метоксибензоїлової кислоти

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 22, починаючи з ефіру, одержаного згідно з Прикладом 301, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=96%).

Т. пл.=74-76°C.

Приклад одержання CXIII

1-[4-[2-

[[[Фенілметокси]карбоніл]аміно]етокси]феніл]циклопропанкарбонової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання LXVIII, починаючи з метилового ефіру 1-(4-гідроксифеніл)циклопропанкарбонової кислоти, очікуваний продукт одержали у вигляді жовтого масла (вихід=58%).

¹H ЯМР (CDCl₃, 300 Мгц) δ: 7.40-7.30 (m, 7H); 6.82 (d, 2H); 5.22 (широкий s, 1H); 5.22 (s, 2H); 4.03 (t, 2H); 3.65-3.55 (m, 5H); 1.65-1.55 (m, 2H); 1.20-1.10 (m, 2H).

Приклад одержання CXIV

1-[4-(2-

Аміноетокси]феніл]циклопропанкарбонової кислоти метиловий ефір (гідрохлорид)

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання LXXI, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання CXIII, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=96%).

Т. пл.=119-122°C.

Приклад 303

1-[4-[2-[[[(2S)-1-[[2'-Хлор-5'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]феніл]циклопропанкарбонової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 296, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання CXIV, очікуваний продукт одержали у вигляді тонкої білої твердої речовини (вихід=78%).

Т. пл.=64-72°C.

Приклад 304

1-[4-[2-[[[(2S)-1-[[2'-Хлор-5'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]феніл]циклопропанкарбонової кислоти

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 22, починаючи з ефіру, одержаного згідно з Прикладом 303, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=22%).

Т. пл.=111°C.

Приклад 305

4-[[2-[[[(2S)-1-[[2'-Хлор-5'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]-2-фторбензойної кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 296, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання LXIX, очікуваний продукт одержали у вигляді тонкої білої твердої речовини (вихід=38%).

Т. пл.=84-85°C.

Приклад 306

4-[2-[[[(2S)-1-[[2'-Хлор-5'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]-2-метоксибензойна кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 22, починаючи з ефіру, одержаного згідно з Прикладом 305, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=72%).

Т. пл.=98-104°C.

Приклад 307

4-[2-[[[(2S)-1-[[2'-Хлор-5'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]-2-

(трифторметил)бензойної кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 296, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання LXXXV, очікуваний продукт одержали у вигляді тонкої білої твердої речовини (вихід=71%).

Т. пл.=79°C.

Приклад 308

4-[2-[[[(2S)-1-[[2'-Хлор-5'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]-2-

(трифторметил)бензойна кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 22, починаючи з ефіру, одержаного згідно з Прикладом 307, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=20%).

Т. пл.=102-109°C.

Приклад 309

4-[2-[[[(2S)-1-[[2'-Хлор-5'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]-2,6-дифторбензойної кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 296, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання LXXXI, очікуваний продукт одержали у вигляді тонкої білої твердої речовини (вихід=61%).

Т. пл.=78°C.

Приклад 310

4-[2-[[[(2S)-1-[[2'-Хлор-5'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]-2,6-дифторбензойна кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 22, починаючи з ефіру, одержаного згідно з Прикладом 309, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=56%).

Т. пл.=103-114°C.

Приклад 311

4-[[[1-[(2',4'-Дифтор[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]бензойної кислоти

Хлорангідрид, одержаний згідно з Прикладом одержання CV, обробляють способом, описаним для Прикладу одержання VI, і піддають взаємодії з 4-(амінометил)бензойною кислотою згідно з методикою, описаною в Прикладі 17, з отриманням очікуваного продукту у вигляді білої твердої речовини (вихід=69%).

Т. пл.=115°C.

Приклад 312

4-[[[1-[(2'-Хлор-4'-фтор[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]бензойної кислоти

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 311, починаючи з кислоти, одержаної згідно з Прикладом одержання CVII, очікуваний продукт отриманий у вигляді білої твердої речовини (вихід=61%).

Т. пл.=111-124°C.

Приклад 313

4-[2-[[[(2S)-1-[[2'-Хлор-5'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]-α-метилбензолоттової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 296, починаючи з ефіру, одержаного згідно з Прикладом одержання LXXVII, очікуваний продукт одержали у вигляді тонкої білої твердої речовини (вихід=30%).

Т. пл.=55-63°C.

Приклад 314

4-[2-[[[(2S)-1-[[2'-Хлор-5'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]-α-метилбензолоттова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 22, починаючи з ефіру, одержаного згідно з Прикладом 313, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=98%).

Т. пл.=91-100°C.

Приклад одержання CXV

3-Фтор-4-[2-

[[[фенілметокси]карбоніл]аміно]етокси]бензолоттової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання LXVIII, починаючи з метилового ефіру 3-фтор-4-гідроксибензолоттової кислоти, очікувану сполуку одержали у вигляді білої твердої речовини при виході 69%.

Т. пл.=44-45°C.

Приклад одержання CXVI

4-(2-Аміноетокси)-А3-фторбензолоттової кислоти метиловий ефір (гідрохлорид)

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання LXXI, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання CXV, очікувану сполуку одержали у вигляді білої твердої речовини при виході 94%.

Т. пл.=143-144°C.

Приклад 315

4-[2-[[[(2S)-1-[[2'-Хлор-5'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]-3-фторбензолоттової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 296, починаючи з ефіру, одержаного згідно з Прикладом одержання CXVI, очікуваний продукт одержали у вигляді тонкої білої твердої речовини (вихід=86%).

Т. пл.=56-62°C.

Приклад 316

4-[2-[[[(2S)-1-[[2'-Хлор-5'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]-3-фторбензолоттова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 22, починаючи з ефіру, одержаного згідно з Прикладом 315, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=86%).

Т. пл.=100°C.

Приклад одержання CXVII

2-Метил-4-[2-

[[[фенілметокси]карбоніл]аміно]етокси]бензоцетової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання LXVIII, починаючи з метилового ефіру 2-метил-4-гідроксибензоцетової кислоти, очікувану сполуку одержали у вигляді безбарвного масла при виході 22%.

¹H ЯМР (ДМСО, 300 МГц) δ: 7.47 (t, 1H); 7.45-7.25 (m, 5H); 7.07 (d, 1H); 6.80-6.60 (m, 2H); 5.03 (s, 2H); 3.95 (t, 2H); 3.70-3.50 (m, 5H); 3.45-3.25 (m, 2H); 2.18 (s, 3H).

Приклад одержання CXVIII

4-(2-Аміноетокси)-2-метилбензоцетової кислоти метиловий ефір (гідрохлорид)

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання LXXI, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання CXVII, очікувану сполуку одержали у вигляді бежевої твердої речовини при виході 75%.

Т. пл.=168-171°C.

Приклад 317

4-[2-[[[(2S)-1-[[2'-Хлор-5'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]-2-метилбензоцетової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 296, починаючи з ефіру, одержаного згідно з Прикладом одержання CXVIII, очікуваний продукт одержали у вигляді безбарвного масла (вихід=53%).

¹H ЯМР (ДМСО, 300 МГц) δ: 7.80-7.20 (m, 9H); 7.15-7.05 (m, 3H); 6.75-6.65 (m, 2H); 4.68 (dd, 1H); 4.10-3.95 (m, 2H); 3.80-3.50 (m, 5H); 3.57 (s, 2H); 3.28 (dd, 1H); 2.82 (dd, 1H); 2.27 (s, 3H).

Приклад 318

4-[2-[[[(2S)-1-[[2'-Хлор-5'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]-2-метилбензоцетова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 22, починаючи з ефіру, одержаного згідно з Прикладом 317, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=46%).

Т. пл.=110-115°C.

Приклад 319

4-[2-[[[(2S)-1-[[2'-Хлор-5'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]-3-хлорбензоцетової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 296, починаючи з ефіру, одержаного згідно з Прикладом одержання LXI, очікуваний продукт одержали у вигляді білого порошку (вихід=63%).

Т. пл.=68-76°C.

Приклад 320

4-[2-[[[(2S)-1-[[2'-Хлор-5'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]-3-хлорбензоцетова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 22, починаючи з ефіру, одержаного згідно з Прикладом 319, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=89%).

Т. пл.=108-112°C.

Приклад 321

3-Хлор-4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-фтор[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензоцетової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 319, починаючи з кислоти, одержаної згідно з Прикладом одержання LXIII, очікуваний продукт одержали у вигляді білого порошку (вихід=63%).

Т. пл.=68-76°C.

Приклад 322

3-Хлор-4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-фтор[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензоцетова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 22, починаючи з ефіру, одержаного згідно з Прикладом 321, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=85%).

Т. пл.=102-110°C.

Приклад одержання CXIX

α,α-Диметил-4-[2-

[[[фенілметокси]карбоніл]аміно]етокси]бензоцетової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання LXVIII, починаючи з метилового ефіру α,α-диметил-4-гідроксибензоцетової кислоти, очікувану сполуку одержали у вигляді жовтого масла при виході 62%.

¹H ЯМР (ДМСО, 300 МГц) δ: 7.48 (t, 1H); 7.40-7.25 (m, 5H); 7.20 (d, 2H); 6.87 (d, 2H); 5.02 (s, 2H); 3.97 (t, 2H); 3.56 (s, 3H); 3.35 (q, 2H); 1.47 (s, 6H).

Приклад одержання CXX

α,α-Диметил-4-(2-аміноетокси)бензоцетової кислоти метиловий ефір (гідрохлорид)

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання LXXI, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання CXIX, очікувану сполуку одержали у вигляді жовтої твердої речовини при виході 88%.

Т. пл.=108-112°C.

Приклад 323

α,α-Диметил-4-[2-[[[(2S)-1-[[2'-хлор-5'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензоцетової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 296, починаючи з ефіру, одержаного згідно з Прикладом одержання CXX, очікуваний продукт одержали у вигляді білого порошку (вихід=61%).

Т. пл.=66-72°C.

Приклад 324

α,α-Диметил-4-[2-[[[(2S)-1-[[2'-хлор-5'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензоцетова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 22, починаючи з ефіру, одержаного згідно з Прикладом 323, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=23%).

Т. пл.=92-100°C.

Приклад одержання СХХІ

2-Хлор-4-[2-

[[[фенілметокси]карбоніл]аміно]етокси]бензойної кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання LXVIII, починаючи з метилового ефіру 2-хлор-4-гідроксибензойної кислоти, очікувану сполуку одержали у вигляді білої твердої речовини при виході 84%.

Т. пл.=88-90°C.

Приклад одержання СХХІІ

4-(2-Аміноетокси)-2-хлорбензойної кислоти метиловий ефір (гідробромід)

Готують розчин 500 міліграм (1,37 ммоль) сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання СХХІ, в 5 мл дихлорметану і додають 3,7 мл (20 ммоль) 45% розчину броміду водню в оцтовій кислоті при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішують протягом 1 години при кімнатній температурі, а потім розбавляють етиловим ефіром. Одержаний осад відфільтровують, обполіскують на фільтрі етиловим ефіром, а потім висушують при 40°C у вакуумі з отриманням очікуваного продукту у вигляді білого порошку при виході 91%.

Т. пл.=195-197°C.

Приклад 325

2-Хлор-4-[2-[[[(2S)-1-[[2'-хлор-5'-(трифторметил)][1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензойної кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 296, починаючи з ефіру, одержаного згідно з Прикладом одержання СХХІІ, очікуваний продукт одержали у вигляді білого порошку (вихід=73%).

Т. пл.=70-76°C.

Приклад 326

2-Хлор-4-[2-[[[(2S)-1-[[2'-хлор-5'-(трифторметил)][1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензойної кислоти

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 22, починаючи з ефіру, одержаного згідно з Прикладом 325, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=46%).

Т. пл.=106-112°C.

Приклад 327

2-Хлор-4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-фтор[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензойної кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 325, починаючи з кислоти, одержаної згідно з Прикладом одержання LXIII, очікуваний продукт одержали у вигляді рожевого порошку (вихід=70%).

Т. пл.=70-79°C.

Приклад 328

2-Хлор-4-[2-[[[(2S)-1-[[3'-(трифторметил)][1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензойної кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 325, починаючи з кислоти, одержаної згідно з Прикладом одержання IV, очікуваний продукт одержали у вигляді білого порошку (вихід=83%).

Т. пл.=63-67°C.

Приклад 329

2-Хлор-4-[2-[[[(2S)-1-[[3'-(трифторметил)][1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензойної кислоти

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 22, починаючи з ефіру, одержаного згідно з Прикладом 328, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=39%).

Т. пл.=104-108°C.

Приклад одержання СХХІІІ

α -(1-Метилетил)-4-[2-

[[[фенілметокси]карбоніл]аміно]етокси]бензолецтвої кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання LXVIII, починаючи з метилового ефіру α -(1-метилетил)-4-гідроксибензолецтвої кислоти, очікувану сполуку одержали у вигляді безбарвного масла при виході 79%.

¹H ЯМР (ДМСО, 300 МГц) δ : 7.48 (t, 1H); 7.45-7.00 (m, 7H); 6.88 (d, 2H); 5.03 (s, 2H); 3.97 (t, 2H); 3.57 (s, 3H); 3.45-3.25 (m, 2H); 3.18 (d, 1H); 2.30-2.10 (m, 1H); 0.95 (d, 3H); 0.64 (d, 3H).

Приклад одержання СХХІV

α -(1-Метилетил)-4-(2-аміноетокси)бензолецтвої кислоти метиловий ефір (гідробромід)

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання СХХІІ, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання СХХІІІ, очікувану сполуку одержали у вигляді масла при виході 37%.

¹H ЯМР (ДМСО, 300 МГц) δ : 7.94 (широкий s NH₂); 7.25 (d, 2H); 6.94 (d, 2H); 4.14 (t, 2H); 3.56 (s, 3H); 3.20 (q, 2H); 2.30-2.10 (m, 1H); 0.94 (d, 3H); 0.63 (d, 3H).

Приклад 330

α -(1-Метилетил)-4-[2-[[[(2S)-1-[[2'-хлор-5'-(трифторметил)][1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензолецтвої кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 296, починаючи з ефіру, одержаного згідно з Прикладом одержання СХХІV, очікуваний продукт одержали у вигляді білого порошку (вихід=56%).

Т. пл.=68-75°C.

Приклад 331

α -(1-Метилетил)-4-[2-[[[(2S)-1-[[2'-хлор-5'-(трифторметил)][1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензолецтвоя кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 22, починаючи з ефіру, одержаного згідно з Прикладом 330, очікуваний продукт одержали у вигляді жовтої твердої речовини (вихід=18%).

Т. пл.=134-143°C.

Приклад 332

α -(1-Метилетил)-4-[2-[[[(2S)-1-[[3'-(трифторметил)][1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензолецтвої кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 330, починаючи з кислоти, одержаної згідно з Прикла-

дом одержання IV, очікуваний продукт отримали у вигляді білого порошку (вихід=63%).

Т. пл.=68-76°C.

Приклад 333

α -(1-Метилетил)-4-[2-[[[(2S)-1-[[2'-хлор-5'-(трифторметил)-[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензолцетової кислоти

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 22, починаючи з ефіру, одержаного згідно з Прикладом 332, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=14%).

Т. пл.=84-88°C.

Приклад 334

2-[[[(2S)-1-[[3'-(Трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]бензолпентанової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 21, починаючи з кислоти, одержаної згідно з Прикладом одержання IV, і гідрохлориду метилового ефіру 2-(амінометил) бензолпентанової кислоти, очікуваний продукт одержали у вигляді безбарвного масла (вихід=80%).

¹H ЯМР (ДМСО, 300 МГц) δ : 8.61 (t, NH); 8.10-8.00 (m, 2H); 8.00-7.85 (m, 4H); 7.85-7.70 (m, 2H); 7.50 (d, 1H); 7.30-7.10 (m, 6H); 7.03 (td, 1H); 4.93 (dd, 1H); 4.45-4.25 (m, 2H); 3.57 (s, 3H); 3.18 (dd, 1H); 2.96 (dd, 1H); 2.62 (t, 2H); 2.34 (t, 2H); 1.65-1.45 (m, 4H).

Приклад 335

2-[[[(2S)-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]бензолпентанова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 22, починаючи з ефіру, одержаного згідно з Прикладом 334, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=98%).

Т. пл.=98-99°C.

Приклад одержання CXXV

[[2-[3-

(Диметиламіно)пропокси]феніл]метил]карбаїнової кислоти фенілметиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання ХСХІ, починаючи з бензилового ефіру [(2-гідроксифеніл)метил]карбаїнової кислоти і 3-(диметиламіно)пропанолу, очікуваний продукт одержали у вигляді безбарвного масла (вихід=81%).

¹H ЯМР (ДМСО, 300 МГц) δ : 7.63 (t, 1H); 7.40-7.15 (m, 7H); 6.95-6.80 (m, 2H); 5.04 (s, 2H); 4.19 (d, 2H); 4.00 (t, 2H); 2.39 (t, 2H); 2.14 (s, 6H); 1.85 (t, 2H).

Приклад одержання CXXVI

2-[3-(Диметиламіно)пропокси]бензолметанамін

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 61 (але працюючи в етанолі), починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання CXXV, очікуваний продукт одержали у вигляді безбарвного масла (вихід=97%).

¹H ЯМР (ДМСО, 300 МГц) δ : 7.29 (d, 1H); 7.18 (td, 1H); 6.95-6.85 (m, 2H); 4.00 (t, 2H); 3.69 (s, 1H); 2.39 (t, 2H); 2.14 (s, 6H); 1.90-1.80 (m, 2H).

Приклад 336

2,3-Дигідро-N-[[2-[3-(диметиламіно)пропокси]феніл]метил]-1-[[3'-

(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл)-(2S)-1H-індол-2-карбоксамід (гідрохлорид)

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання I, починаючи з кислоти, одержаної згідно з Прикладом одержання IV, і аміну, отриманого згідно з Прикладом одержання CXXVI, одержали масло, яке підкисляли розчином хлориду водню в етилацетаті з отриманням гідрохлориду у вигляді білої твердої речовини (вихід=86%).

Т. пл.=129-132°C.

Приклад одержання CXXVII

4-[[2-

[[[(Фенілметоксикарбоніл]аміно]метил]феніл]аміно]бутанової кислоти метиловий ефір

Готують розчин 1г (3,9 ммоль) бензилового ефіру [(2-амінофеніл)метил]карбаїнової кислоти в 10 мл ацетонітрилу в реакторі, пристосованому для мікрохвильових реакцій, і додають 1,06 г (5,85 ммоль) метилового ефіру 4-бромбутанової кислоти і 0,81 г (5,85 ммоль) карбонату калію. Цю реакційну суміш нагрівають мікрохвилями протягом 1 години при 150°C, а потім охолоджують і розчиняють в етилацетаті й воді. Органічну фазу відокремлюють, промивають водою, висушують над сульфатом магнію і концентрують при зниженому тиску. Одержане жовте масло очищають хроматографією на силікагелі, використовуючи суміш метилциклогексан/етилацетат (7/3; об/об) як елюент, з отриманням очікуваного продукту у вигляді жовтого масла при виході 35%.

¹H ЯМР (ДМСО, 300 МГц) δ : 7.68 (t, NH); 7.40-7.25 (m, 5H); 7.06 (td, 1H); 6.99 (dd, 1H); 6.60-6.50 (m, 2H); 5.05 (broad s, NH+2H); 4.07 (d, 2H); 3.59 (s, 3H); 3.06 (q, 2H); 2.42 (t, 2H); 1.78 (quint, 2H).

Приклад одержання CXXVIII

4-[[2-

[[[(Фенілметоксикарбоніл]аміно]метил]феніл]аміно]бутанової кислоти

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 22, починаючи з ефіру, одержаного згідно з Прикладом одержання CXXVII, очікуваний продукт одержали у вигляді масла (вихід=93%).

¹H ЯМР (ДМСО, 300 МГц) δ : 12.06 (s, COOH); 7.69 (t, NH); 7.40-7.25 (m, 5H); 7.04 (td, 1H); 6.97 (dd, 1H); 6.60-6.50 (m, 2H); 5.05 (широкий s, NH+2H); 4.07 (d, 2H); 3.05 (t, 2H); 2.33 (t, 2H); 1.78 (quint, 2H).

Приклад одержання CXXIX

4-[[2-(Амінометил)феніл]аміно]бутанової кислоти

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання XXXVII, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання CXXVIII, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=80%).

¹H ЯМР (ДМСО, 300 МГц) δ : 7.10-7.00 (m, 2H); 6.50-6.54 (m, 2H); 3.72 (s, 2H); 3.08 (t, 2H); 2.24 (t, 2H); 1.81 (q, 2H).

Приклад одержання CXXX

2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл)-(2S)-1H-індол-2-карбоновий хлорангідрид

Цю сполуку одержали за допомогою методики, аналогічної Прикладу одержання VI, починаючи з

кислоти, отриманої згідно з Прикладом одержання IV, і використовували безпосередньо в наступній реакції.

Приклад 337

4-[[2-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)][1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]феніл]аміно]бутанової кислоти

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 17, починаючи зі сполук, одержаних згідно з Прикладами одержання з СХХІХ і СХХХ, очікувану сполуку одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=17%).

Т. пл.=77-81°C.

Приклад 338

N-[(2,3-Дигідро-2-оксо-1H-індол-7-іл)метил]-2,3-дигідро-1-[[3'-(трифторметил)][1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-(2S)-1H-індол-2-карбоксамід

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання I, починаючи з кислоти, отриманої згідно з Прикладом одержання IV, і 7-(амінометил)-1,3-дигідро-2H-індол-2-ону, очікуваний продукт одержали у вигляді оранжевої твердої речовини (вихід=12%).

Т. пл.=50°C.

Приклад 339

4-[2-[[[(2S)-1-[(2'-Хлор-4'-фтор[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]-2-фторбензойної кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 230, починаючи з кислоти, одержаної згідно з Прикладом одержання CVII, очікувану сполуку одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=52%).

Т. пл.=71-76°C.

Приклад 340

4-[2-[[[(2S)-1-[(2'-Хлор-4'-фтор[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]-2-фторбензойна кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 22, починаючи з ефіру, одержаного згідно з Прикладом 339, очікувану сполуку одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=71%).

Т. пл.=98-102°C.

Приклад 341

4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-Фтор-2'-метокси[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]-2-фторбензойної кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 230, починаючи з кислоти, одержаної згідно з Прикладом одержання CXI, очікувану сполуку одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=66%).

Т. пл.=73-80°C.

Приклад 342

4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-Фтор-2'-метокси[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]-2-фторбензойна кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 22, починаючи з ефіру, одержаного згідно з Прикладом 341, очікувану сполуку одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід= 62%).

Т. пл.=88-95°C.

Приклад 343

4-[2-[[[(2S)-1-[(2',4'-Дифтор[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]-2-фторбензойної кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 230, починаючи з кислоти, одержаної згідно з Прикладом одержання CV, очікувану сполуку одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=53%).

Т. пл.=65-68°C.

Приклад 344

4-[2-[[[(2S)-1-[(2',4'-Дифтор[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]-2-фторбензойна кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 22, починаючи з ефіру, отриманого згідно з Прикладом 343, очікувану сполуку одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=85%).

Т. пл.=91-94°C.

Приклад 345

4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-Фтор-2'-метил[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]-2-фторбензойної кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 230, починаючи з кислоти, отриманої згідно з Прикладом одержання CIV, очікувану сполуку одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=83%).

Т. пл.=66-75°C.

Приклад 346

4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-Фтор-2'-метил[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]-2-фторбензойна кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 22, починаючи з ефіру, отриманого згідно з Прикладом 345, очікувану сполуку одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=80%).

Т. пл.=109-118°C.

Приклад 347

6-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)][1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]гексанової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 98, починаючи з метилового ефіру 6-аміногексанової кислоти, очікувану сполуку одержали у вигляді безбарвної пасту (вихід=52%).

¹H ЯМР (ДМСО, 250 Мгц) δ: 8.16 (t, NH); 8.10-8.00 (m, 2H); 8.00-7.85 (m, 4H); 7.85-7.72 (m, 2H); 7.49 (d, 1H); 7.24 (td, 1H); 7.13 (d, 1H); 7.02 (td, 1H); 4.80 (dd, 1H); 3.57 (s, 3H); 3.20-3.00 (m, 3H); 2.92 (dd, 1H); 2.28 (t, 2H); 1.60-1.35 (m, 4H); 1.35-1.20 (m, 2H).

Приклад 348

6-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)][1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]гексанова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 22, починаючи з ефіру, одержаного згідно з Прикладом 347, очікувану сполуку одержали у вигляді жовтої твердої речовини (вихід=81%).

Т. пл.=50°C.

¹H ЯМР (ДМСО, 300 Мгц) δ: 11.97 (s, COOH), 8.17 (t, NH); 8.10-8.00 (m, 2H); 8.00-7.85 (m, 4H); 7.85-7.72 (m, 2H); 7.49 (d, 1H); 7.24 (td, 1H); 7.13 (d, 1H); 7.02 (td, 1H); 4.80 (dd, 1H); 3.20-3.00 (m, 3H);

2.92 (dd, 1H); 2.19 (t, 2H); 1.60-1.35 (m, 4H); 1.35-1.20 (m, 2H).

Приклад 349

2-Метил-4-[2-[[[(2S)-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензооцтової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 21, починаючи з кислоти, отриманої згідно з Прикладом одержання IV, і аміну, отриманого згідно з Прикладом одержання CXVIII, очікуваний продукт отримували у вигляді білої твердої речовини (вихід=61%).

Т. пл.=53-57°C.

Приклад 350

2-Метил-4-[2-[[[(2S)-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензооцтова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 22, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом 349, очікуваний продукт отримали у вигляді білого порошку (вихід=51%).

Т. пл.=87-90°C.

Приклад 351

2-Метил-4-[2-[[[(2S)-1-[[2'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензооцтової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 349, починаючи з кислоти, отриманої згідно з Прикладом одержання V, очікуваний продукт отримали у вигляді білої пасту (вихід=90%).

¹H ЯМР (ДМСО, 300 Мгц) δ: 8.40 (t, NH); 7.90-7.80 (m, 3H); 7.80-7.70 (m, 2H); 7.50-7.45 (m, 3H); 7.39 (d, 1H); 7.24 (t, 1H); 7.13 (d, 1H); 7.04 (t, 2H); 6.80-6.70 (m, 2H); 4.88 (dd, 1H); 3.99 (t, 2H); 3.58 (s, 5H); 3.58-3.40 (m, 2H); 3.10-2.90 (m, 2H); 2.17 (s, 3H).

Приклад 352

2-Метил-4-[2-[[[(2S)-1-[[2'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензооцтова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 22, починаючи зі сполуки, отриманої згідно з Прикладом 351, очікуваний продукт одержали у вигляді білого порошку (вихід=68%).

Т. пл.=85-95°C.

Приклад одержання CXXXI

2-Метил-4-

[[[(трифторметил)сульфоніл]окси]бензооцтової кислоти метиловий ефір

0,85 мл (6,11 ммоль) триетиламіну додають до розчину 0,55 г (3,06 ммоль) метилового ефіру 2-метил-4-гідроксибензооцтової кислоти в 22 мл ДХМ. Цю суміш охолоджують до 0°C і додають 0,62 мл (3,67 ммоль) трифторметансульфонового ангідриду. Реакційну суміш перемішують при 0°C протягом 1 години, а потім розбавляють 60 мл ДХМ і промивають водою. Органічну фазу висушують над сульфатом магнію і концентрують при зниженому тиску. Одержаний сирий продукт очищують хроматографією на силікагелі, використовуючи суміш циклогексан/етилацетат (9/1; об/об) як елюент, з отриманням 670 міліграм очікуваного продукту у вигляді безбарвного масла (вихід=70%).

¹H ЯМР (ДМСО, 250 Мгц) δ: 7.38 (d, 1H); 7.33 (d, 1H); 7.26 (dd, 1H); 3.77 (s, 2H); 3.63 (s, 3H); 2.27 (s, 3H).

Приклад одержання CXXXII

4-Ціано-2-метилбензооцтової кислот метиловий ефір

0,564 міліграм (1,8 ммоль) сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання CXXXI, 5 мл ДМФ, 208 міліграм тетракіс(трифенілфосфін)паладію і 211 міліграм (1,8 ммоль) ціаніду цинку вносять у мікрохвильовий реактор. Реакційну суміш перемішують при 150°C протягом 5 хвил, а потім розбавляють 25 мл етилацетату і промивають водою. Органічну фазу висушують над сульфатом магнію й концентрують при зниженому тиску. Одержаний сирий продукт очищують хроматографією на силікагелі, використовуючи суміш циклогексан/етилацетат (8/2; об/об) як елюент, з отриманням 150 міліграм очікуваного продукту у вигляді білої твердої речовини (вихід=44%).

Т. пл.=52-54°C.

Приклад одержання CXXXIII

4-(Амінометил)-2-метилбензооцтової кислоти метиловий ефір (гідрохлорид)

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання LXIX, починаючи з ефіру, отриманого згідно з Прикладом одержання CXXXII, очікуваний продукт отримали у вигляді білої твердої речовини (вихід=98%).

Т. пл.=218-220°C.

Приклад 353

2-Метил-4-[[[[(2S)-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]бензооцтової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 349, починаючи з аміну, отриманого згідно з Прикладом одержання CXXXIII, очікуваний продукт отримали у вигляді білої твердої речовини (вихід=80%).

Т. пл.=60-67°C.

Приклад одержання CXXXIV

4-[[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[(4-йодфеніл)сульфоніл]-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]бензойної кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання VIIa, починаючи з метилового ефіру 4-(амінометил)бензойної кислоти, очікувану сполуку одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=92%).

Т. пл.=80-85°C.

Приклад одержання CXXXV

4-[[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[(4-йодфеніл)сульфоніл]-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]бензойної кислоти

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 22, починаючи з ефіру, отриманого згідно з Прикладом одержання CXXXIV, очікувану сполуку одержали у вигляді білого порошку (вихід=98%).

Т. пл.=110-120°C.

Приклад 354

4-[[[[(2S)-1-[(2'-Метокси-5'-метил[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]бензойної кислоти

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 1, починаючи з кислоти, отриманої згідно з Прикла-

дом одержання CXXXV, і 2-метокси-5-метилфенілборонової кислоти, очікуваний продукт отримали у вигляді білої твердої речовини (вихід=23%).

Т. пл.=153-165°C.

Наведені нижче продукти одержали, слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 354, починаючи з різних фенілборонових кислот:

Приклад 355

4-[[[(2S)-1-[(2'-Фтор-5'-метил[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]бензойної кислоти

Біла тверда речовина (вихід=62%).

Т. пл.=105-120°C.

Приклад 356

4-[[[(2S)-1-[(2'-Фтор-5'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]бензойної кислоти

Біла тверда речовина (вихід=84%).

Т. пл.=115-120°C.

Приклад 357

4-[[[(2S)-1-[(2',5'-Диметил[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]бензойної кислоти

Біла тверда речовина (вихід=81%).

Т. пл.=126-136°C.

Приклад 358

4-[[[(2S)-1-[(2'-Хлор-5'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]бензойної кислоти

Бежева тверда речовина (вихід=71%).

Т. пл.=120-130°C.

Приклад 359

4-[[[(2S)-1-[(3'-Метил[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]бензойної кислоти

Бежева тверда речовина (вихід=51%).

Т. пл.=118-130°C.

Приклад 360

4-[[[(2S)-1-[(2'-Метокси-5'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]бензойної кислоти

Жовта тверда речовина (вихід=74%).

Т. пл.=122-130°C.

Приклад 361

4-[[[(2S)-1-[(2'-Метил-5'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]бензойної кислоти

Бежева тверда речовина (вихід=76%).

Т. пл.=120-128°C.

Приклад 362

4-[[[(2S)-1-[(2'-Хлор-5'-метил[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]бензойної кислоти

Біла тверда речовина (вихід=37%).

Т. пл.=104-110°C.

Наведені нижче сполуки одержали, слідуючи методиці, аналогічній Прикладам отримання CXXXI-CXXXIII, починаючи з метилового ефіру 4-гідрокси-3-метоксибензолацетової кислоти:

Приклад одержання CXXXVI

3-Метокси-4-

[[[трифторметил]сульфоніл]окси]бензолацетової кислоти метиловий ефір

Біла тверда речовина (вихід=94%).

Т. пл.=57-59°C.

Приклад одержання CXXXVII

4-Ціано-3-метоксибензолацетової кислоти метиловий ефір

Біла тверда речовина (вихід=36%).

Т. пл.=57-60°C.

Приклад одержання CXXXVIII

4-(Амінометил)-3-метоксибензолацетової кислоти метиловий ефір (гідрохлорид)

Ясно-жовта тверда речовина (вихід=98%).

Т. пл.=180-184°C.

Приклад 363

3-Метокси-4-[[[(2S)-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]бензолацетової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 353, починаючи з аміну, отриманого згідно з Прикладом одержання CXXXVIII, очікуваний продукт одержали у вигляді білої пасту (вихід=82%).

¹H ЯМР (DMSO, 250 Мгц) δ: 8.48 (t, NH); 8.10-8.00 (m, 2H); 8.00-7.85 (m, 4H); 7.85-7.70 (m, 2H); 7.50 (d, 1H); 7.15 (td, 1H); 7.20-7.10 (m, 2H); 7.03 (td, 1H); 6.90 (d, 1H); 6.79 (dd, 1H); 4.95 (dd, 1H); 4.30-4.15 (m, 2H); 3.80 (s, 3H); 3.65 (s, 2H); 3.61 (s, 3H); 3.16 (dd, 1H); 2.97 (dd, 1H).

Приклад 364

3-Метокси-4-[[[(2S)-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]бензолацетова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 22, починаючи з ефіру, одержаного згідно з Прикладом 363, очікувану сполуку одержали у вигляді білого порошку (вихід=95%).

Т. пл.=99-105°C.

Приклад 365

3-Фтор-4-[[[(2S)-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]бензолацетової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 353, починаючи з гідрохлориду метилового ефіру 4-(амінометил)-3-фторбензолацетової кислоти, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=85%).

Т. пл.=50-57°C.

Приклад 366

3-Фтор-4-[[[(2S)-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]бензолацетова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 22, починаючи з ефіру, отриманого згідно з Прикладом 365, очікувану сполуку одержали у вигляді білого порошку (вихід=95%).

Т. пл.=99-105°C.

Приклад 367

3-Хлор-4-[[[(2S)-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]бензолацетової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 353, починаючи з гідрохлориду метилового ефіру 4-(амінометил)-3-хлорбензолацетової кислоти, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=59%).

Т. пл.=124-126°C.

Приклад 368

3-Хлор-4-[[[(2S)-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]бензолецтова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 22, починаючи з ефіру, отриманого згідно з Прикладом 367, очікувану сполуку одержали у вигляді білого порошку (вихід=85%).

Т. пл.=95-106°C.

Приклад 369

3-Хлор-4-[[[(2S)-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]бензойної кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 353, починаючи з метилового ефіру 4-(амінометил)-3-хлорбензойної кислоти, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=89%).

Т. пл.=78-87°C.

Приклад 370

3-Хлор-4-[[[(2S)-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]бензойної кислоти

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 22, починаючи з ефіру, одержаного згідно з Прикладом 369, очікувану сполуку одержали у вигляді білого порошку (вихід=88%).

Т. пл.=110-120°C.

Приклад 371

3-Метокси-4-[[[(2S)-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]бензойної кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 353, починаючи з метилового ефіру 4-(амінометил)-3-метоксибензойної кислоти, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=76%).

Т. пл.=78-85°C.

Приклад 372

3-Метокси-4-[[[(2S)-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]бензойної кислоти

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 22, починаючи з ефіру, отриманого згідно з Прикладом 371, очікувану сполуку одержали у вигляді білого порошку (вихід=93%).

Т. пл.=108-120°C.

Приклад 373

N-[2-(4-Ціанофенокси)етил]-2,3-дигідро-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-(2S)-1H-індол-2-карбоксамід

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 349, починаючи з 4-(2-аміноетокси) бензонітрилу, очікувану сполуку одержали у вигляді білого порошку (вихід=71%).

Т. пл.=70-80°C.

Приклад 374

2,6-Дифтор-4-[2-[[[(2S)-1-[(2',4'-дифтор[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензойної кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 21, починаючи з кислоти, отриманої згідно з Прикладом одержання CV, і аміну, отриманого згідно з Прикладом одержання LXXXI, очікуваний продукт

отримали у вигляді білої твердої речовини (вихід=59%).

Т. пл.=69-77°C.

Приклад 375

2,6-Дифтор-4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-фтор-2'-метокси[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензойної кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 374, починаючи з кислоти, отриманої згідно з Прикладом одержання CXI, очікуваний продукт отримали у вигляді білої твердої речовини (вихід=58%).

Т. пл.=65-76°C.

Приклад 376

2,6-Дифтор-4-[2-[[[(2S)-1-[(2'-хлор-4'-фтор[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензойної кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 374, починаючи з кислоти, отриманої згідно з Прикладом одержання CVII, очікуваний продукт отримали у вигляді білої твердої речовини (вихід=60%).

Т. пл.=68-74°C.

Приклад 377

2,6-Дифтор-4-[2-[[[(2S)-1-[(2'-хлор-4'-фтор[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензойної кислоти

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 22, починаючи з ефіру, отриманого згідно з Прикладом 376, очікувану сполуку одержали у вигляді білого порошку (вихід=55%).

Т. пл.=75-80°C.

Приклад 378

4-[2-[[[(2S)-1-[[4'-Метил-2-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензолецтрової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 1, починаючи зі сполуки, отриманої згідно з Прикладом одержання XI, і 4-метилфенілборонової кислоти, очікуваний продукт отримали у вигляді тонкої білої твердої речовини (вихід=81%).

Т. пл.=60°C.

Приклад 379

4-[2-[[[(2S)-1-[[4'-Метил-2-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензолецтрової кислоти

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 22, починаючи з ефіру, отриманого згідно з Прикладом 378, очікувану сполуку одержали у вигляді білого порошку (вихід=95%).

Т. пл.=92°C.

Приклад 380

4-[2-[[[(2S)-1-[[4'-Хлор-2-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензолецтрової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 378, починаючи з 4-хлорфенілборонової кислоти, очікуваний продукт одержали у вигляді тонкої білої твердої речовини (вихід=80%).

Т. пл.=60°C.

Приклад 381

4-[2-[[[(2S)-1-[[4'-Хлор-2-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензолецтрової кислоти

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 22, починаючи з ефіру, отриманого згідно з Прикладом 380, очікувану сполуку одержали у вигляді білого порошку (вихід=92%).

Т. пл.=92°C.

Приклад 382

4-[2-[[[(2S)-1-[[4'-Фтор-2-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензолацетової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 378, починаючи з 4-фторфенілборонової кислоти, очікуваний продукт отримали у вигляді тонкої білої твердої речовини (вихід=80%).

Т. пл.=60°C.

Приклад 383

4-[2-[[[(2S)-1-[[4'-Фтор-2-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензолацетова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 22, починаючи з ефіру, отриманого згідно з Прикладом 382, очікувану сполуку одержали у вигляді білого порошку (вихід=97%).

Т. пл.=92°C.

Приклад одержання CXXXIX

4-[2-[[[(2S)-1-[(4-Бром-3-фторфеніл)сульфоніл]-2,3-дигідро-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензолацетової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання XI, починаючи з 4-бром-3-фторбензолсульфонілхлориду, очікувану сполуку одержали у вигляді білої пасту (вихід=67%).

¹H ЯМР (ДМСО, 250 МГц) δ: 8.42 (t, NH); 7.95-7.81 (m, 2H); 7.55 (dd, 1H); 7.43 (d, 1H); 7.35-7.10 (m, 4H); 7.03 (td, 1H); 6.95-6.80 (m, 2H); 4.89 (dd, 1H); 4.10-3.90 (m, 2H); 3.59 (s, 5H); 3.59-3.40 (m, 2H); 3.20 (dd, 1H); 2.93 (dd, 1H).

Приклад 384

4-[2-[[[(2S)-1-[[2-Фтор-3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензолацетової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 378, починаючи з 3-(трифторметил)-фенілборонової кислоти й сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання CXXXIX, очікуваний продукт отримали у вигляді рожевої піни (вихід=69%).

¹H ЯМР (ДМСО, 250 МГц) δ: 8.46 (t, NH); 7.92-7.70 (m, 7H); 7.48 (d, 1H); 7.30-7.10 (m, 4H); 7.03 (td, 1H); 6.95-6.85 (m, 2H); 4.95 (dd, 1H); 4.02 (t, 2H); 3.59 (s, 5H); 3.59-3.40 (m, 2H); 3.25 (dd, 1H); 2.96 (dd, 1H).

Приклад 385

4-[2-[[[(2S)-1-[[2-Фтор-3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензолацетова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 22, починаючи з ефіру, отриманого згідно з Прикладом 384, очікувану сполуку одержали у вигляді жовтого порошку (вихід=93%).

Т. пл.=82°C.

Приклад одержання CXL

4-[2-[[[(2S)-1-[(4-Бром-3-хлорфеніл)сульфоніл]-2,3-дигідро-1Н-індол-2-

іл]карбоніл]аміно]етокси]бензолацетової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання XI, починаючи з 4-бром-3-хлорбензолсульфонілхлориду, очікувану сполуку одержали у вигляді білої піни (вихід=87%).

¹H ЯМР (ДМСО, 250 МГц) δ: 8.44 (t, NH); 8.01 (d, 1H); 7.97 (d, 1H); 7.63 (dd, 1H); 7.42 (d, 1H); 7.30-7.10 (m, 4H); 7.04 (td, 1H); 6.95-6.85 (m, 2H); 4.91 (dd, 1H); 4.00 (t, 2H); 3.59 (s, 5H); 3.59-3.40 (m, 2H); 3.20 (dd, 1H); 2.92 (dd, 1H).

Приклад 386

4-[2-[[[(2S)-1-[[2-Хлор-3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензолацетової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 384, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання CXL, очікуваний продукт отримали у вигляді жовтої піни (вихід=84%).

Т. пл.=60°C.

Приклад 387

4-[2-[[[(2S)-1-[[2-Фтор-3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензолацетова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 22, починаючи з ефіру, отриманого згідно з Прикладом 386, очікувану сполуку одержали у вигляді білої піни (вихід=98%).

Т. пл.=92°C.

Приклад одержання CXLI

4-[2-[[[(2S)-1-[(4-Бром-3-метилфеніл)сульфоніл]-2,3-дигідро-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензолацетової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання XI, починаючи з 4-бром-3-метилбензолсульфонілхлориду, очікувану сполуку одержали у вигляді білої піни (вихід=87%).

¹H ЯМР (ДМСО, 250 МГц) δ: 8.36 (t, NH); 7.80 (d, 1H); 7.74 (d, 1H); 7.50-7.40 (m, 2H); 7.35-7.10 (m, 4H); 7.02 (td, 1H); 6.95-6.85 (m, 2H); 4.86 (dd, 1H); 4.00 (t, 2H); 3.60 (s, 5H); 3.60-3.35 (m, 2H); 3.13 (dd, 1H); 2.91 (dd, 1H).

Приклад 388

4-[2-[[[(2S)-1-[[2-Метил-3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензолацетової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 384, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання CXLI, очікуваний продукт отримали у вигляді білого порошку (вихід=84%).

Т. пл.=60°C.

Приклад 389

4-[2-[[[(2S)-1-[[2-Метил-3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензолацетова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 22, починаючи з ефіру, отриманого згідно з Прикладом 388, очікувану сполуку одержали у вигляді білої піни (вихід=94%).

Т. пл.=92°C.

Приклад одержання CXLII

5-Ціано-2-піридиноцетової кислот 1,1-диметилетиловий ефір

0,715 г (10 ммоль) цинку, декілька крихт йоду і 0,845 мл (5,4 ммоль) трет-бутилбромацетату в 10 мл ТГФ вносять у мікрохвильовий реактор. Цю суміш нагрівають мікрохвилями протягом 5 хв при 110°C, а потім фільтрують і додають до розчину 0,5 г (2,7 ммоль) 6-бром-3-піридинкарбонітрилу в 15 мл ТГФ. Додають 316 міліграм тетра-кис(трифенілфосфін) паладію, і реакційну суміш нагрівають мікрохвилями при 120°C протягом 5 хв при перемішуванні, а потім охолоджують, розбавляють розчином хлориду амонію й екстрагують етилацетатом. Органічну фазу промивають водою, а потім висушують над сульфатом магнію й концентрують при зниженому тиску. Одержаний сирий продукт очищають хроматографією на силікагелі, використовуючи суміш метилциклогексан/етилацетат (9/1; об/об) як елюент, з отриманням 254 міліграм очікуваного продукту у вигляді жовтої твердої речовини (вихід=43%).

¹H ЯМР (ДМСО, 250 Мгц) δ: 8.95 (d, 1H); 8.27 (dd, 1H); 7.57 (d, 1H); 3.87 (s, 2H); 1.39 (s, 9H).

Приклад одержання CXLIII

5-(Амінометил)-2-піридиноцтової кислоти 1,1-диметилетиловий ефір

Готують розчин 90 міліграм (0,41 ммоль) сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання CXLII, у 5 мл метанолу і додають 1520 міліграм нікелю Ренея. Цю суміш перемішують при атмосферному тиску водню при кімнатній температурі протягом 3 годин, а потім фільтрують і концентрують при зниженому тиску з отриманням очікуваного продукту у вигляді жовтого масла (вихід=90%).

¹H ЯМР (ДМСО, 250 Мгц) δ: 8.41 (d, 1H); 7.68 (dd, 1H); 7.24 (d, 1H); 3.70 (s, 2H); 3.68 (s, 2H); 1.39 (s, 9H).

Приклад 390

5-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]-2-піридиноцтової кислоти 1,1-диметилетиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 349, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання CXLIII, очікуваний продукт отримали у вигляді жовтої піни (вихід=75%).

Т. пл.=70°C.

Приклад 391

N-[(3-Ціанофеніл)метил]-2,3-дигідро-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-(2S)-1H-індол-2-карбоксамід

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 349, починаючи з 3-(амінометил) бензонітрилу, очікувану сполуку одержали у вигляді білої піни (вихід=96%).

¹H ЯМР (ДМСО, 300 Мгц) δ: 8.88 (t, NH); 8.10-8.00 (m, 2H); 8.00-7.90 (m, 4H); 7.80 (d, 1H); 7.75-7.70 (m, 3H); 7.70-7.60 (m, 1H); 7.60-7.50 (m, 2H); 7.26 (td, 1H); 7.15 (d, 1H); 7.04 (td, 1H); 4.91 (dd, 1H); 4.41 (d, 2H); 3.20 (dd, 1H); 2.99 (dd, 1H).

Приклад 392

N-[[[3-(Амінометил)феніл]метил]-2,3-дигідро-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-(2S)-1H-індол-2-карбоксамід (гідрохлорид)

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання XV, починаючи зі сполуки, отриманої згідно з Прикладом 391, очікувану сполуку одержали у вигляді білої піни (вихід=96%).

Т. пл.=116°C.

Приклад 393

N-[(2-Аміно-3-піридиніл)метил]-2,3-дигідро-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-(2S)-1H-індол-2-карбоксамід

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 349, починаючи з 2-аміно-3-піридинметанаміну, очікувану сполуку одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=32%).

Т. пл.=94°C.

Приклад одержання CXLIV

4-[2-[[[Феніл метокси]карбоніл]аміно]етокси]бензойної кислоти 1,1-диметилетиловий ефір

Готують розчин 33 г (0,17 моль) трет-бутилового ефіру 4-гідроксибензойної кислоти в 550 мл ацетонітрилу і додають 43,8 г (0,17 моль) бензильного ефіру 2-брометилкарбаминової кислоти і 55,3 г (0,17 моль) карбонату цезію. Цю суміш перемішують протягом 1 години при 50°C, а потім протягом 16 годин при кімнатній температурі. Потім цю реакційну суміш фільтрують і концентрують при зниженому тиску. Залишок після випаровування розчиняють в етилацетаті, промивають 2 н. розчином гідроксиду натрію, а потім водою і висушують над сульфатом магнію. Після концентрації органічної фази при зниженому тиску сирий продукт очищають хроматографією на силікагелі, використовуючи суміш дихлорметан/етилацетат (98/2; об/об) як елюент, з одержанням 37 г очікуваної сполуки у вигляді безбарвного масла (вихід=58%).

¹H ЯМР (ДМСО, 300 Мгц) δ: 7.83 (d, 2H); 7.50 (t, NH); 7.40-7.35 (m, 5H); 7.01 (d, 2H); 5.03 (s, 2H); 4.06 (t, 2H); 2.39 (q, 2H); 1.52 (s, 9H).

Приклад одержання CXLV

4-[2-(Аміно)етокси]бензойної кислоти 1,1-диметилетиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 61, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання CXLIV, очікувану сполуку одержали у вигляді рожевої твердої речовини (вихід=96%).

¹H ЯМР (ДМСО, 300 Мгц) δ: 7.84 (d, 2H); 7.01 (d, 2H); 4.00 (t, 2H); 2.91 (t, 2H); 2.80 (широкий s NH₂); 1.52 (s, 9H).

Приклад одержання CXLVI

4-[2-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[(4'-йодфеніл)сульфоніл]-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензойної кислоти 1,1-диметилетиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання I, починаючи зі сполук, отриманих згідно з Прикладами одержання IVa і CXLV, очікувану сполуку одержали у вигляді білої піни (вихід=96%).

¹H ЯМР (ДМСО, 300 Мгц) δ: 8.42 (t, NH); 7.93 (d, 2H); 7.84 (d, 2H); 7.53 (d, 2H); 7.42 (d, 1H); 7.22 (td, 1H); 7.13 (d, 1H); 7.05-6.95 (m, 3H); 4.81 (dd, 1H); 4.10 (t, 2H); 3.60-3.40 (m, 2H); 3.13 (dd, 1H); 2.90 (dd, 1H); 1.53 (s, 9H).

Приклад 394

4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-Фтор-2'-метил[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензойної кислоти 1,1-диметилетиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 1, починаючи з ефіру, отриманого згідно з Прикладом одержання CXLVI, і 4-фтор-2-метилфенілборонової кислоти, очікуваний продукт одержали у вигляді білого порошку (вихід=91%).

Т. пл.=84°C.

Приклад 395

4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-Фтор-2'-метил[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензойної кислоти

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 298, починаючи з ефіру, одержаного згідно з Прикладом 394, очікуваний продукт одержали у вигляді білого порошку (вихід=98%).

Т. пл.=96°C.

Приклад 396

4-[2-[[[(2S)-1-[(2',4'-Дифтор[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензойної кислоти 1,1-диметилетилловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 394, починаючи з 2,4-дифторфенілборонової кислоти, очікуваний продукт одержали у вигляді бежевого порошку (вихід=88%).

Т. пл.=80°C.

Приклад 397

4-[2-[[[(2S)-1-[(2',4'-Дифтор[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензойної кислоти

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 298, починаючи з ефіру, одержаного згідно з Прикладом 396, очікуваний продукт одержали у вигляді жовтого порошку (вихід=99%).

Т. пл.=92°C.

Приклад 398

4-[2-[[[(2S)-1-[(2'-Хлор-4'-фтор[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензойної кислоти 1,1-диметилетилловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 394, починаючи з 2-хлор-4-фторфенілборонової кислоти, очікуваний продукт одержали у вигляді білого порошку (вихід=95%).

Т. пл.=78°C.

Приклад 399

4-[2-[[[(2S)-1-[(2'-Хлор-4'-фтор[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензойної кислоти

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 298, починаючи з ефіру, одержаного згідно з Прикладом 398, очікуваний продукт одержали у вигляді жовтого порошку (вихід=98%).

Т. пл.=90°C.

Приклад 400

4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-Фтор-2'-метокси[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензойної кислоти 1,1-диметилетилловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 394, починаючи з 4-фтор-2-метоксифенілборонової кислоти, очікуваний продукт одержали у вигляді білого порошку (вихід=94%).

Т. пл.=86°C.

Приклад 401

4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-Фтор-2'-метокси[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензойної кислоти

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 298, починаючи з ефіру, одержаного згідно з Прикладом 400, очікуваний продукт одержали у вигляді білого порошку (вихід=94%).

Т. пл.=102°C.

Приклад одержання CXLVII

2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1Н-індол-2-карбонова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання IV, починаючи з 1,2-дигідроіндол-2-карбонової кислоти, очікуваний продукт отримали у вигляді рожевого порошку (вихід=73% для йодованої проміжної похідної та 60% для очікуваної сполуки).

Т. пл.=166-170°C.

Приклад 402

4-[[[2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]бензолацетової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 84, починаючи з рацемічної кислоти, отриманої згідно з Прикладом одержання CXLVII, очікуваний продукт отримали у вигляді білого порошку (вихід=90%).

Т. пл.=74°C.

Приклад 403

4-[[[2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]бензолацетова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 22, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом 402, очікуваний продукт одержали у вигляді білого порошку (вихід=84%).

Т. пл.=96°C.

Приклад 404

4-[2-[[[2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензолацетової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 21, починаючи з рацемічної кислоти, одержаної згідно з Прикладом одержання CXLVII, і гідрохлориду метилового ефіру 4-(2-аміноетокси) бензолацетової кислоти, очікуваний продукт одержали у вигляді ясно-жовтого порошку (вихід=62%).

Т. пл.=85°C.

Приклад 405

4-[2-[[[2,3-Дигідро-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензолацетова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 22, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом 404, очікуваний продукт одержали у вигляді білого порошку (вихід=75%).

Т. пл.=92°C.

Приклад 406

4-[2-[[[2,3-Дигідро-4-метокси-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензолацетової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 170, починаючи з гідрохлориду метилового ефіру 4-(2-аміноетокси)бензоїтової кислоти, очікуваний продукт одержали у вигляді ясно-жовтого порошку (вихід=81%).

Т. пл.=64°C.

Приклад 407

4-[2-[[[2,3-Дигідро-4-метокси-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензоїтова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 22, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом 406, очікуваний продукт одержали у вигляді білого порошку (вихід=78%).

Т. пл.=96°C.

Приклад одержання CXLVIII

2,3-Дигідро-1-[[2'-хлор-5'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1Н-індол-2-карбонова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання CXLVII, починаючи з 2-хлор-5-(трифторметил)фенілборонової кислоти, очікуваний продукт одержали у вигляді білого порошку (вихід=95% для другої частини процесу).

Т. пл.=90°C.

Приклад 408

4-[2-[[[2,3-Дигідро-1-[[2'-хлор-5'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензоїтової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 404, починаючи з рацемічної кислоти, отриманої згідно з Прикладом одержання CXLVIII, очікуваний продукт отримали у вигляді білого порошку (вихід=76%).

Т. пл.=60°C.

Приклад 409

4-[2-[[[2,3-Дигідро-1-[[2'-хлор-5'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензоїтова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 22, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом 408, очікуваний продукт отримали у вигляді білого порошку (вихід=75%).

Т. пл.=84°C.

Приклад одержання CIL

2,3-Дигідро-N-[2-[4-[[[гідроксіаміно]імінометил]феноксидетил]-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-(2S)-1Н-індол-2-карбоксамід

Готують суміш 208 міліграм (0,35 ммоль) сполуки, одержаної згідно з Прикладом 373, і 4 мл етанолу і додають 100 міліграм (1,54 ммоль) гідроксиламіну і 0,23 мл (1,6 ммоль) триетиламіну. Цю суміш перемішують протягом 7 годин при температурі флегми розчинника. Потім цю реакційну суміш фільтрують і концентрують при зниженому тиску. Сирий продукт очищають хроматографією на силікагелі, використовуючи суміш дихлорметан/етанол (97/3; об/об) як елюент, з одержанням очікуваної сполуки у вигляді сірої твердої речовини (вихід=84%).

Приклад 410

N-[2-[4-(4,5-Дигідро-5-оксо-1,2,4-оксадіазол-3-іл)феноксидетил]-2,3-дигідро-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-(2S)-1Н-індол-2-карбоксамід

Готують розчин 182 міліграм (0,29 ммоль) сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання CIL, в 8 мл піридину і додають 0,07 мл (0,73 ммоль) етилхлорформіату. Цю суміш перемішують протягом 24 годин при 100°C, а потім охолоджують і розбавляють 50 мл етилацетату, промивають нормальним розчином соляної кислоти, а потім водою і висушують над сульфатом магнію. Після концентрації цієї органічної фази при зниженому тиску сирий продукт очищають за допомогою градієнтної ВЕРХ з оберненою фазою на колонці C18-прищепленого силікагелю, використовуючи суміш ацетонітрил/вода/0,1% ТФО як елюент, з одержанням очікуваної сполуки у вигляді білої твердої речовини (вихід=30%).

Т. пл.=123-130°C.

Приклад 411

N-[(4-Ціанофеніл)метил]-2,3-дигідро-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-(2S)-1Н-індол-2-карбоксамід

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 373, починаючи з 4-(амінометил) бензонітрилу, очікувану сполуку одержали у вигляді білого порошку (вихід=39%).

Т. пл.=80-89°C.

Приклад одержання CL

2,3-Дигідро-N-[4-[[[гідроксіаміно]імінометил]феніл]метил]-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-(2S)-1Н-індол-2-карбоксамід

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання CIL, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом 411, очікувану сполуку одержали у вигляді білого порошку (вихід=88%).

Т. пл.=110-115°C.

Приклад 412

N-[4-(4,5-Дигідро-5-оксо-1,2,4-оксадіазол-3-іл)феніл]метил]-2,3-дигідро-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-(2S)-1Н-індол-2-карбоксамід

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 410, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання CL, очікувану сполуку одержали у вигляді білого порошку (вихід=58%).

Т. пл.=171-173°C.

Приклад одержання CLI

4-(Амінометил)бензолацетонітрил

а) 4-(Азидометил)бензолацетонітрил

Готують розчин 3,10 г (14,8 ммоль) 4-(бромметил)бензолацетонітрилу в 15 мл етанолу і додають 20 міліграм йодиду літію, 25 міліграм тетрабутиламонію сульфату і 1,06 г (16,3 ммоль) азиду натрію. Цю суміш перемішують протягом 1 години зі зворотним холодильником, а потім концентрують при зниженому тиску і розчиняють у 50 мл МТБЕ. Утворений білий осад фільтрують на шарі силікагелю, й фільтрат концентрують при зниженому тиску з отриманням очікуваної сполуки у вигляді оранжевого масла (вихід=96%).

б) 4-(Амінометил)бензолацетонітрил

2,45 г (14,2 ммоль) сполуки, одержаної вище, і 33 мл ТГФ змішують і додають 5,58 г (21,3 ммоль)

трифенілфосфіну. Реакційну суміш перемішують протягом 15 хвил при кімнатній температурі, потім додають 1,3 мл води, й суміш перемішують протягом 12 годин. Цю суміш концентрують при кімнатній температурі при зниженому тиску й розчиняють в 150 мл нормальної соляної кислоти. Цю водну фазу двічі промивають 50 мл ДХМ, а потім доводять до основного рН додаванням розбавленого розчину гідроксиду натрію й екстрагують 100 мл ДХМ. Органічну фазу один раз промивають водою, висушують над сульфатом магнію і концентрують при зниженому тиску з отриманням очікуваної сполуки у вигляді жовтого масла (вихід=80%).

¹H ЯМР (ДМСО, 300 Мгц) δ: 7.35 (d, 2H); 7.27 (d, 2H); 3.98 (s, 2H); 3.47 (s, 2H); 2.70 (широкий s, 2H).

Приклад 413

N-[[4-(Ціанометил)феніл]метил]-2,3-дигідро-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-(2S)-1H-індол-2-карбоксамід

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 198, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання CLI, очікувану сполуку одержали у вигляді білого порошку (вихід=76%).

Т. пл.=75-80°C.

Приклад 414

2,3-Дигідро-N-[2-(3-піридазинілокси)етил]-1-[[3'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-(2S)-1H-індол-2-карбоксамід

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 198, починаючи з 2-(3-піридазинілокси)етанаміну, очікувану сполуку одержали у вигляді білого порошку (вихід=37%).

Т. пл.=65-71°C.

Приклад 415

2,6-Дифтор-4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-фтор-2'-метил[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензойної кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 21, починаючи зі сполук, одержаних згідно з Прикладами отримання CIV і LXXXI, очікувану сполуку одержали у вигляді білого порошку (вихід=42%).

Т. пл.=65-72°C.

Приклад 416

2,6-Дифтор-4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-фтор-2'-метил[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензойної кислоти

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 22, починаючи з ефіру, одержаного згідно з Прикладом 415, очікувану сполуку одержали у вигляді білого порошку (вихід=58%).

Т. пл.=97-111°C.

Приклад одержання CLII

2-Фтор-4-[2-[[[(фенілметокси)карбоніл]аміно]етокси]бензолатової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання CXLIV, починаючи з метилового ефіру 2-фтор-4-гідроксибензолатової кислоти, очікувану сполуку одержали у вигляді безбарвного масла (вихід=51%).

¹H ЯМР (ДМСО, 300 Мгц) δ: 7.50 (t, NH); 7.45-7.30 (m, 5H); 7.23 (t, 1H); 6.85-6.70 (m, 2H); 5.03 (s,

2H); 3.99 (t, 2H); 3.64 (s, 2H); 3.61 (s, 3H); 3.45-3.30 (m, 2H).

Приклад одержання CLIII

4-(2-Аміноетокси)-2-фторбензолатової кислоти метиловий ефір (гідрохлорид)

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 61 (за наявності нормальної соляної кислоти в середовищі гідрогенізації), починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання CLII, очікувану сполуку одержали у вигляді ясно-жовтої твердої речовини (вихід=98%).

Т. пл.=199°C.

Приклад 417

2-Фтор-4-[2-[[[(2S)-1-[[2'-хлор-5'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензолатової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 21, починаючи зі сполук, одержаних згідно з Прикладами одержання CXII і CLIII, очікувану сполуку одержали у вигляді безбарвного масла (вихід=22%).

¹H ЯМР (CDCl₃, 300 Мгц) δ: 7.85-7.35 (m, 6H); 7.35-20 (m, 3H); 7.20-7.05 (m, 3H); 6.70-6.50 (m, 2H); 4.66 (dd, 1H); 4.10-3.95 (m, 2H); 3.80-3.55 (m, 7H); 3.32 (dd, 1H); 2.83 (dd, 1H).

Приклад 418

2-Фтор-4-[2-[[[(2S)-1-[[2'-хлор-5'-(трифторметил)[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензолатова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 22, починаючи з ефіру, одержаного згідно з Прикладом 417, очікувану сполуку одержали у вигляді білого порошку (вихід=80%).

Т. пл.=105°C.

Наведені нижче сполуки одержали, слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 21 (але замінюючи НОАТ на НОВТ) для поєднання, і методиці, аналогічній Прикладу 22 для отримання Прикладів у вигляді кислоти, починаючи з кислот і амінів, описаних вище.

Приклад 419

4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-Фтор-2'-метокси[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]-3-метилбензойної кислоти метиловий ефір

Білий порошок (вихід=60%).

Т. пл.=82-84°C.

Приклад 420

4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-Фтор-2'-метокси[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]-3-метилбензойна кислота

Білий порошок (вихід=50%).

Т. пл.=114°C.

Приклад 421

4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-Фтор-2'-метокси[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]-3-(трифторметил)бензойної кислоти метиловий ефір

Білий порошок (вихід=47%).

Т. пл.=81°C.

Приклад 422

4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-Фтор-2'-метокси[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-

іл]карбоніл]аміно]етокси]-3-
(трифторметил)бензойна кислота
Білий порошок (вихід=67%).
Т. пл.=123°C.
Приклад 423
4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-Фтор-2'-метокси[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]-3,5-диметилбензойної кислоти метиловий ефір
Бежевий порошок (вихід=70%).
Т. пл.=90-93°C.
Приклад 424
4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-Фтор-2'-метокси[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]-3,5-диметилбензойна кислота
Білий порошок (вихід=63%).
Т. пл.=129°C.
Приклад 425
4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-Фтор-2'-метил[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]-3-
(трифторметил)бензойної кислоти метиловий ефір
Білий порошок (вихід=53%).
Т. пл.=65°C.
Приклад 426
4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-Фтор-2'-метил[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]-3-
(трифторметил)бензойна кислота
Білий порошок (вихід=88%).
Т. пл.=113-118°C.
Приклад 427
4-[2-[[[(2S)-1-[(2',4'-Дифтор[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]-3,5-диметилбензойної кислоти метиловий ефір
Білий порошок (вихід=68%).
Т. пл.=85-89°C.
Приклад 428
4-[2-[[[(2S)-1-[(2',4'-Дифтор[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]-3,5-диметилбензойна кислота
Білий порошок (вихід=67%).
Т. пл.=122°C.
Приклад 429
3-Фтор-4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-фтор-2'-метокси[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензойної кислоти метиловий ефір
Білий порошок (вихід=65%).
Т. пл.=87°C.
Приклад 430
3-Фтор-4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-фтор-2'-метокси[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензойної кислоти
Білий порошок (вихід=73%).
Т. пл.=106-108°C.
Приклад 431
4-[2-[[[(2S)-1-[(2'-Хлор-4'-фтор[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]-3-фторбензойної кислоти метиловий ефір
Білий порошок (вихід=69%).
Т. пл.=84°C.

Приклад 432
4-[2-[[[(2S)-1-[(2'-Хлор-4'-фтор[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]-3-фторбензойна кислота
Білий порошок (вихід=64%).
Т. пл.=118°C.
Приклад 433
4-[2-[[[(2S)-1-[(2',4'-Дифтор[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]-3-фторбензойної кислоти метиловий ефір
Білий порошок (вихід=51%).
Т. пл.=58-61°C.
Приклад 434
4-[2-[[[(2S)-1-[(2',4'-Дифтор[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]-3-фторбензойна кислота
Білий порошок (вихід=76%).
Т. пл.=105-110°C (розкладання).
Приклад 435
3-Фтор-4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-фтор-2'-метил[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензойної кислоти метиловий ефір
Білий порошок (вихід=67%).
Т. пл.=74-79°C.
Приклад 436
3-Фтор-4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-фтор-2'-метил[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензойної кислоти
Білий порошок (вихід=76%).
Т. пл.=118°C.
Приклад 437
4-[2-[[[(2S)-1-[(2',4'-Дифтор[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]-3-
(трифторметил)бензойної кислоти метиловий ефір
Білий порошок (вихід=51%).
Т. пл.=97°C.
Приклад 438
4-[2-[[[(2S)-1-[(2',4'-Дифтор[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]-3-
(трифторметил)бензойна кислота
Білий порошок (вихід=72%).
Т. пл.=202-205°C.
Приклад 439
4-[2-[[[(2S)-1-[(2'-Хлор-4'-фтор[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]-3-
(трифторметил)бензойної кислоти метиловий ефір
Білий порошок (вихід=56%).
Т. пл.=65-70°C.
Приклад 440
4-[2-[[[(2S)-1-[(2'-Хлор-4'-фтор[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]-3-
(трифторметил)бензойна кислота
Білий порошок (вихід=69%).
Т. пл.=218-222°C.
Приклад 441
4-[2-[[[(2S)-1-[(2'-Хлор-4'-фтор[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]-3,5-диметилбензойної кислоти метиловий ефір
Білий порошок (вихід=50%).

Т. пл.=87°C.

Приклад 442

4-[2-[[[(2S)-1-[(2'-Хлор-4'-фтор[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]-3,5-диметилбензойна кислота

Білий порошок (вихід=46%).

Т. пл.=124°C.

Приклад 443

4-[2-[[[(2S)-1-[(2'-Хлор-4'-фтор[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]-3-метилбензойної кислоти метиловий ефір

Білий порошок (вихід=51%).

Т. пл.=88°C.

Приклад 444

4-[2-[[[(2S)-1-[(2'-Хлор-4'-фтор[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]-3-метилбензойна кислота

Білий порошок (вихід=47%).

Т. пл.=116°C.

Приклад 445

3,5-Диметил-4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-фтор-2'-метил[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензойної кислоти метиловий ефір

Білий порошок (вихід=67%).

Т. пл.=74°C.

Приклад 446

3,5-Диметил-4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-фтор-2'-метил[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензойної кислоти

Білий порошок (вихід=49%).

Т. пл.=119°C.

Приклад 447

4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-Фтор-2'-метил[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]-3-метилбензойної кислоти метиловий ефір

Безбарвне масло (вихід=34%).

Приклад 448

4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-Фтор-2'-метил[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]-3-метилбензойна кислота

Цю кислоту одержали шляхом обмилення вищеописаного ефіру гідроксидом натрію.

Білий порошок (вихід=40%).

Т. пл.=108-112°C.

Приклад 449

1-[[2'-Хлор-4'-фтор[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-N-[3-(4-метил-1-піперазиніл)пропіл]-(2S)-1Н-індол-2-карбоксамід

Біла тверда речовина (вихід=45%).

Т. пл.=67°C.

Приклад 450

1-[[2'-Хлор-4'-фтор[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-N-[3-(1-піролідиніл)пропіл]-(2S)-1Н-індол-2-карбоксамід

Аморфна біла тверда речовина (вихід=32%).

Т. пл.=70°C.

Приклад 451

1-[[2'-Хлор-4'-фтор[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-N-[4-(1-піролідиніл)бутил]-(2S)-1Н-індол-2-карбоксамід

Жовта тверда речовина (вихід=59%).

Т. пл.=60°C.

Приклад 452

1-[[2'-Хлор-4'-фтор[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-N-[2-(1-піперидиніл)етил]-(2S)-1Н-індол-2-карбоксамід

Аморфна біла тверда речовина (вихід=57%).

Т. пл.=84°C.

Приклад 453

1-[[2'-Хлор-4'-фтор[1,1'-дифеніл]-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-N-[4-(диметиламіно)бутил]-(2S)-1Н-індол-2-карбоксамід

Аморфна біла тверда речовина (вихід=52%).

Т. пл.=59-63°C.

Приклад 454

4-[2-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[(4'-фтор-2'-метокси[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]-3-метилбензойної кислоти метиловий ефір

Білий порошок (вихід=60%).

Т. пл.=82-84°C.

Приклад 455

4-[2-[[[(2S)-1-[(2',4'-Дифтор[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]-3-метилбензойної кислоти 1,1-диметилетиловий ефір

Білий порошок (вихід=47%).

Т. пл.=68-72°C.

Приклад 456

4-[2-[[[(2S)-1-[(2',4'-Дифтор[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]-3-метилбензойна кислота

Цю кислоту одержали способом, описаним в Прикладі 298, починаючи з вищеописаного ефіру.

Білий порошок (вихід=80%).

Т. пл.=106-111°C.

Приклад 457

1-[[2'-Хлор-4'-фтор[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-N-[(2-аміно-3-піридиніл)метил]-(2S)-1Н-індол-2-карбоксамід

Біла тверда речовина (вихід=48%).

Т. пл.=88-100°C.

Приклад 458

1-[[2'-Хлор-4'-фтор[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-N-[(2-аміно-N-оксид-3-піридиніл)метил]-(2S)-1Н-індол-2-карбоксамід

Готують розчин 80 міліграм (0,14 ммоль) сполуки, одержаної згідно з Прикладом 457, в 2 мл хлороформу і додають 51 міліграм (0,28 ммоль) 3-хлорпербензойної кислоти. Цю суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 16 годин, а потім розбавляють розчином бікарбонату натрію й екстрагують етилацетатом. Органічну фазу промивають водою, висушують над сульфатом магнію й концентрують при зниженому тиску. Сирий продукт очищують хроматографією на силікагелі, використовуючи суміш ДХМ/метанол (95/5; об/об) як елюент, з отриманням очікуваного продукту у вигляді білої твердої речовини (вихід=43%).

Т. пл.=135-147°C.

Приклад одержання CLIV

6-[2-[(1,1-

Диметилетокси)карбоніл]аміно]етокси]-3-піридинкарбонової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання LVII (замінюючи DIAD на DBAD), починаючи з метилового ефіру 6-гідрокси-3-піридинкарбонової кислот і трет-бутил(2-гідроксietил)карбамату, очікувану сполуку одержали у вигляді масла, яке кристалізується (вихід=45%).

Приклад одержання CLV

6-(2-Аміноетокси)-3-піридинкарбонової кислоти метиловий ефір (трифторацетат)

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання II, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання CLIV, очікувану сполуку одержали у вигляді жовтого масла (вихід=99%).

Приклад 459

6-[2-[[[(2S)-1-[(2'-Хлор-4'-фтор[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]-3-піридинкарбонової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 296, починаючи зі сполук, одержаних згідно з Прикладами отримання CVII і CLV, очікувану сполуку одержали у вигляді білого порошку (вихід=89%).

Т. пл.=78-85°C.

Приклад 460

6-[2-[[[(2S)-1-[(2'-Хлор-4'-фтор[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]-3-піридинкарбонова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 22, починаючи з ефіру, одержаного згідно з Прикладом 459, очікувану сполуку одержали у вигляді білого порошку (вихід=81%).

Т. пл.=88-98°C.

Приклад одержання CLVI

N-[2-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[(4-йодфеніл)сульфоніл]-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]феніл]-β-аланіну метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 66, починаючи зі сполук, одержаних згідно з Прикладами одержання IVa і XXIII, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=93%).

Т. пл.=67-75°C.

Приклад одержання CLVII

N-[2-[[[(2S)-2,3-Дигідро-1-[(4-йодфеніл)сульфоніл]-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]феніл]-N-метил-β-аланіну метиловий ефір

Готують розчин 300 міліграм (0,48 ммоль) сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання CLVI, в 4 мл ацетонітрилу і додають 0,18 мл (2,4 ммоль) параформальдегіду з подальшим додаванням після перемішування протягом 15 хв при кімнатній температурі 60 міліграм (0,96 ммоль) боргідриду натрію. Цю суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 15 хв, а потім додають 0,15 мл оцтової кислоти. Реакційну суміш перемішують протягом 5 годин при кімнатній температурі й концентрують при зниженому тиску. Залишок розбавляють ДХМ і промивають нормальним розчином гідроксиду натрію, а потім водою

з отриманням продукту у вигляді безбарвного масла (вихід=98%).

Приклад 461

N-[2-[[[(2S)-1-[(2'-Хлор-4'-фтор[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]феніл]-N-метил-β-аланіну метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 1, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання CLVII, і 2-хлор-4-фторфенілборонової кислоти, очікуваний продукт отримали у вигляді білої твердої речовини (вихід=96%).

Т. пл.=88°C.

Приклад 462

N-[2-[[[(2S)-1-[(2'-Хлор-4'-фтор[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]феніл]-N-метил-β-аланін

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 22, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом 461, очікуваний продукт отримали у вигляді білої твердої речовини (вихід=96%).

Т. пл.=75-83°C.

Приклад 463

1-[[2'-Хлор-4'-фтор[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-N-[(3-аміно-4-піридиніл)метил]-(2S)-1H-індол-2-карбоксамід

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 21, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання CVII, і (3-аміно-4-піридиніл)метанаміну дигідрохлориду, очікувану сполуку одержали у вигляді білої пасту (вихід=80%).

¹H ЯМР (DMCO, 250 Мгц) δ: 8.75 (t, NH); 7.94 (s, 1H); 7.89 (d, 2H); 7.72 (d, 1H); 7.65-7.55 (m, 3H); 7.55-7.40 (m, 2H); 7.40-7.10 (m, 3H); 7.05 (t, 1H); 6.96 (d, 1H); 5.22 (s NH₂); 4.93 (dd, 1H); 4.17 (t, 2H); 3.19 (dd, 1H); 2.99 (dd, 1H).

Приклад 464

1-[[2'-Хлор-4'-фтор[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-N-[(3-аміно-N-оксид-4-піридиніл)метил]-(2S)-1H-індол-2-карбоксамід

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 458, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом 463, очікуваний продукт одержали у вигляді жовтого порошку (вихід=58%).

Т. пл.=142-148°C.

Приклад одержання CLVIII

1-[(4-Йодфеніл)сульфоніл]-2,3-дигідро-5-метокси-1H-індол-2-карбонової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання LXV, починаючи з метилового ефіру 2,3-Дигідро-5-метокси-1H-індол-2-карбонової кислоти, очікуваний продукт одержали у вигляді бежевої твердої речовини (вихід=81%).

Т. пл.=154°C.

Приклад одержання CLIX

2,3-Дигідро-1-[[2',4'-дифтор[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-5-метокси-1H-індол-2-карбонової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 1, починаючи з ефіру, одержаного згідно з Прикладом одержання CLVIII, і 2,4-дифторфенілборонової кислоти, очікуваний продукт одержали у вигляді піни (вихід=77%).

¹H ЯМР (ДМСО, 300 Мгц) δ: 7.87 (d, 2H); 7.71 (d, 2H); 7.70-7.55 (m, 1H); 7.45-7.30 (m, 2H); 7.22 (td, 1H); 6.85-6.70 (m, 2H); 5.08 (dd, 1H); 3.72 (s, 3H); 3.68 (s, 3H); 3.23 (dd, 1H); 3.04 (dd, 1H).

Приклад одержання CLX

2,3-Дигідро-1-[[2',4'-дифтор[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-5-метокси-1H-індол-2-карбонова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 5, починаючи з ефіру, одержаного згідно з Прикладом одержання CLIX, очікуваний продукт одержали у вигляді жовтої піни (вихід=83%).

¹H ЯМР (ДМСО, 250 Мгц) δ: 7.87 (d, 2H); 7.70 (d, 2H); 7.70-7.55 (m, 1H); 7.45-7.30 (m, 2H); 7.22 (td, 1H); 6.85-6.70 (m, 2H); 4.92 (dd, 1H); 3.67 (s, 3H); 3.17 (dd, 1H); 2.98 (dd, 1H).

Приклад одержання CLXI

2,3-Дигідро-1-[[2',4'-дифтор[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-5-метокси-1H-індол-2-карбоновий хлорангідрид

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання VI, починаючи з кислоти, одержаної згідно з Прикладом одержання CLX, очікуваний продукт одержали у вигляді жовтої піни (використовуваної без подальшого очищення для наступного поєднання).

Приклад 465

4-[[[1-[(2',4'-Дифтор[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-5-метокси-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]бензойної кислоти

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 17, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання CLXI, і 4-(амінометил) бензойної кислоти, очікуваний продукт отримали у вигляді білої твердої речовини (вихід=36%).

T. пл.=143°C.

Цю рацемічну сполуку розділяли за допомогою препаративної ВЕРХ на колонці 250x20 мм, набитій 5 мкм хіральною фазою Chiralpack AD-H (Daicel). Використовуваний елюент є сумішшю, що складається з 20% гексану і 80% 2-пропанолу з 0,05% мурашиної кислоти, і швидкість струму складає 18,9 мл/хвил. Виявлення здійснюють з допомогою УФ при 205 нм, і робочу температуру встановлюють при 40°C. Розділені сполуки аналізують за допомогою хроматографії на хіральній колонці 250x4,6 мм Chiralpack AD-H 5 мкм. Елюент є сумішшю, що складається з 50% гексану і 50% 2-пропанолу з 0,05% мурашиної кислоти, і швидкість струму складає 1 мл/хвил. Виявлення здійснюють з допомогою УФ при 205нм, і робоча температура складає 40°C. У цих умовах значення часу утримування складають 10,70 хвил і 12,42 хвил відповідно. Енантіомерний надлишок вищий, ніж 95,5%, для кожного з енантіомерів.

Приклад 466

4-[2-[[[1-[(2',4'-Дифтор[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-5-метокси-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензойної кислоти 1,1-диметилетилловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 294, починаючи з кислоти, одержаної згідно з Прикладом одержання CLX, очікуваний продукт отримали у вигляді білої піни (вихід=73%).

¹H ЯМР (ДМСО, 300 Мгц) δ: 8.38 (t, NH); 7.90-7.75 (m, 4H); 7.69 (dd, 2H); 7.62 (td, 1H); 7.42 (d,

2H); 7.20 (td, 1H); 7.01 (d, 2H); 6.81 (dd, 1H); 6.72 (d, 1H); 4.83 (dd, 1H); 4.09 (t, 2H); 3.67 (s, 3H); 3.60-3.35 (m, 2H); 3.05-2.80 (m, 2H); 1.52 (s, 9H).

Приклад 467

4-[2-[[[1-[(2',4'-Дифтор[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-5-метокси-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензойної кислоти

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 298, починаючи з ефіру, одержаного згідно з Прикладом 466, очікуваний продукт одержали у вигляді бежевої твердої речовини (вихід=76%).

T. пл.=91°C.

Приклад одержання CLXII

2,3-Дигідро-1-[[4'-фтор[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-4-метокси-1H-індол-2-карбонової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання LXVI, починаючи з ефіру, одержаного згідно з Прикладом одержання LXV, і 4-фторфенілборонової кислоти, очікувану сполуку одержали у вигляді оранжевої піни (вихід=64%).

¹H ЯМР (ДМСО, 250 Мгц) δ: 7.91 (d, 2H); 7.84 (d, 2H); 7.80-7.65 (m, 2H); 7.32 (t, 2H); 7.22 (t, 1H); 7.04 (d, 1H); 6.68 (d, 1H); 5.11 (dd, 1H); 3.74 (s, 3H); 3.72 (s, 3H); 3.26 (dd, 1H); 2.94 (dd, 1H).

Приклад одержання CLXIII

2,3-Дигідро-1-[[4'-фтор[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-4-метокси-1H-індол-2-карбонова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 5, починаючи з ефіру, одержаного згідно з Прикладом одержання CLXII, очікуваний продукт отримали у вигляді білої піни (вихід=94%).

¹H ЯМР (ДМСО, 250 Мгц) δ: 7.92 (d, 2H); 7.89 (d, 2H); 7.80-7.65 (m, 2H); 7.32 (t, 2H); 7.20 (t, 1H); 7.03 (d, 1H); 6.67 (d, 1H); 4.97 (dd, 1H); 3.72 (s, 3H); 3.24 (dd, 1H); 2.89 (dd, 1H).

Приклад 468

4-[2-[[[1-[(4'-Фтор[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-4-метокси-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензойної кислоти 1,1-диметилетилловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 294, починаючи з кислоти, отриманої згідно з Прикладом одержання CLXIII, очікуваний продукт отримали у вигляді білої піни (вихід=70%).

¹H ЯМР (ДМСО, 250 Мгц) δ: 8.42 (t, NH); 7.90-7.70 (m, 8H); 7.40-7.15 (m, 3H); 7.10 (d, 1H); 7.02 (d, 2H); 6.68 (d, 1H); 4.88 (dd, 1H); 4.11 (t, 2H); 3.70 (s, 3H); 3.65-3.40 (m, 2H); 3.02 (dd, 1H); 2.78 (dd, 1H); 1.53 (s, 9H).

Приклад 469

4-[2-[[[1-[(4'-Фтор[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-4-метокси-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензойної кислоти

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 298, починаючи з ефіру, одержаного згідно з Прикладом 468, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=80%).

T. пл.=113°C.

Приклад одержання CLXIV

2,3-Дигідро-1-[[2',4'-дифтор[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-4-метокси-1H-індол-2-карбонової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання CLXII, починаючи з 2,4-

дифторфенілборонової кислоти, очікуваний продукт отримали у вигляді коричневої твердої речовини (вихід=98%).

Т. пл.=162°C.

Приклад одержання CLXV

2,3-Дигідро-1-[[2',4'-дифтор[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-4-метокси-1Н-індол-2-карбонова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 5, починаючи з ефіру, отриманого згідно з Прикладом одержання CLXIV, очікуваний продукт отримали у вигляді масла (вихід=95%).

¹Н ЯМР (ДМСО, 300 Мгц) δ: 7.94 (d, 2H); 7.71 (d, 2H); 7.75-7.55 (m, 1H); 7.50-7.35 (m, 1H); 7.30-7.15 (m, 2H); 7.02 (d, 1H); 6.67 (d, 1H); 4.97 (dd, 1H); 3.73 (s, 3H); 3.25 (dd, 1H); 2.90 (dd, 1H).

Приклад 470

4-[2-[[[1-[(2',4'-Дифтор[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-4-метокси-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензойної кислоти 1,1-диметилетилловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 294, починаючи з кислоти, отриманої згідно з Прикладом одержання CLXV, очікуваний продукт отримали у вигляді білої твердої речовини (вихід=66%).

Т. пл.=135°C.

Приклад 471

4-[2-[[[1-[(2',4'-Дифтор[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-4-метокси-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензойної кислоти

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 298, починаючи з ефіру, отриманого згідно з Прикладом 470, очікуваний продукт одержали у вигляді бежевої твердої речовини (вихід=84%).

Т. пл.=206°C.

ПРИКЛАД ОДЕРЖАННЯ CLXVI

2,3-Дигідро-1-[[2',4'-дифтор[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-4-метокси-1Н-індол-2-карбоновий хлорангідрид

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання VI, починаючи з кислоти, отриманої згідно з Прикладом одержання CLXV, очікуваний продукт отримали у вигляді бежевої пасту (використовуваної без подальшого очищення для наступного поєднання).

Приклад 472

4-[[[1-[(2',4'-Дифтор[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-4-метокси-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]бензойної кислоти

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 17, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання CLXVI, і 4-(амінометил)бензойної кислоти, очікуваний продукт отримали у вигляді білої твердої речовини (вихід=10%).

Т. пл.=139°C.

Приклад 473

4-[[[1-[(2',4'-Дифтор[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-4-метокси-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]бензолацетової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 472, починаючи з гідрохлориду метилового ефіру 4-(амінометил)бензолацетової кислоти, очікуваний продукт одержали у вигляді масла (вихід=77%).

¹Н ЯМР (ДМСО, 300 Мгц) δ: 8.72 (t, NH); 7.91 (dd, 2H); 7.71 (dd, 2H); 7.70-7.55 (m, 1H); 7.45-7.30

(m, 1H); 7.30-7.15 (m, 6H); 7.12 (d, 1H); 6.70 (d, 1H); 4.91 (dd, 1H); 4.32 (t, 2H); 3.72 (s, 3H); 3.65 (s, 2H); 3.60 (s, 3H); 3.07 (dd, 1H); 2.82 (dd, 1H).

Приклад 474

4-[[[1-[(2',4'-Дифтор[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-4-метокси-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]бензолацетова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 5, починаючи з ефіру, одержаного згідно з Прикладом 473, очікуваний продукт одержали у вигляді білої піни (вихід=98%).

¹Н ЯМР (ДМСО, 250 Мгц) δ: 8.70 (t, NH); 7.90 (dd, 2H); 7.71 (dd, 2H); 7.70-7.55 (m, 1H); 7.50-7.35 (m, 1H); 7.30-7.15 (m, 6H); 7.12 (d, 1H); 6.70 (d, 1H); 4.91 (dd, 1H); 4.32 (t, 2H); 3.72 (s, 3H); 3.54 (s, 2H); 3.07 (dd, 1H); 2.82 (dd, 1H).

Приклад одержання CLXVII

7-Метокси-2,3-дигідро-1Н-індол-2-карбонової кислот метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання LXIV, починаючи з метилового ефіру 7-метокси-2-індолкарбонової кислоти, очікуваний продукт одержали у вигляді бежевого масла (вихід=98%).

¹Н ЯМР (ДМСО, 250 Мгц) δ: 6.75-6.50 (m, 3H); 5.33 (d, NH); 4.37 (ddd, 1H); 3.74 (s, 3H); 3.65 (s, 3H); 3.32 (dd, 1H); 3.08 (dd, 1H).

Приклад одержання CLXVIII

1-[(4-Йодфеніл)сульфоніл]-2,3-дигідро-7-метокси-1Н-індол-2-карбонової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання CLVIII, починаючи з метилового ефіру 2,3-дигідро-7-метокси-1Н-індол-2-карбонової кислоти, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=62%).

Т. пл.=161°C.

Приклад одержання CLXIX

2,3-Дигідро-1-[[2',4'-дифтор[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-7-метокси-1Н-індол-2-карбонової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання CLXIV, починаючи з ефіру, отриманого згідно з Прикладом одержання CLXVIII, очікуваний продукт отримали у вигляді бежевого масла (вихід=57%).

¹Н ЯМР (ДМСО, 300 Мгц) δ: 8.01 (d, 2H); 7.76 (d, 2H); 7.75-7.65 (m, 1H); 7.50-7.35 (m, 1H); 7.30-7.15 (m, 1H); 7.05 (t, 1H); 6.84 (d, 2H); 5.50 (dd, 1H); 3.72 (s, 3H); 3.50 (s, 3H); 3.45 (dd, 1H); 3.15 (dd, 1H).

Приклад одержання CLXX

2,3-Дигідро-1-[[2',4'-дифтор[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-7-метокси-1Н-індол-2-карбонова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 5, починаючи з ефіру, отриманого згідно з Прикладом одержання CLXIX, очікуваний продукт отримали у вигляді бежевої піни (вихід=98%).

¹Н ЯМР (ДМСО, 300 Мгц) δ: 8.05 (d, 2H); 7.80-7.60 (m, 3H); 7.50-7.35 (m, 1H); 7.30-7.15 (m, 1H); 7.04 (t, 1H); 6.83 (d, 2H); 5.35 (dd, 1H); 3.49 (s, 3H); 3.33 (dd, 1H); 3.11 (dd, 1H).

Приклад 475

4-[2-[[[1-[(2',4'-Дифтор[1,1'-дифеніл]-4-іл)сульфоніл]-2,3-дигідро-7-метокси-1Н-індол-2-

іл]карбоніл]аміно]етокси]бензойної кислоти 1,1-диметил-етилловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 470, починаючи з кислоти, отриманої згідно з Прикладом одержання CLXX, очікуваний продукт отримали у вигляді безбарвного масла (вихід=81%).

¹H ЯМР (ДМСО, 250 МГц) δ: 8.25 (t, NH); 7.91 (dd, 2H); 7.80 (dd, 2H); 7.70-7.50 (m, 3H); 7.45-7.30 (m, 1H); 7.28-7.10 (m, 1H); 7.10-6.90 (m, 3H); 6.90-6.75 (m, 2H); 5.26 (dd, 1H); 4.08 (t, 2H); 3.53 (s, 3H); 3.60-3.40 (m, 2H); 3.19 (dd, 1H); 2.92 (dd, 1H); 1.52 (s, 9H).

Приклад 476

4-[2-[[[1-[(2',4'-Дифтор[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-7-метокси-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензойної кислоти

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 298, починаючи з ефіру, отриманого згідно з Прикладом 475, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=83%).

Т. пл.=234°C.

Приклад 477

4-[[[1-[(2',4'-Дифтор[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-7-метокси-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]бензойної кислоти

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання CLXVI і Прикладу 472, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання CLXX, очікуваний продукт отримали у вигляді білої твердої речовини (вихід=24%).

Т. пл.=218°C.

Приклад одержання CLXXI

2,3-Дигідро-1-[[2'-хлор-4'-фтор[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-4-метокси-1H-індол-2-карбонової кислоти метиловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 2, починаючи з ефіру, отриманого згідно з Прикладом одержання LXV, і 2-хлор-4-фторфенілборонової кислот, очікуваний продукт отримали у вигляді білого порошку (вихід=78%).

Т. пл.=80°C.

Приклад одержання CLXXII

2,3-Дигідро-1-[[2'-хлор-4'-фтор[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-4-метокси-1H-індол-2-карбонова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 5, починаючи з ефіру, отриманого згідно з Прикладом одержання CLXXI, очікуваний продукт отримали у вигляді білого порошку (вихід=82%).

Т. пл.=137-138°C.

Приклад 478

4-[[[1-[(2'-Хлор-4'-фтор[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-4-метокси-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]бензойної кислоти

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання CLXVI і Прикладу 472, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання CLXXII, очікуваний продукт отримали у вигляді білої твердої речовини (вихід=36%).

Т. пл.=225-234°C.

Приклад 479

4-[2-[[[1-[(2'-Хлор-4'-фтор[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-4-метокси-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензойної кислоти 1,1-диметилетилловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 470, починаючи з кислоти, одержаної згідно з Прикладом одержання CLXXII, очікуваний продукт отримали у вигляді білої твердої речовини (вихід=94%).

Т. пл.=79-85°C.

Приклад 480

4-[2-[[[1-[(2'-Хлор-4'-фтор[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-4-метокси-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензойної кислоти

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 298, починаючи з ефіру, отриманого згідно з Прикладом 479, очікуваний продукт одержали у вигляді блідо-оранжевої твердої речовини (вихід=65%).

Т. пл.=190-204°C.

Приклад одержання CLXXIII

2-(Дифторметокси)-4-фторбромбензол

Цю сполуку одержали у вигляді масла (неочищеного) шляхом кип'ячення зі зворотним холодильником суміші 2-бром-5-фторфенолу й етилбромдифторацетату в ацетоні протягом ночі за наявності карбонату калію.

Приклад одержання CLXXIV

(2S)-2,3-Дигідро-1-[[2'-(дифторметокси)-4'-фтор[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-1H-індол-2-карбонова кислота

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання CX, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання IVa, отримали (2S)-2,3-дигідро-1-[[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)феніл]сульфоніл]-1H-індол-2-карбонову кислоту; потім її піддають взаємодії згідно з Прикладом 1 зі сполукою, одержаною згідно з Прикладом одержання CLXXIII, з отриманням очікуваного продукту у вигляді бежевої твердої речовини (вихід=52%).

Приклад 481

4-[2-[[[(2S)-1-[[2'-(Дифторметокси)-4'-фтор[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензойної кислоти 1,1-диметилетилловий ефір

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 470, починаючи з кислоти, отриманої згідно з Прикладом одержання CLXXIV, очікуваний продукт отримали у вигляді білої твердої речовини (вихід=61%).

Т. пл.=60-70°C.

Приклад 482

4-[2-[[[(2S)-1-[[2'-(Дифторметокси)-4'-фтор[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензойної кислоти

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу 298, починаючи з ефіру, отриманого згідно з Прикладом 481, очікуваний продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (вихід=78%).

Т. пл.=70°C.

Приклад 483

4-[[[(2S)-1-[[2'-(Дифторметокси)-4'-фтор[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]бензойної кислоти

Слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання CLXVI і Прикладу 472, починаючи зі сполуки, одержаної згідно з Прикладом одержання CLXXIV, очікуваний продукт отримали у вигляді білої твердої речовини (вихід=26%).

Т. пл.=92-97°C.

Наведені нижче сполуки одержали, слідуючи методиці, аналогічній Прикладу одержання CLXXIV і Прикладам 481-483:

Приклад 484

4-[2-[[[1-[[2'-(Дифторметокси)-4'-фтор[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-4-метокси-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензойної кислоти 1,1-диметилетиловий ефір

Біла тверда речовина (вихід=71%).

Т. пл.=60-76°C.

Приклад 485

4-[2-[[[1-[[2'-(Дифторметокси)-4'-фтор[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-4-метокси-

1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]етокси]бензойної кислоти

Біла тверда речовина (вихід=98%).

Т. пл.=69-73°C.

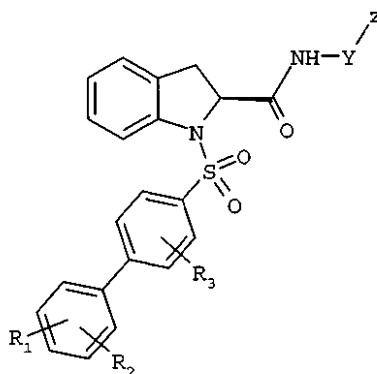
Приклад 486

4-[[[1-[[2'-(Дифторметокси)-4'-фтор[1,1'-дифеніл]-4-іл]сульфоніл]-2,3-дигідро-4-метокси-1Н-індол-2-іл]карбоніл]аміно]метил]бензойної кислоти

Біла тверда речовина (вихід=60%).

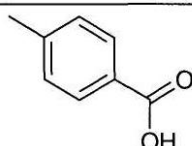

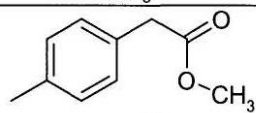
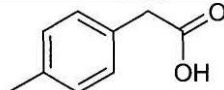
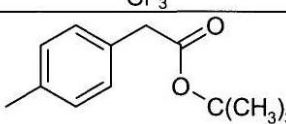
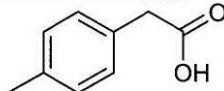
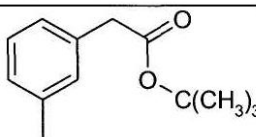
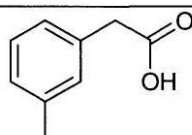


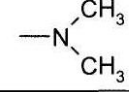

Т. пл.=230-240°C.

Хімічні структури сполук, описаних вище, перераховані нижче в Таблиці:



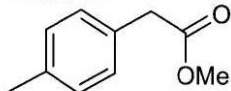
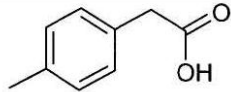
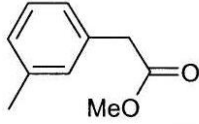
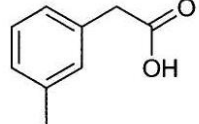
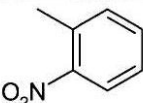
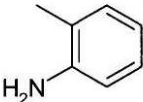
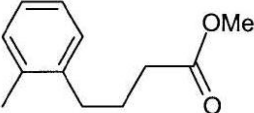
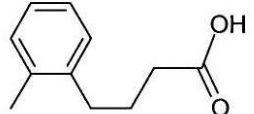
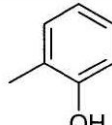
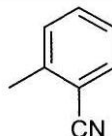
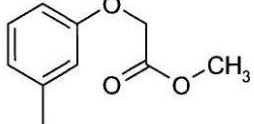
Пр.	R ₁	R ₂	R ₃	Y	Z
1	4'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂	
2	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂	
3	2'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂	
4	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂	
5	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂	

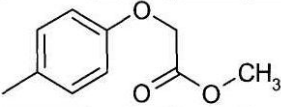
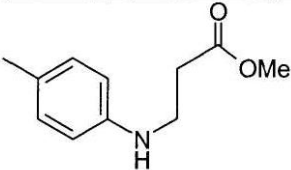
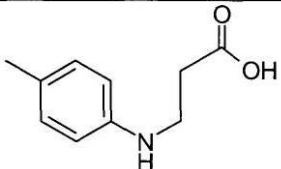
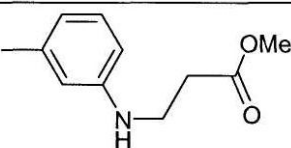
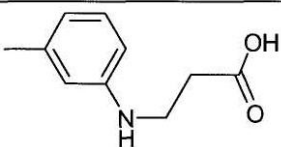
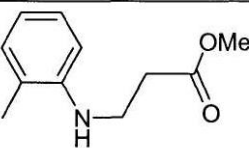
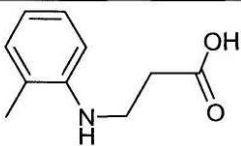
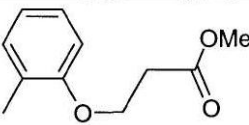
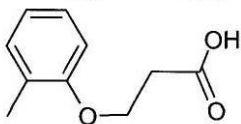
139		92013		140	
6	3'-CF ₃	H	H		
7	2'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂	
8	2'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₃	
9	2'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₃	
10	2'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₄	
11	2'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂	
12	2'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₃	
13	2'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₃ -O-	-CH ₃
14	2'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₃	
15	2'-CF ₃	H	H	CH ₂	CF ₃
16	2'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₃	
17	2'-CF ₃	H	H	CH ₂	

141		92013		142	
18	2'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
19	2'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₄	
20	2'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₃	CF ₃
21	2'-CF ₃	H	H	CH ₂	
22	2'-CF ₃	H	H	CH ₂	
23	2'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂	CF ₃
24	2'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂	
25	2'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂	
26	2'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂	
27	2'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂	
28	2'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₅	
29	2'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₅	
30	2'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₄	
31	2'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₃	

	143			92013		144
32	2'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₃		
33	2'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-		
34	3'-CF ₃	4'-Cl	H	(CH ₂) ₂ -O-		
35	5'-CF ₃	2'-Cl	H	(CH ₂) ₂ -O-		
36	4'-CF ₃	3'-Cl	H	(CH ₂) ₂ -O-		
37	2'-O-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-		
38	3'-O-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-		
39	3'-O-CH ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-		
40	2'-F	H	H	(CH ₂) ₂ -O-		
41	2'-CH ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-		
42	3'-iPr	H	H	(CH ₂) ₂ -O-		
43	2'-O-CH ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-		

145		92013			146
44	3'-Cl	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
45	4'-Cl	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
46	2'-Cl	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
47	3'-F	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
48	2'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
49	3'-CH ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
50	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂	
51	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂	
52	3'-CF ₃	H	H	CH ₂	
53	3'-CF ₃	H	H	CH ₂	
54	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
55	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	

147		92013			148
56	H	H	2-CF ₃	(CH ₂) ₂ -O-	
57	H	H	2-CF ₃	(CH ₂) ₂ -O-	
58	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
59	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
60	3'-CF ₃	H	H	CH ₂	
61	3'-CF ₃	H	H	CH ₂	
62	3'-CF ₃	H	H	CH ₂	
63	3'-CF ₃	H	H	CH ₂	
64	3'-CF ₃	H	H	CH ₂	
65	3'-CF ₃	H	H	CH ₂	
66	3'-CF ₃	H	H	CH ₂	

149		92013			150
67	3'-CF ₃	H	H	CH ₂	
68	3'-CF ₃	H	H	CH ₂	
69	3'-CF ₃	H	H	CH ₂	
70	3'-CF ₃	H	H	CH ₂	
71	3'-CF ₃	H	H	CH ₂	
72	3'-CF ₃	H	H	CH ₂	
73	3'-CF ₃	H	H	CH ₂	
74	3'-CF ₃	H	H	CH ₂	
75	3'-CF ₃	H	H	CH ₂	

151		92013			152
76	3'-CF ₃	H	H	CH ₂	
77	3'-CF ₃	H	H	CH ₂	
78	3'-CF ₃	H	H	CH ₂	
79	3'-CF ₃	H	H	CH ₂	
80	3'-CF ₃	H	H	CH ₂	
81	3'-CF ₃	H	H	CH ₂	
82	3'-CF ₃	H	H	CH ₂	
83	3'-CF ₃	H	H	CH ₂	
84	3'-CF ₃	H	H	CH ₂	
85	3'-CF ₃	H	H	CH ₂	

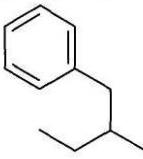
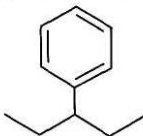
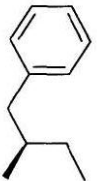

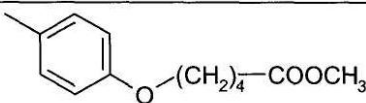
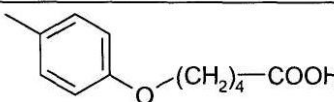
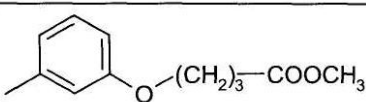
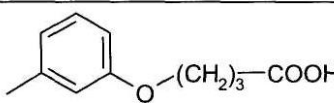
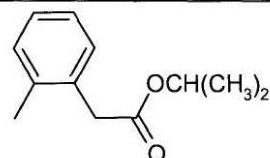
	153			92013		154
86	3'-CF ₃	H	H	CH ₂		
87	3'-CF ₃	H	H	CH ₂		
88	3'-CF ₃	H	H	CH ₂		
89	3'-CF ₃	H	H	CH ₂		
90	3'-CF ₃	H	H	CH ₂		
91	3'-CF ₃	H	H	CH ₂		
92	3'-CF ₃	H	H	CH ₂		
93	3'-CF ₃	H	H	CH ₂		
94	3'-CF ₃	H	H	CH ₂		
95	3'-CF ₃	H	H	CH ₂		
96	3'-CF ₃	H	H	CH ₂		

155		92013			156
97	3'-CF ₃	H	H	CH ₂	
98	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
99	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
100	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
101	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂	
102	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂	
103	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂	
104	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂	
105	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
106	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
107	3'-CF ₃	H	H		-COOH

157

92013

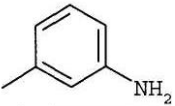
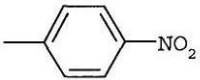
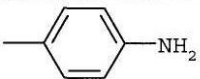
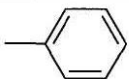
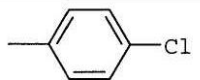
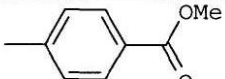
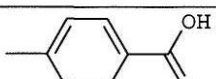
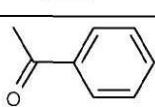
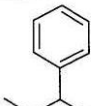
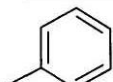
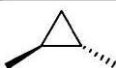
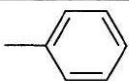
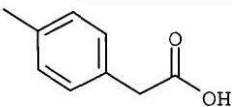
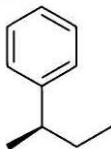
158

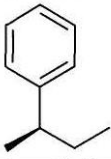
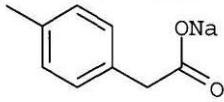
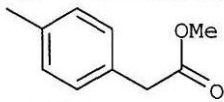
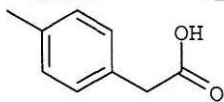
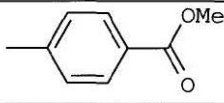
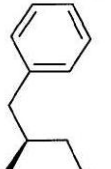
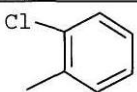
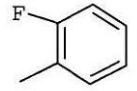
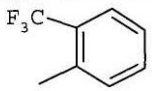
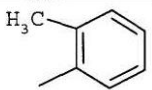
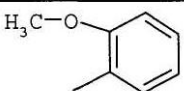
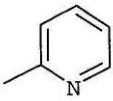
108	3'-CF ₃	H	H		-COOH
109	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₆	-COOH
110	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₈	-COOH
111	3'-CF ₃	H	H		-COOH
112	3'-CF ₃	H	H		-COOC(CH ₃) ₃
113	3'-CF ₃	H	H		-COOH
114	3'-CF ₃	H	H	CH ₂	
115	3'-CF ₃	H	H	CH ₂	
116	3'-CF ₃	H	H	CH ₂	
117	3'-CF ₃	H	H	CH ₂	
118	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	

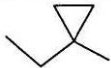
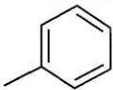
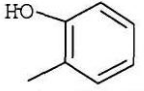
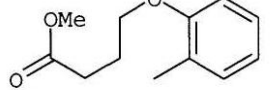
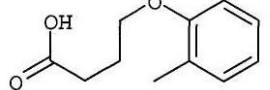
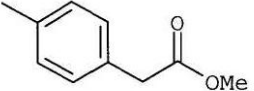
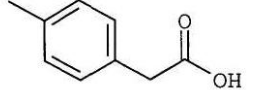
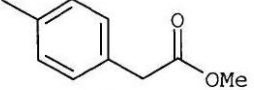
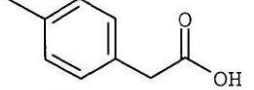
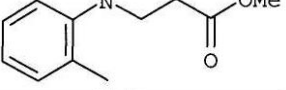
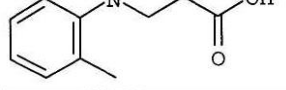
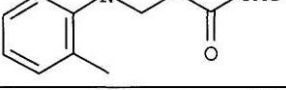
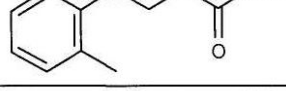
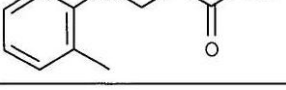
159		92013		160	
119	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
120	3'-CF ₃	H	H	CH ₂	
121	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂	
122	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂	
123	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂	
124	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂	
125	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂	
126	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂	
127	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂	
128	3'-CF ₃	H	H	CH ₂	
129	3'-CF ₃	H	H	CH ₂	
130	3'-CF ₃	H	H	CH ₂	

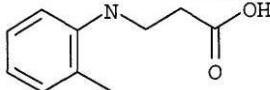
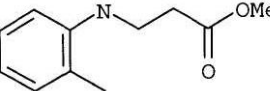
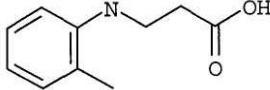
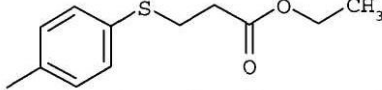
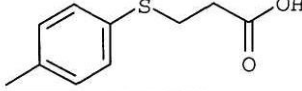
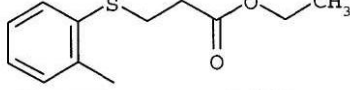
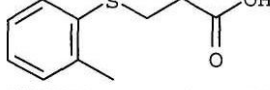
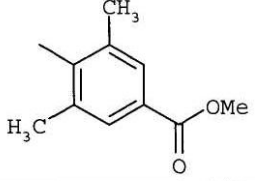
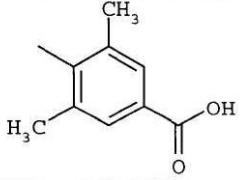
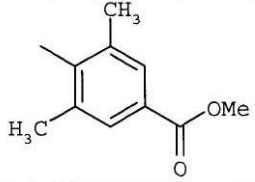
161		92013			162
131	3'-CF ₃	H	H	CH ₂	
132	3'-CF ₃	H	H	CH ₂	
133	3'-CF ₃	H	H	CH ₂	
134	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂	
135	2'-CF ₃	H	H	CH ₂	
136	2'-CF ₃	H	H	CH ₂	
137	3'-CF ₃	H	H	CH ₂	
138	3'-CF ₃	H	H	CH ₂	
139	3'-CF ₃	H	H	CH ₂	
140	3'-CF ₃	H	H	CH ₂	
141	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂	
142	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂	

163		92013		164	
143	2'-CF ₃	H	H	-(CH ₂) ₂ -S-	
144	2'-CF ₃	H	H	-(CH ₂) ₂ -S-	
145	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -S-	
146	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -S-	
147	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
148	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
149	2'-CF ₃	H	H	CH ₂	
150	2'-CF ₃	H	H	CH ₂	
151	3'-CF ₃	H	H	CH ₂	
152	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
153	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
154	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
155	3'-CF ₃	H	H	CH ₂	

165		92013			166
156	3'-CF ₃	H	H	CH ₂	
157	3'-CF ₃	H	H	CH ₂	
158	3'-CF ₃	H	H	CH ₂	
159	4'-F	H	H	CH ₂	
160	4'-F	H	H	(CH ₂) ₂	
161	4'-F	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
162	4'-F	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
163	4'-F	H	H	CH ₂	
164	4'-F	H	H		
165	4'-F	H	H		
166	4'-F	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
167	4'-F	H	H		-COOC(CH ₃) ₃

167		92013		168	
168	4'-F	H	H		-COOH
169	3'-CF ₃	H	H	CH ₂	
170 *	3'-CF ₃	H	H	CH ₂	
171 *	3'-CF ₃	H	H	CH ₂	
172	4'-F	H	H	CH ₂	
173	4'-F	H	H		-COOC(CH ₃) ₃
174	3'-CF ₃	H	H	CH ₂	
175	3'-CF ₃	H	H	CH ₂	
176	3'-CF ₃	H	H	CH ₂	
177	3'-CF ₃	H	H	CH ₂	
178	3'-CF ₃	H	H	CH ₂	
179	3'-CF ₃	H	H	CH ₂	

169				92013	170
180	3'-CF ₃	H	H		
181	3'-CF ₃	H	H	CH ₂	
182	3'-CF ₃	H	H	CH ₂	
183	3'-CF ₃	H	H	CH ₂	
184	2'-CH ₃	4'-F	H	(CH ₂) ₂ -O-	
185	2'-CH ₃	4'-F	H	(CH ₂) ₂ -O-	
186	2'-CH ₃	4'-F	H	CH ₂	
187	2'-CH ₃	4'-F	H	CH ₂	
188	2'-CH ₃	4'-F	H	CH ₂	
189	2'-CH ₃	4'-F	H	CH ₂	
190	2'-Cl	4'-F	H	CH ₂	
191	2'-Cl	4'-F	H	CH ₂	
192	2'-OCH ₃	4'-F	H	CH ₂	

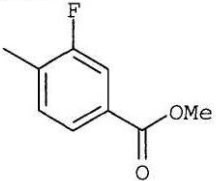
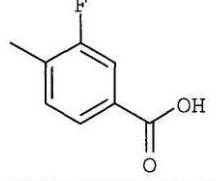
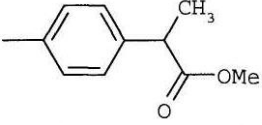
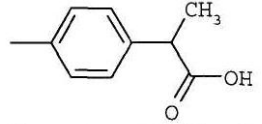
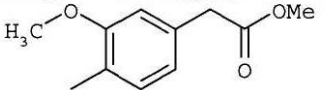
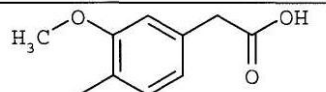
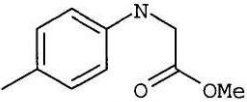
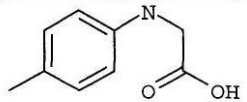

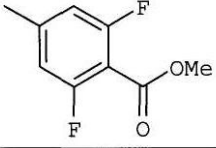
171					92013	172
193	2'-OCH ₃	4'-F	H	CH ₂		
194	2'-F	4'-F	H	CH ₂		
195	2'-F	4'-F	H	CH ₂		
196	3'-CF ₃	H	H	CH ₂		
197	3'-CF ₃	H	H	CH ₂		
198	3'-CF ₃	H	H	CH ₂		
199	3'-CF ₃	H	H	CH ₂		
200	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-		
201	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-		
202	4'-F	H	H	(CH ₂) ₂ -O-		

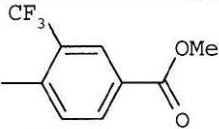
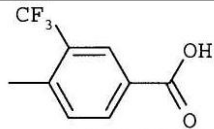
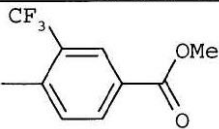
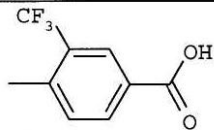
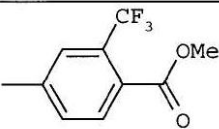
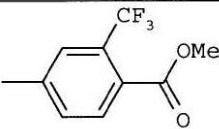
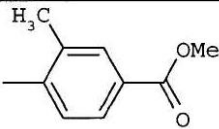
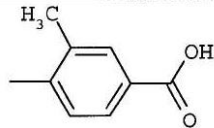
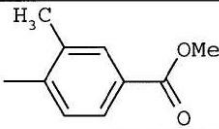
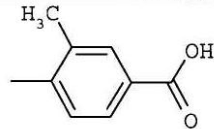
173		92013			174
203	4'-F	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
204	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
205	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
206	4'-F	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
207	4'-F	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
208	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
209	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	

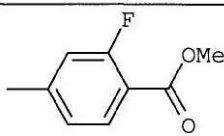
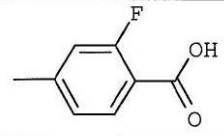
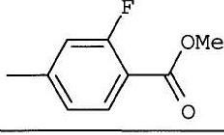
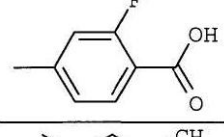
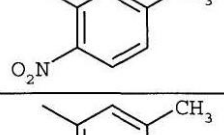
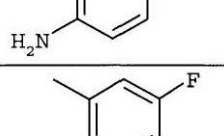
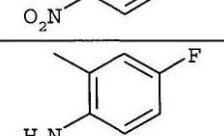
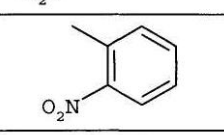
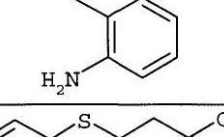
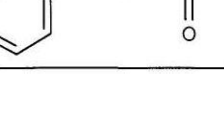

175

92013

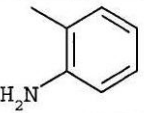
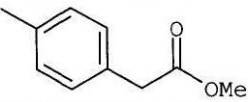
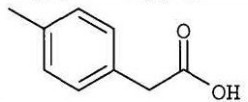
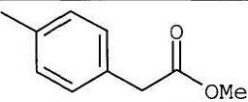
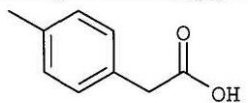
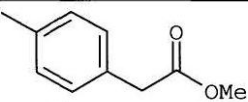
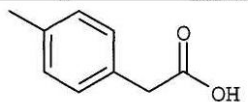
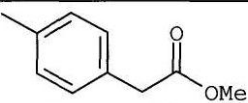
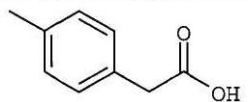
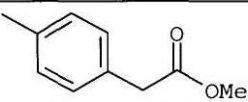
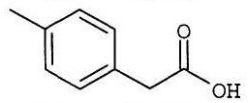
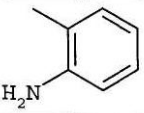
176

210	4'-F	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
211	4'-F	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
212	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
213	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
214	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
215	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
216	3'-CF ₃	H	H	CH ₂	
217	3'-CF ₃	H	H	CH ₂	
218	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
219	4'-F	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	

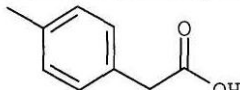
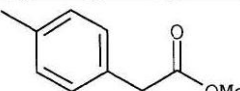
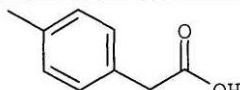
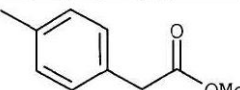
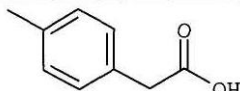
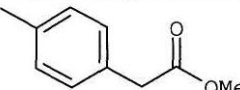
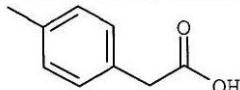
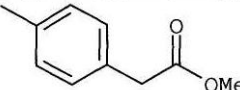
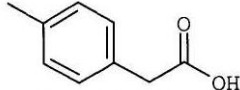
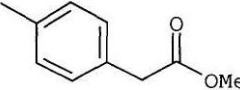
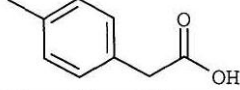
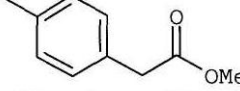
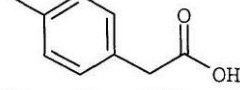
177		92013		178	
220	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
221	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
222	4'-F	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
223	4'-F	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
224	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
225	4'-F	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
226	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
227	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
228	4'-F	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
229	4'-F	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	

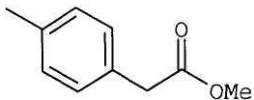
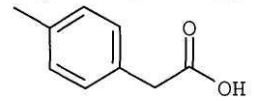
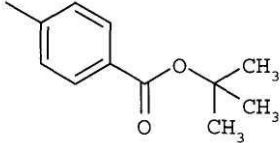
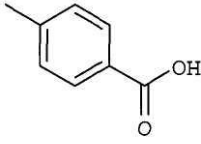
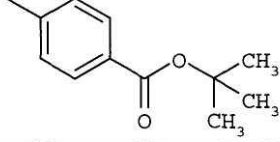
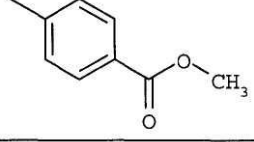
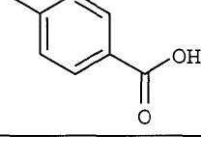
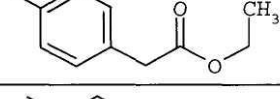
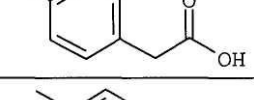
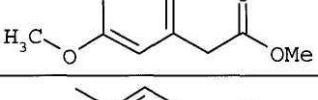
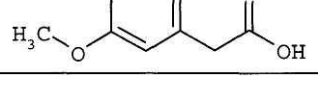
179		92013		180	
230	4'-F	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
231	4'-F	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
232	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
233	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
234	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
235	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
236	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
237	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
238	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
239	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
240	3'-CF ₃	H	H	CH ₂	

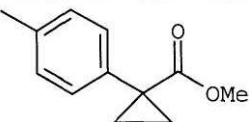
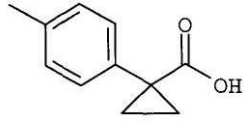
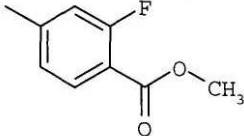
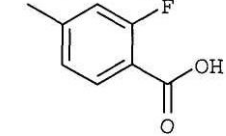
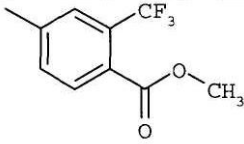
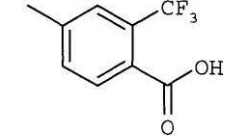
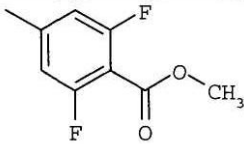
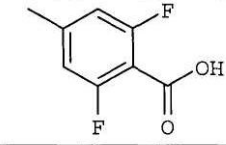
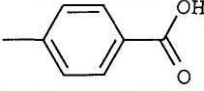
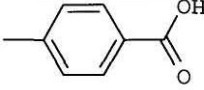
181		92013			182
241	3'-CF ₃	H	H	CH ₂	
242	2'-Cl	4'-F	H		-COOH
243	3'-CF ₃	H	H	CH ₂	
244	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₃	
245	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₃	
246	2'-F	4'-F	H	CH ₂	
247	2'-F	4'-F	H	CH ₂	
248	2'-CH ₃	4'-F	H	CH ₂	
249	2'-CH ₃	4'-F	H	CH ₂	
250	2'-OCH ₃	4'-F	H	(CH ₂) ₂ -O-	
251	2'-OCH ₃	4'-F	H	(CH ₂) ₂ -O-	
252	2'-OCH ₃	4'-F	H	CH ₂	
253	2'-OCH ₃	4'-F	H	CH ₂	

183					92013	184
254	2'-OCH ₃	4'-F	H	CH ₂		
255	2'-F	4'-F	H	CH ₂		
256	2'-F	4'-F	H	CH ₂		
257	2'-F	4'-F	H	(CH ₂) ₂ -O-		
258	2'-F	4'-F	H	(CH ₂) ₂ -O-		
259	3'-CH ₃	H	H	CH ₂		
260	3'-CH ₃	H	H	CH ₂		
261	2'-Cl	4'-F	H	(CH ₂) ₂ -O-		
262	2'-Cl	4'-F	H	(CH ₂) ₂ -O-		
263	2'-Cl	4'-F	H	CH ₂		
264	2'-Cl	4'-F	H	CH ₂		
265	2'-Cl	4'-F	H	CH ₂		

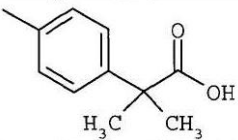
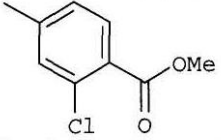
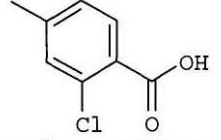
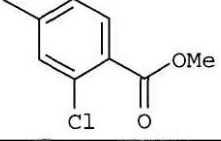
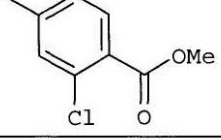
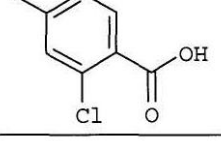
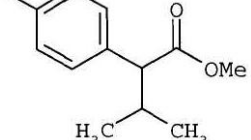
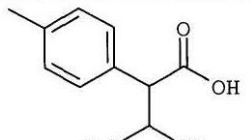
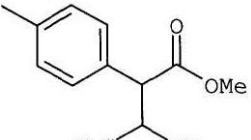
185		92013			186
266	3'-Cl	H	H	CH ₂	
267	3'-Cl	H	H	CH ₂	
268	3'-C ₂ H ₅	H	H	CH ₂	
269	3'-C ₂ H ₅	H	H	CH ₂	
270	2'-CF ₃	4'-F	H	(CH ₂) ₂ -O-	
271	2'-CF ₃	4'-F	H	(CH ₂) ₂ -O-	
272	2'-CN	4'-F	H	(CH ₂) ₂ -O-	
273	2'-CN	4'-F	H	(CH ₂) ₂ -O-	
274	4'-Cl	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
275	2'-Cl	5'-CF ₃	H	(CH ₂) ₂ -O-	
276	2'-F	5'-CF ₃	H	(CH ₂) ₂ -O-	
277	2'-F	5'-CF ₃	H	(CH ₂) ₂ -O-	
278	2'-F	5'-CH ₃	H	(CH ₂) ₂ -O-	

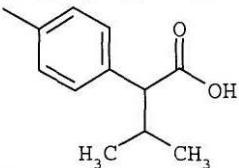
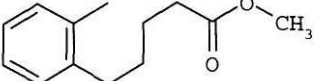

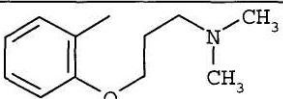
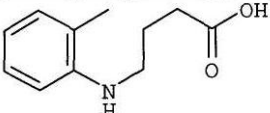
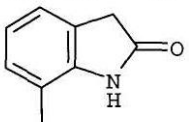


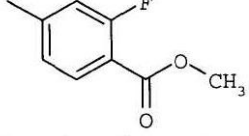
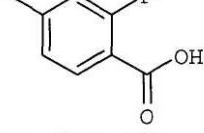
187		92013			188
279	2'-F	5'-CH ₃	H	(CH ₂) ₂ -O-	
280	2'-OCH ₃	5'-CH ₃	H	(CH ₂) ₂ -O-	
281	2'-OCH ₃	5'-CH ₃	H	(CH ₂) ₂ -O-	
282	2'-CH ₃	5'-CH ₃	H	(CH ₂) ₂ -O-	
283	2'-CH ₃	5'-CH ₃	H	(CH ₂) ₂ -O-	
284	2'-OCH ₃	5'-CF ₃	H	(CH ₂) ₂ -O-	
285	2'-OCH ₃	5'-CF ₃	H	(CH ₂) ₂ -O-	
286	2'-CH ₃	5'-CF ₃	H	(CH ₂) ₂ -O-	
287	2'-CH ₃	5'-CF ₃	H	(CH ₂) ₂ -O-	
288	2'-Cl	5'-CH ₃	H	(CH ₂) ₂ -O-	
289	2'-Cl	5'-CH ₃	H	(CH ₂) ₂ -O-	
290	2'-Cl	5'-Cl	H	(CH ₂) ₂ -O-	
291	2'-Cl	5'-Cl	H	(CH ₂) ₂ -O-	

189		92013			190
292	2'-Cl	5'-F	H	(CH ₂) ₂ -O-	
293	2'-Cl	5'-F	H	(CH ₂) ₂ -O-	
294	2'-Cl	5'-CF ₃	H	(CH ₂) ₂ -O-	
295	2'-Cl	5'-CF ₃	H	(CH ₂) ₂ -O-	
296	2'-Cl	5'-CF ₃	H	(CH ₂) ₂ -NH-	
297	2'-Cl	5'-CF ₃	H	(CH ₂) ₂ -NH-	
298	2'-Cl	5'-CF ₃	H	(CH ₂) ₂ -NH-	
299	2'-Cl	5'-CF ₃	H	(CH ₂) ₂ -NH-	
300	2'-Cl	5'-CF ₃	H	(CH ₂) ₂ -NH-	
301	2'-Cl	5'-CF ₃	H	(CH ₂) ₂ -O-	
302	2'-Cl	5'-CF ₃	H	(CH ₂) ₂ -O-	

191		92013			192
303	2'-Cl	5'-CF ₃	H	(CH ₂) ₂ -O-	
304	2'-Cl	5'-CF ₃	H	(CH ₂) ₂ -O-	
305	2'-Cl	5'-CF ₃	H	(CH ₂) ₂ -O-	
306	2'-Cl	5'-CF ₃	H	(CH ₂) ₂ -O-	
307	2'-Cl	5'-CF ₃	H	(CH ₂) ₂ -O-	
308	2'-Cl	5'-CF ₃	H	(CH ₂) ₂ -O-	
309	2'-Cl	5'-CF ₃	H	(CH ₂) ₂ -O-	
310	2'-Cl	5'-CF ₃	H	(CH ₂) ₂ -O-	
311	4'-F	2'-F	H	-CH-	
312	4'-F	2'-Cl	H	-CH ₂ -	

193		92013			194
313	2'-Cl	5'-CF ₃	H	(CH ₂) ₂ -O-	
314	2'-Cl	5'-CF ₃	H	(CH ₂) ₂ -O-	
315	2'-Cl	5'-CF ₃	H	(CH ₂) ₂ -O-	
316	2'-Cl	5'-CF ₃	H	(CH ₂) ₂ -O-	
317	2'-Cl	5'-CF ₃	H	(CH ₂) ₂ -O-	
318	2'-Cl	5'-CF ₃	H	(CH ₂) ₂ -O-	
319	2'-Cl	5'-CF ₃	H	(CH ₂) ₂ -O-	
320	2'-Cl	5'-CF ₃	H	(CH ₂) ₂ -O-	
321	4'-F	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
322	4'-F	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
323	2'-Cl	5'-CF ₃	H	(CH ₂) ₂ -O-	

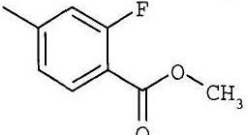

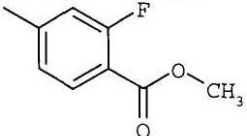
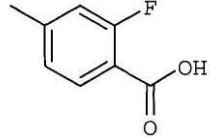


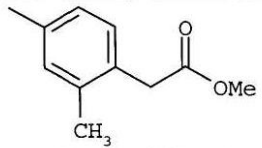
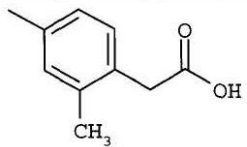
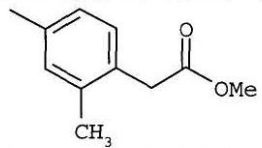
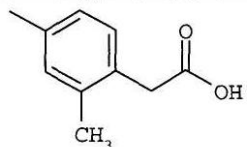
195		92013			196
324	2'-Cl	5'-CF ₃	H	(CH ₂) ₂ -O-	
325	2'-Cl	5'-CF ₃	H	(CH ₂) ₂ -O-	
326	2'-Cl	5'-CF ₃	H	(CH ₂) ₂ -O-	
327	4'-F	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
328	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
329	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
330	2'-Cl	5'-CF ₃	H	(CH ₂) ₂ -O-	
331	2'-Cl	5'-CF ₃	H	(CH ₂) ₂ -O-	
332	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	

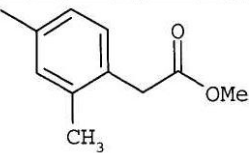
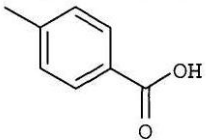
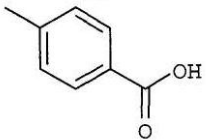
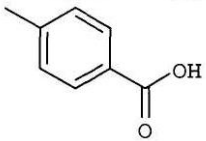
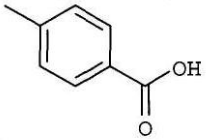
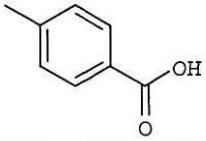
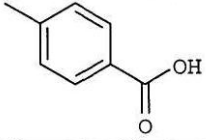
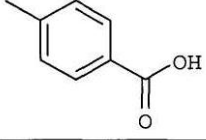
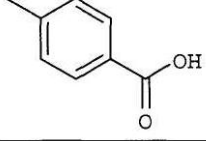
197		92013			198
333	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
334	3'-CF ₃	H	H	-CH ₂ -	
335	3'-CF ₃	H	H	-CH ₂ -	
336	3'-CF ₃	H	H	-CH ₂ -	
337	3'-CF ₃	H	H	-CH ₂ -	
338	3'-CF ₃	H	H	-CH ₂ -	
339	2'-Cl	4'-F	H	(CH ₂) ₂ -O-	
340	2'-Cl	4'-F	H	(CH ₂) ₂ -O-	
341	2'-OCH ₃	4'-F	H	(CH ₂) ₂ -O-	
342	2'-OCH ₃	4'-F	H	(CH ₂) ₂ -O-	

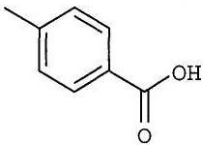
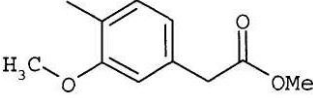
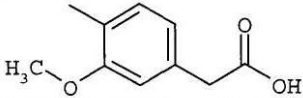
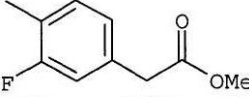
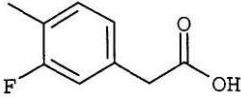
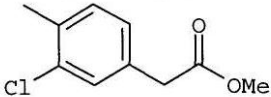
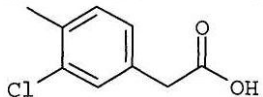
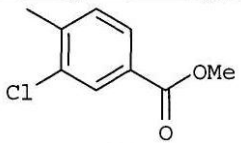
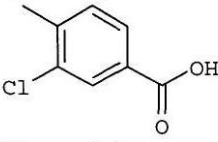
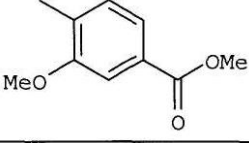
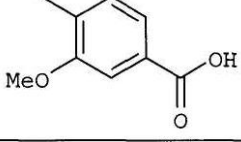
199

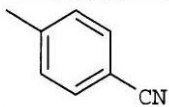
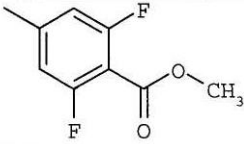
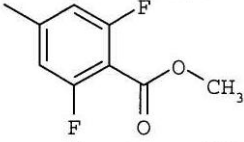
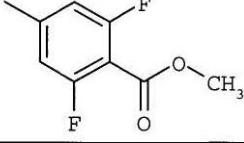
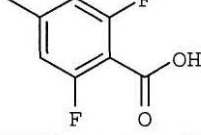
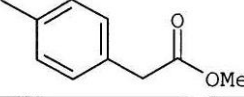
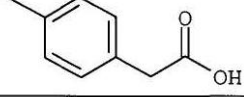
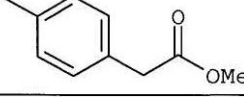
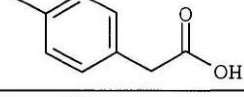
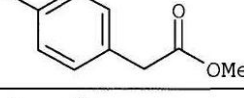
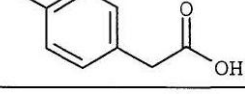
92013

200

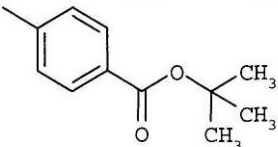
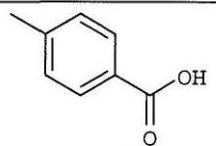
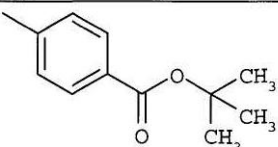
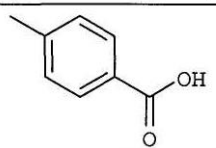
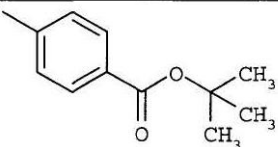
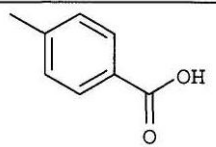
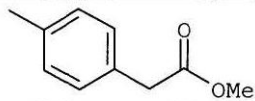
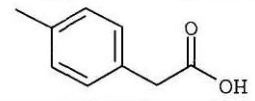
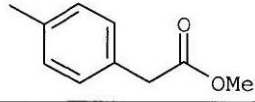
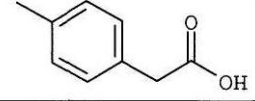
343	2'-F	4'-F	H	(CH ₂) ₂ -O-	
344	2'-F	4'-F	H	(CH ₂) ₂ -O-	
345	2'-CH ₃	4'-F	H	(CH ₂) ₂ -O-	
346	2'-CH ₃	4'-F	H	(CH ₂) ₂ -O-	
347	3'-CF ₃	H	H	-(CH ₂) ₅ -	
348	3'-CF ₃	H	H	-(CH ₂) ₅ -	
349	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
350	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
351	2'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
352	2'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	

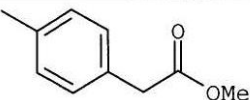
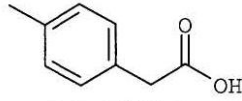
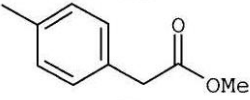
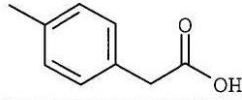
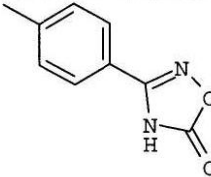
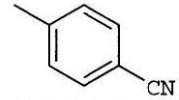
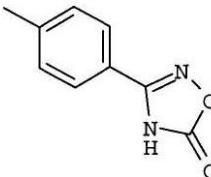
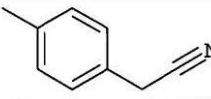
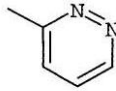
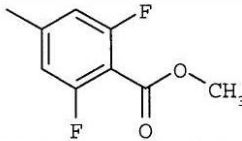

	201		92013		202
353	3'-CF ₃	H	H	-CH ₂ -	
354	2'-OCH ₃	5'-CH ₃	H	-CH ₂ -	
355	2'-F	5'-CH ₃	H	-CH ₂ -	
356	2'-F	5'-CF ₃	H	-CH ₂ -	
357	2'-CH ₃	5'-CH ₃	H	-CH ₂ -	
358	2'-Cl	5'-CF ₃	H	-CH ₂ -	
359	3'-CH ₃	H	H	-CH ₂ -	
360	2'-OCH ₃	5'-CF ₃	H	-CH ₂ -	
361	2'-CH ₃	5'-CF ₃	H	-CH ₂ -	

203		92013			204
362	2'-Cl	5'-CH ₃	H	-CH ₂ -	
363	3'-CF ₃	H	H	-CH ₂ -	
364	3'-CF ₃	H	H	-CH ₂ -	
365	3'-CF ₃	H	H	-CH ₂ -	
366	3'-CF ₃	H	H	-CH ₂ -	
367	3'-CF ₃	H	H	-CH ₂ -	
368	3'-CF ₃	H	H	-CH ₂ -	
369	3'-CF ₃	H	H	-CH ₂ -	
370	3'-CF ₃	H	H	-CH ₂ -	
371	3'-CF ₃	H	H	-CH ₂ -	
372	3'-CF ₃	H	H	-CH ₂ -	

205		92013			206
373	3'-CF ₃	H	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
374	2'-F	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
375	2'-OCH ₃	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
376	2'-Cl	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
377	2'-Cl	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
378	4'-CH ₃	H	2-CF ₃	-(CH ₂) ₂ -O-	
379	4'-CH ₃	H	2-CF ₃	-(CH ₂) ₂ -O-	
380	4'-Cl	H	2-CF ₃	-(CH ₂) ₂ -O-	
381	4'-Cl	H	2-CF ₃	-(CH ₂) ₂ -O-	
382	4'-F	H	2-CF ₃	-(CH ₂) ₂ -O-	
383	4'-F	H	2-CF ₃	-(CH ₂) ₂ -O-	

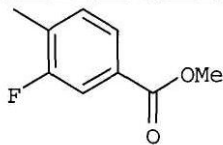
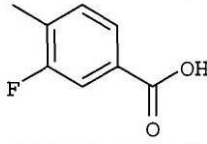
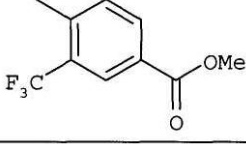
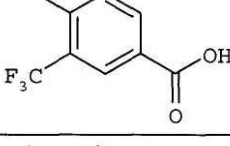
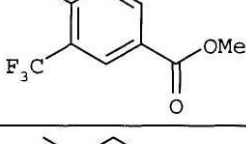
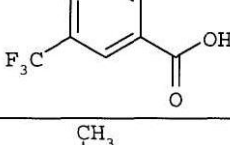
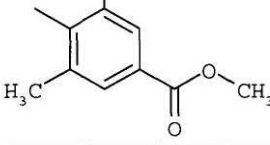
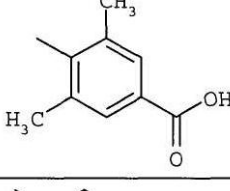
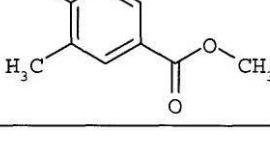
207		92013			208
384	3'-CF ₃	H	2-F	-(CH ₂) ₂ -O-	
385	3'-CF ₃	H	2-F	-(CH ₂) ₂ -O-	
386	3'-CF ₃	H	2-Cl	-(CH ₂) ₂ -O-	
387	3'-CF ₃	H	2-Cl	-(CH ₂) ₂ -O-	
388	3'-CF ₃	H	2-CH ₃	-(CH ₂) ₂ -O-	
389	3'-CF ₃	H	2-CH ₃	-(CH ₂) ₂ -O-	
390	3'-CF ₃	H	H	-(CH ₂)-	
391	3'-CF ₃	H	H	-(CH ₂)-	
392	3'-CF ₃	H	H	-(CH ₂)-	
393	3'-CF ₃	H	H	-(CH ₂)-	
394	4'-F	2'-CH ₃	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
395	4'-F	2'-CH ₃	H	-(CH ₂) ₂ -O-	

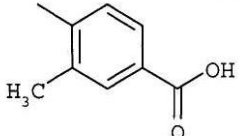
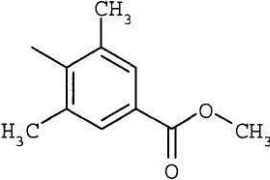
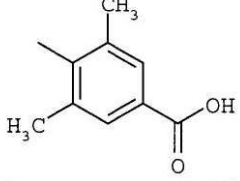
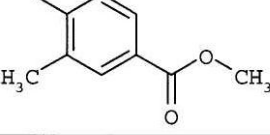
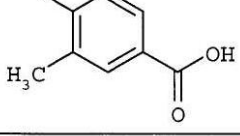
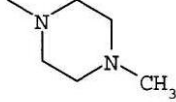
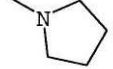

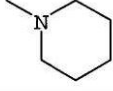
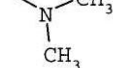
209		92013			210
396	2'-F	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
397	2'-F	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
398	2'-Cl	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
399	2'-Cl	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
400	2'-OCH ₃	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
401	2'-OCH ₃	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
402	3'-CF ₃	H	H	-CH ₂ -	
403	3'-CF ₃	H	H	-CH ₂ -	
404	3'-CF ₃	H	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
405	3'-CF ₃	H	H	-(CH ₂) ₂ -O-	

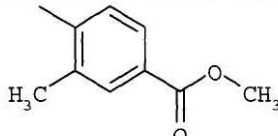
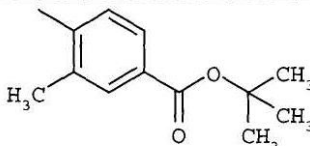
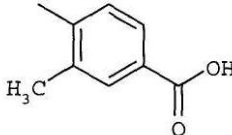
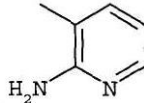
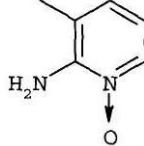
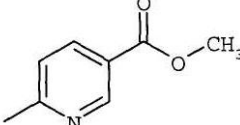
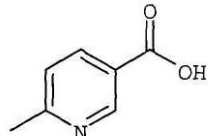
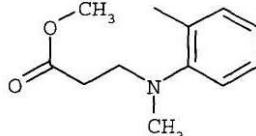
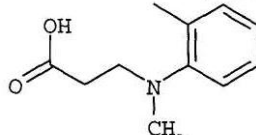
	211			92013		212
406 *	3'-CF ₃	H	H	-(CH ₂) ₂ -O-		
407 *	3'-CF ₃	H	H	-(CH ₂) ₂ -O-		
408	2'-Cl	5'-CF ₃	H	-(CH ₂) ₂ -O-		
409	2'-Cl	5'-CF ₃	H	-(CH ₂) ₂ -O-		
410	3'-CF ₃	H	H	-(CH ₂) ₂ -O-		
411	3'-CF ₃	H	H	-CH ₂ -		
412	3'-CF ₃	H	H	-CH ₂ -		
413	3'-CF ₃	H	H	-CH ₂ -		
414	3'-CF ₃	H	H	-(CH ₂) ₂ -O-		
415	2'-CH ₃	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-		
416	2'-CH ₃	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-		

213		92013			214
417	2'-Cl	5'-CF ₃	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
418	2'-Cl	5'-CF ₃	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
419	2'-OCH ₃	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
420	2'-OCH ₃	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
421	2'-OCH ₃	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
422	2'-OCH ₃	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
423	2'-OCH ₃	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
424	2'-OCH ₃	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
425	2'-CH ₃	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	

215				92013	216
426	2'-CH ₃	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
427	2'-F	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
428	2'-F	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
429	2'-OCH ₃	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
430	2'-OCH ₃	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
431	2'-Cl	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
432	2'-Cl	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
433	2'-F	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
434	2'-F	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	

217		92013			218
435	2'-CH ₃	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
436	2'-CH ₃	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
437	2'-F	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
438	2'-F	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
439	2'-Cl	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
440	2'-Cl	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
441	2'-Cl	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
442	2'-Cl	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
443	2'-Cl	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	

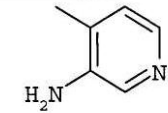
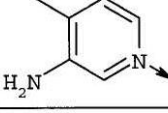
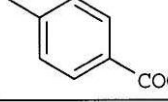
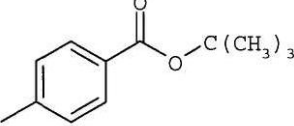
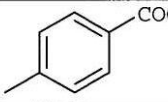
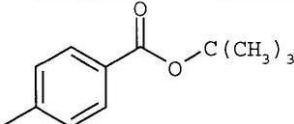
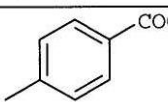
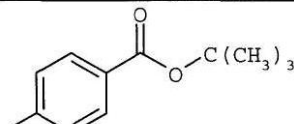
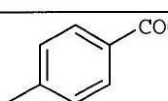
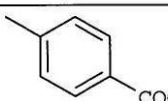
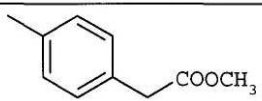
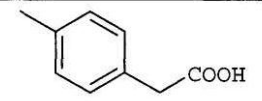
219		92013			220
444	2'-Cl	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
445	2'-CH ₃	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
446	2'-CH ₃	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
447	2'-CH ₃	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
448	2'-CH ₃	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
449	2'-Cl	4'-F	H	-(CH ₂) ₃ -	
450	2'-Cl	4'-F	H	-(CH ₂) ₃ -	
451	2'-Cl	4'-F	H	-(CH ₂) ₄ -	
452	2'-Cl	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -	
453	2'-Cl	4'-F	H	-(CH ₂) ₄ -	

	221		92013		222
454	2'-OCH ₃	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
455	2'-F	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
456	2'-F	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
457	2'-Cl	4'-F	H	-CH ₂ -	
458	2'-Cl	4'-F	H	-CH ₂ -	
459	2'-Cl	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
460	2'-Cl	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
461	2'-Cl	4'-F	H	-CH ₂ -	
462	2'-Cl	4'-F	H	-CH ₂ -	

223

92013

224

463	2'-Cl	4'-F	H	-CH ₂ -	
464	2'-Cl	4'-F	H	-CH ₂ -	
465 □	2'-F	4'-F	H	-CH ₂ -	
466 □	2'-F	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
467 □	2'-F	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
468 *	4'-F	H	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
469 *	4'-F	H	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
470 *	2'-F	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
471 *	2'-F	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
472 *	2'-F	4'-F	H	-CH ₂ -	
473 *	2'-F	4'-F	H	-CH ₂ -	
474 *	2'-F	4'-F	H	-CH ₂ -	

225				92013	226
475 #	2'-F	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
476 #	2'-F	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
477 #	2'-F	4'-F	H	-CH ₂ -	
478 *	2'-Cl	4'-F	H	-CH ₂ -	
479 *	2'-Cl	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
480 *	2'-Cl	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
481	2'-O-CHF ₂	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
482	2'-O-CHF ₂	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
483	2'-O-CHF ₂	4'-F	H	-CH ₂ -	
484 *	2'-O-CHF ₂	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
485 *	2'-O-CHF ₂	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
486 *	2'-O-CHF ₂	4'-F	H	-CH ₂ -	

Pr=1-метилетил (або ізопропіл)

* Сполуки 170, 171, 406, 407, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 478, 479, 480, 484, 485 і 486 є похідними рацемічної 4-метоксііндолін-2-карбонової кислоти.

■ Сполуки 465, 466 і 467 є похідними рацемічної 5-метоксііндолін-2-карбонової кислоти.

Сполуки 475, 476 і 477 є похідними рацемічної 7-метоксііндолін-2-карбонової кислоти.

Біологічна активність

Тест на трансактивацію хімерних білків GAL4-LXR після транзитної трансфекції в клітини COS-7.

Тести на трансактивацію засновані на здатності ядерних рецепторів:

(1) до зв'язування зі специфічною послідовністю ДНК (RE=елемент відповіді, Response Element), локалізованої перед промотором, через їхній ДНК-зв'язуючий домен (DBD);

(2) і до підвищення транскрипції гена під контролем даного промотора за наявності агоністич-

ного ліганда через їхній ліганд-зв'язуючий домен (LBD).

Метою тесту на трансактивацію клітин COS-7, розробленого тут, є оцінка ефекту сполук на активність людських рецепторів LXR: він дає можливість оцінити взаємодію сполук з рецепторами LXR і визначити EC_{50} цієї взаємодії. Цей тест заснований на використанні химерних білків "Gal4-LXR", що містять ліганд-зв'язуючий домен (LBD), LXR (людського $LXR\alpha$ або людського $LXR\beta$), злитий з ДНК-зв'язуючим доменом (DBD) Gal4. Клітини COS-7, таким чином, піддають транзитній котрансфекції:

- експресійним вектором, що кодує химерний білок "Gal4(DBD)- $LXR\alpha$ (LBD)", або експресійним вектором, що кодує химерний білок "Gal4(DBD)- $LXR\beta$ (LBD)"; і
- вектором-репортером, що містить Gal4-RE (елемент відповіді Gal4), що розпізнає DBD Gal4 і локалізований перед мінімальним промотором PTK, який контролює ген люциферази.

Активність люциферази, що продукується таким чином, генерує люмінесценцію за наявності надлишку субстрата, що є кількісним параметром, який відображає взаємодію сполуки з LBD LXR.

Сполуки згідно з винаходом оцінюють щодо еталонної сполуки (T-0901317, CAS RN: 293754-55-9).

У даному тесті сполуки згідно з винаходом мають EC_{50} нижче 1 мкМ, деякі сполуки мають значення 3-4 нМ.

Біологічні властивості сполук згідно з винаходом демонструють їхню потенційну цінність і їхню

користь для застосування як активних речовин лікарських засобів, призначених для лікування або попередження захворювань, залежних від порушення регуляції функцій рецепторів $LXR\alpha$ і $LXR\beta$, зокрема, гіперхолестеринемії та дисліпідемії, а також ожиріння, діабету, серцево-судинного захворювання, деяких типів нейродегенерації й запального захворювання.

Винахід, крім того, стосується фармацевтичних композицій, призначених для попередження або лікування вищезгаданих захворювань, коли вони містять щонайменше одну зі сполук формули I згідно з винаходом як активну речовину.

Препарати цих фармацевтичних композицій можна готувати загальноприйнятим способом і включати в них щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт, вибраний відповідно до бажаної фармацевтичної форми й бажаного режиму введення.

Сполуку за винаходом можна вводити пероральним, парентеральним або будь-яким іншим бажаним шляхом у вигляді стандартних доз, що містять від 5 до 250 міліграм активної речовини, причому можливо вводити ці дози від одного до трьох разів на добу.

Зокрема, сполуки за винаходом можна вводити перорально у вигляді пігулок або капсул, що містять загальноприйнятні ексципієнти, як-от стабілізатори, сурфактанти, сполучні агенти, змашувальні агенти й розпушувачі, прикладами яких є лактоза, крохмаль, маніт, похідна целюлози, похідні піролідону, лаурилсульфат натрію й стеарат магнію.