



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **75520** (13) **C2**
(51) **МПК**
C07D 209/04 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

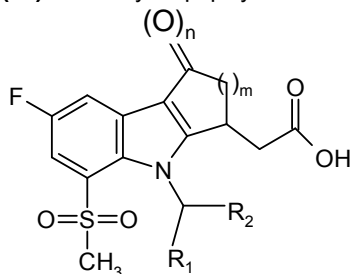
ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ФТОРЗАМІЩЕНІ ЦИКЛОАЛКАНОІНДОЛИ, КОМПОЗИЦІЯ, ЩО ЇХ МІСТИТЬ

1

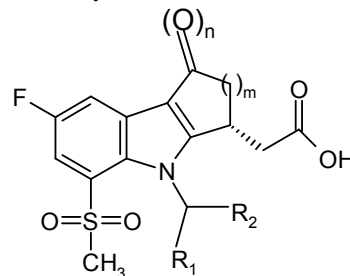
- (21) 20040807066
(22) 22.01.2003
(24) 17.04.2006
(86) PCT/CA03/00084, 22.01.2003
(31) 60/351,384
(32) 24.01.2002
(33) US
(46) 17.04.2006, Бюл. № 4, 2006 р.
(72) Бертелетт Карл, СА, Ляшанс Ніколя, СА, Лі
Ліанхай, СА, Стуріно Клаудіо, СА, Ванг Заойін,
СА
(73) МЕРК ФРОССТ КЕНАДА ЛТД, СА
(56) US 4 808 608
US 4 775 680
US 4 940 719
WO 02 08186
(57) 1. Сполука формули I:



і її фармацевтично прийнятні солі, де n дорівнює 0 або 1; m дорівнює 1, 2 або 3; R₁ являє собою H, C₁-C₃ алкіл, галогенований C₁-C₃ алкіл або циклопропіл; R₂ являє собою 4-хлорфеніл або 2,4,6-трихлорфеніл.

2

2. Сполука за п. 1, що має стереоконфігурацію, показану нижче:



3. Сполука за п. 2, де m дорівнює 1.
4. Сполука (-)-[4-(4-хлорбензил)-7-фтор-5-(метансульфоніл)-1,2,3,4-тетрагідроциклопента[b]індол-3-іл]оцтової кислоти і її фармацевтично прийнятні солі.
5. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з пп. 1-4 і фармацевтично прийнятний носій.
6. Композиція за п. 5, яка додатково містить другий активний інгредієнт, вибраний з антигістаміну, антагоніста лейкотриєну та інгібітора біосинтезу лейкотриєну.
7. Застосування сполуки або її солі за будь-яким з пп. 1-4 для виготовлення лікарського засобу для лікування захворювання, опосередкованого простагландином D2.
8. Застосування за п. 7, де вказаним захворюванням є застійна гіперемія носа, риніт або астма.

Даний винахід відноситься до сполук і до способів лікування опосередкованих простагландином захворювань, а також до деяких фармацевтичних композицій, що містять ці сполуки. Більш конкретно, сполуки даного винаходу структурно відрізняються від стероїдів, антигістамінів або адренергічних агоністів і являють собою антагоністи, які придушують носові і легеневі застійні ефекти, що індукуються простагландином D-типу.

У двох оглядових статтях описана характерис-

тика і терапевтична релевантність простаноїдних рецепторів, а також селективні агоністи і антагоністи, що найбільш широко використовуються: [Eicosanoids: From Biotechnology to Therapeutic Applications, Folco, Samuelsson, MacLough, and Velo eds, Plenum Press, New York, 1996, chap.14, 137-154 і Journal of Lipid Mediators and Cell Signalling, 1996, 14, 83-87]. У статті [T.Tsuri et al., опублікованій у 1997 в Journal of Medicinal Chemistry, vol.40, pp.3504-3507], вказується, що "PGD2, очевидно, є

(13) **C2**

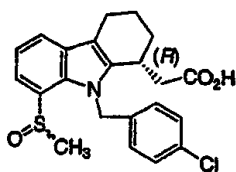
(11) **75520**

(19) **UA**

важливим медіатором в різних алергічних захворюваннях, таких як алергічний риніт, атонічна астма, алергічний кон'юнктивіт і атонічний дерматит". Зовсім нещодавно - у статті [Matsuoka et al. Science (2000), 287:2013-7], повідомлялось, що PGD2 є ключовим медіатором при алергічній астмі. Крім того, в патентах, таких як патент США №4808608, описані антагоністи простагландину, які можуть бути використані для лікування алергічних захворювань, а особливо алергічної астми. Антагоністи PGD2 описані, наприклад, в європейській патентній заявці 837052 і в заявці PCT WO 98/25919, а також у WO 99/62555.

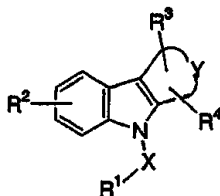
У патенті США №4808608 описані похідні тетрагідрокарбазол-1-алканової кислоти, що використовуються як антагоністи простагландину.

У заявці PCT WO 0179169 описані антагоністи PGD2, що мають формулу:



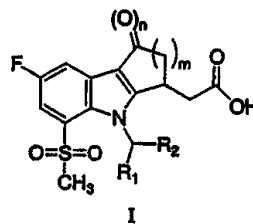
У європейській патентній заявці 468785 описана сполука, 4-[(4-хлорфеніл)метил]-1,2,3,4-тетрагідро-7-(2-хінолінілметокси)циклопент[б]індол-3-оцтова кислота, яка є сполукою, що відноситься до типу сполук-інгібіторів біосинтезу лейкотриєну.

У патенті США № 3535326 описані протизапальні сполуки формули:



Даний винахід відноситься до нових сполук, які являють собою антагоністи рецептора простагландину; більш конкретно, вони являють собою антагоністи рецептора простагландину D2 (рецептора DP). Сполуки даного винаходу можуть бути використані для лікування різних опосередкованих простагландином захворювань і розладів; відповідно до цього, даний винахід відноситься до способу лікування опосередкованих простагландином захворювань з використанням описаних тут нових сполук, а також до їх фармацевтично прийнятних композицій, що містять такі сполуки.

Даний винахід відноситься до сполук формули I:



і до їх фармацевтично прийнятних солей, де n дорівнює 0 або 1; m дорівнює 1, 2 або 3; R1 являє собою H, C1-C3алкіл, галогенований C1-C3алкіл або циклопропіл; R2 являє собою 4-хлорфеніл або 2,4,6-трихлорфеніл.

В одному з варіантів даний винахід відноситься до сполук формули I, де n дорівнює 0.

В іншому варіанті даний винахід відноситься до сполук формули I, де n дорівнює 1.

В іншому варіанті даний винахід відноситься до сполук формули I, де m дорівнює 1.

В іншому варіанті даний винахід відноситься до сполук формули I, де m дорівнює 2.

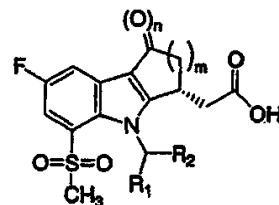
В іншому варіанті даний винахід відноситься до сполук формули I, де R1 являє собою H.

В іншому варіанті даний винахід відноситься до сполук формули I, де R1 являє собою CH3.

В іншому варіанті даний винахід відноситься до сполук формули I, де R2 являє собою 4-хлорфеніл.

В іншому варіанті даний винахід відноситься до сполук формули I, де R2 являє собою 2,4,6-трихлорфеніл.

В іншому варіанті даний винахід відноситься до сполук формули I, що мають показану нижче стереоконфігурацію (тобто, де хіральний центр має R-конфігурацію):



В іншому аспекті даний винахід відноситься до фармацевтичних композицій, що містять сполуку формули I і фармацевтично прийнятний носій.

В одному з варіантів здійснення винаходу фармацевтичні композиції, крім того, містять другий активний інгредієнт, вибраний з антигістаміну, антагоніста лейкотриєну, інгібітору біосинтезу лейкотриєну, антагоністів рецептора простагландину або інгібіторів біосинтезу простагландину, кортикостероїдів, модуляторів цитокінів, антитіл проти IgE, антитіл проти холінергічних рецепторів або HSP33.

В іншому аспекті даний винахід відноситься до способу лікування або попередження захворювань, опосередкованих простагландином D2, де вказаний спосіб передбачає введення пацієнту, потребуючому такого лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки формули I.

В одному з варіантів даний винахід відноситься до способу лікування або попередження захво-

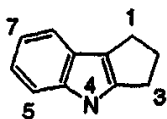
рювання, опосередкованого простагландином D2, де вказаний спосіб передбачає введення пацієнту ссавцеві, потребує такого лікування, сполуки формули I у кількості, ефективній для лікування або попередження захворювання, опосередкованого простагландином D2, і де опосередкованими простагландином захворюваннями є застійна гіперемія носа, риніт, включаючи сезонний алергічний риніт і хронічний алергічний риніт, і астма, включаючи алергічну астму.

В іншому варіанті даний винахід відноситься до способу лікування застійної гіперемії носа у пацієнта, потребує такого лікування, де вказаний спосіб передбачає введення вказаному пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки формули I.

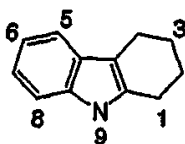
У ще одному варіанті даний винахід відноситься до способу лікування астми, включаючи алергічну астму, у пацієнта, потребує такого лікування, де вказаний спосіб передбачає введення вказаному пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки формули I.

У ще одному варіанті даний винахід відноситься до способу лікування алергічного риніту (сезонного і хронічного) у пацієнта, потребує такого лікування, де вказаний спосіб передбачає введення вказаному пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки формули I.

Нумерація внутрішньої трициклічної системи, де m дорівнює 1, здійснюється, як показано нижче:



Нумерація внутрішньої трициклічної системи, де m дорівнює 2, здійснюється, як показано нижче:



Оптичні ізомери - Діастереомери - Таутомери

Сполуки формули I містять один або декілька асиметричних центрів, і, таким чином, вони можуть бути присутніми у вигляді рацематів і рацемічних сумішей, окремих енантіомерів, діастереомерних сумішей і окремих діастереомерів. Даний винахід відноситься до всіх вказаних ізомерних форм сполук формули I.

Деякі з описаних тут сполук можуть мати різні положення приєднання водню, і такі сполуки називаються таутомерами. Як приклад може служити кетон або його енольна форма, відомі як кетон-енольні таутомери. Сполуки формули I охоплюють окремі таутомери, а також їх суміші.

Сполуки формули I можуть бути розділені на діастереомерні пари енантіомерів, наприклад, за допомогою фракційної кристалізації у прийнятному розчиннику, наприклад, в метанолі або в етилацетаті або в їх суміші. Одержана таким чином пара енантіомерів може бути розділена на окремі стереоізомери стандартними методами, наприклад, з

використанням оптично активної кислоти або оптично активної основи як розділяючого агента, або методом хірального розділення, такого як розділення за допомогою ВЕРХ на хіральной колонці.

Альтернативно, будь-який енантіомер сполуки загальної формули I або Ia може бути одержаний шляхом стереоспецифічного синтезу з використанням оптично чистих вихідних матеріалів або реагентів з відомою конфігурацією.

Солі

Термін "фармацевтично прийнятні солі" означає солі, одержані з фармацевтично прийнятних нетоксичних основ, включаючи неорганічні основи і органічні основи. Солями, одержаними з неорганічних основ, є солі алюмінію, амонію, кальцію, міді, заліза (III), заліза (II), літію, магнію, марганцю, марганцева сіль (III), калію, натрію, цинку і т.п. Особливо переважними є солі амонію, кальцію, магнію, калію і натрію. Солями, одержаними з фармацевтично прийнятних органічних нетоксичних основ, є солі первинних, вторинних і третинних амінів, заміщених амінів, включаючи природні заміщені аміни, циклічних амінів і основних іонообмінних смол, таких як аргінін, бетаїн, кофеїн, холін, N,N'-добензилетилендіамін, діетиламін, 2-діетиламіноетанол, 2-диметиламіноетанол, етаноламін, етилендіамін, N-етилморфолін, N-етилпіперидин, глюкамін, глюкозамін, гістидин, гідрабамін, ізопропіламін, лізин, метилглюкамін, морфолін, піперазин, піперидин, поліамінові смоли, прокаїн, пурини, тіобромін, триетиламін, триметиламін, трипропіламін, трометамін і т.п.

Якщо сполука даного винаходу є основою, то її солі можуть бути одержані з фармацевтично прийнятних нетоксичних кислот, включаючи неорганічні і органічні кислоти. Такими кислотами є оцтова, бензолсульфонова, бензойна, камфорсульфонова, лимонна, етансульфонова, фумарова, глюконова, глутамінова, бромистоводнева, хлористоводнева, ізетіонова, молочна, малеїнова, яблучна, мигдалева, метансульфонова, слизова, азотна, памова, пантотенова, фосфорна, янтарна, сірчана, винна, p-толуолсульфонова кислоти і т.п. Особливо переважними є лимонна, бромистоводнева, хлористоводнева, малеїнова, фосфорна, сірчана і винна кислоти.

При цьому, потрібно зазначити, що якщо це не обумовлено особливо, то при згадуванні сполуки формули I мається на увазі також і її фармацевтично прийнятна сіль.

Застосування

Сполуки формули I є антагоністами простагландину D2. Здатність сполук формули I взаємодіяти з рецептором простагландину D2 дозволяє використати ці сполуки для попередження або усунення небажаних симптомів, що викликаються простагландинами у ссавця, зокрема у людини. Антагонізм проти дії простагландину D2 дозволяє використати дані сполуки і їх фармацевтичні композиції для лікування, попередження або ослаблення симптомів захворювань у ссавців, а зокрема у людини, таких як респіраторні захворювання, алергічні стани, болі, запальні стани, порушення виділення секрету слизовою, захворювання кісток, розлади сну, порушення запліднюючої здатності, порушення згортання крові, порушення зору, а

також імунні і аутоімунні захворювання. Крім того, така сполука може інгібувати трансформацію клітинних пухлин і метастатичне зростання пухлини, а тому вона може бути використана для лікування раку. Сполуки формули I можуть бути також використані для лікування і/або попередження опосередкованих простагландином D2 проліферативних розладів, таких, які можуть виникати при діабетичній ретинопатії і ангіогенезі пухлини. Сполуки формули I можуть також інгібувати індуковане простагландіном скорочення гладкого м'язу за допомогою придушення скорочувальних простагланідів або імітації релаксуючих простагланідів, а тому вони можуть бути використані для лікування дисменореї і запобігання передчасним пологам і розладам, асоційованим з еозинофілами.

Відповідно до цього, в іншому аспекті даний винахід відноситься до способу лікування або попередження захворювання, опосередкованого простагландином D2, де вказаний спосіб передбачає введення пацієнту-ссавцеві, потребує такого лікування, сполуки формули I в кількості, ефективній для лікування або попередження вказаного захворювання, опосередкованого простагландином D2. Захворюваннями, опосередкованими простагландином D2, є, але не обмежуються ними, алергічний риніт, застійна гіперемія, ринорея, хронічний риніт, запалення носової порожнини, астма, включаючи алергічну астму, хронічна обструктивна хвороба легень та інші форми запалення легень; легенева гіпотензія; розлади сну і порушення циклу "сон-пробудження"; індуковане простагландідами скорочення гладкого м'язу, асоційоване з дисменореєю і передчасними пологами; розлад, асоційований з еозинофілами; тромбоз; глаукома і порушення зору; оклюзійні судинні захворювання, такі як, наприклад, атеросклероз; застійна серцева недостатність; захворювання або стани, що вимагають лікування антикоагулянтами, такі як посттравматичні стани або стани після хірургічного втручання; ревматоїдний артрит та інші запальні захворювання; гангрена; хвороба Рейно; порушення виділення секрету слизовою, включаючи порушення цитопротективних функцій; болі і мігрень; захворювання, що вимагають регуляції остеогенезу і резорбції кістки, таких як, наприклад, остеопороз; інсульт; порушення терморегуляції, включаючи підвищення температури; реакція відторгнення при трансплантації органів і при операції з шунтування, та імунні розлади або стани, при яких бажана імунорегуляція. Більш конкретним захворюванням, що вимагає лікування, є одне із захворювань, опосередкованих простагландином D2, таких як застійна гіперемія носа, алергічний риніт, застій легень і астма, включаючи алергічну астму.

Інтервали доз

Очевидно, що величина профілактичної або терапевтичної дози сполуки формули I варіюється в залежності від природи і тяжкості стану, що піддається лікуванню, від сполуки формули I, що конкретно використовується, і способу її введення. Ця доза також варіюється в залежності від ряду факторів, включаючи вік, масу, загальний стан здоров'я, стать, режим харчування, час введення, швидкість екскреції, комбінацію лікарських засобів і

відповідь даного конкретного пацієнта. В основному, добова доза складає приблизно від 0,001мг до 100мг на кг, а переважно, приблизно від 0,01 до 10мг на кг масу тіла ссавця. З іншого боку, в деяких випадках, якщо це необхідно, то можуть бути використані дози, що виходять за вищезгадані межі.

Кількість активного інгредієнта, яка може бути об'єднана з матеріалами-носіями для приготування разової лікарської форми, буде варіюватись в залежності від конкретного хазяїна, що піддається лікуванню, і від конкретного способу введення. Так, наприклад, препарат, призначений для перорального введення людині, може містити від 0,05мг до 5г активного агента, взятого разом з прийнятною і стандартною кількістю матеріалу-носія, яка може варіюватись приблизно від 5 до 99,95 процентів від всієї композиції. Разові лікарські форми, в основному, містять приблизно від 0,1мг до 0,4г активного інгредієнта, звичайно 0,5мг, 1мг, 2мг, 5мг, 10мг, 25мг, 50мг, 100мг, 200мг або 400 г.

Фармацевтичні композиції

В іншому аспекті даний винахід відноситься до фармацевтичних композицій, що містять сполуку формули I і фармацевтично прийнятний носій. Термін "композиція", як і фармацевтична композиція, означає продукт, що містить активний(и) інгредієнт(и) та інертний(и) інгредієнт(и) (фармацевтично прийнятні наповнювачі), які входять до складу носія, а також будь-який продукт, який утворюється, прямо або опосередковано, внаслідок комбінації, комплексування або агрегації будь-яких двох або більше інгредієнтів, або в результаті дисоціації одного або декількох інгредієнтів, або внаслідок здійснення інших типів реакцій або взаємодій одного або декількох інгредієнтів. Відповідно до цього, фармацевтичними композиціями даного винаходу можуть бути будь-які композиції, одержані шляхом змішування сполуки формули I, додаткового(их) активного(их) інгредієнта(ів) і фармацевтично прийнятних наповнювачів.

Для лікування будь-яких опосередкованих простагландідами захворювань сполуки формули I можуть бути введені перорально, шляхом інгаляції, місцево, парентерально або ректально у вигляді разових лікарських форм, що містять стандартні нетоксичні фармацевтично прийнятні носії, ад'юванти і наповнювачі. Термін "парентерально", що використовується тут, означає введення, включаючи підшкірні ін'єкції, внутрішньовенні, внутрішньом'язові, внутрішньогрудинні ін'єкції або вливання. Крім лікування теплокровних тварин, таких як миші, щури, коні, велика рогата худоба, вівці, собаки, кішки і т.п., сполуки даного винаходу ефективні і для лікування людини.

Фармацевтичні композиції, що містять активний інгредієнт, можуть бути одержані у формі, прийнятній для перорального використання, наприклад, у вигляді таблеток, пастилок, коржиків, водних або масляних суспензій, диспергованих порошків або гранул, емульсій, жорстких або м'яких капсул, або сиропів або еліксирів. Композиції, призначені для перорального введення, можуть бути приготовані будь-яким методом, відомим фахівцям в галузі фармацевтики, і такі композиції

можуть містити один або декілька агентів, вибраних з групи, що складається з підсолоджувальних агентів, ароматизаторів, барвників і консервантів, для надання ним фармацевтично естетичних і приємних смакових якостей. Таблетки містять активний інгредієнт в суміші з нетоксичними фармацевтично прийнятними наповнювачами, які є прийнятними для виробництва таблеток. Такими наповнювачами можуть бути, наприклад, інертні розріджувачі, такі як карбонат кальцію, карбонат натрію, лактоза, фосфат кальцію або фосфат натрію; гранулюючі і дезінтегруючі агенти, наприклад, кукурудзяний крохмаль або альгінова кислота; зв'язувальні агенти, наприклад, крохмаль, желатин або аравійська камедь, і замаслювальні агенти, наприклад, стеарат магнію, стеаринова кислота або тальк. Ці таблетки можуть бути виготовлені без покриття, або, для уповільнення дезінтеграції і абсорбції в шлунково-кишковому тракті, і таким чином для забезпечення їх пролонгованої дії протягом тривалого періоду часу, вони можуть мати покриття, що наноситься відомими методами. Наприклад, для цих цілей може бути використаний матеріал пролонгованої дії, такий як гліцерилмоностеарат або гліцерилдистеарат. Для одержання осмотичних терапевтичних таблеток для регульованого вивільнення на них може бути нанесене покриття способом, описаним в патентах США 4256108, 4166452 і 4265874.

Препарати для перорального введення можуть бути також виготовлені у вигляді жорстких желатинових капсул, де активний інгредієнт змішує з інертним твердим розріджувачем, наприклад, карбонатом кальцію, фосфатом кальцію або каоліном, або у вигляді м'яких желатинових капсул, де активний інгредієнт змішують з розчинниками, що змішуються з водою, такими як пропіленгліколь, ПЕГ і етанол, або з масляним середовищем, наприклад, з арахісовою олією, вазеліновим маслом або з оливковою олією.

Водні суспензії містять активний матеріал в суміші з наповнювачами, прийнятними для одержання водних суспензій. Такими наповнювачами є суспендуючі агенти, наприклад, натрійвісна карбоксиметилцелюлоза, метилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, альгінат натрію, полівінілпіролідон, трагакантова камедь і аравійська камедь; диспергуючі або змочувальні агенти, які можуть являти собою природний фосфатид, наприклад лецитин, або продукти конденсації алкіленоксиду з жирними кислотами, наприклад поліоксіетилентеарат, або продукти конденсації етиленоксиду з довголанцюговими аліфатичними спиртами, наприклад гептадекаетилентеарат, або продукти конденсації етиленоксиду з неповними складними ефірами, що походять від жирних кислот і гекситу, таких як моноолеат поліоксіетилентеарату, або продукти конденсації етиленоксиду з неповними складними ефірами, що походять від жирних кислот і ангідридів гекситу, наприклад поліетилентеарату. Водні суспензії можуть також містити один або декілька консервантів, наприклад, етил- або n-пропіл, p-гідроксибензоат, один або декілька барвників, один або декілька ароматизаторів і один або декілька підсолоджувачів, таких як сахароза, сахарин або аспартам.

Масляні суспензії можуть бути одержані шляхом суспендування активного інгредієнта в олії, наприклад, арахісовій олії, оливковій олії, кунжутній олії, кокосовій олії, або в мінеральному маслі, такому як вазелінове масло. Масляні суспензії можуть містити загусник, наприклад, бджолиний віск, твердий парафін або цетиловий спирт. Для надання пероральному препарату приємних смакових якостей в дану композицію можуть бути додані підсолоджувачі, такі як підсолоджувачі, вказані вище, і ароматизатори. Для збереження цих композицій в них можуть бути додані антиоксиданти, такі як аскорбінова кислота.

Дисперговані порошки і гранули, прийнятні для одержання водної суспензії шляхом додавання води, містять активний інгредієнт в суміші з диспергуючим або змочувальним агентом, суспендуєчим агентом і з одним або декількома консервантами. Приклади прийнятних або змочувальних агентів і суспендуєчих агентів були вказані вище. Можуть також бути присутніми й інші наповнювачі, наприклад, підсолоджувачі, ароматизатори і барвники.

Фармацевтичні композиції даного винаходу можуть бути також одержані у вигляді емульсії типу "масло-у-воді". Масляна фаза може являти собою олію, наприклад, оливкову олію або арахісову олію, або мінеральне масло, наприклад вазелінове масло, або їх суміші. Прийнятними емульгаторами можуть бути природні фосфатиди, наприклад, соєві боби, лецитин і складні ефіри або неповні складні ефіри, що походять від жирних кислот і ангідридів гекситу, наприклад сорбітанмоноолеат, і продукти конденсації вказаних неповних ефірів з етиленоксидом, наприклад поліоксіетилентеарату. Вказані емульсії можуть також містити підсолоджувачі і ароматизатори.

У сиропи і еліксири можуть бути додані підсолоджувачі, наприклад, гліцерин, пропіленгліколь, сорбіт або сахароза. Такі препарати можуть також містити деемульгатор, консервант, віддушки і барвники. Фармацевтичні композиції можуть бути приготовані у формі стерильних водних або масляних суспензій для ін'єкцій. Така суспензія може бути одержана відомими методами з використанням прийнятних диспергуючих або змочувальних агентів і суспендуєчих агентів, згаданих вище. Стерильний препарат для ін'єкцій може також являти собою стерильний розчин або суспензію для ін'єкцій в нетоксичному парентерально прийнятному розріджувачі або розчиннику, наприклад, розчин в 1,3-бутандіолі. Нарівні з прийнятними наповнювачами і розчинниками можуть бути використані вода, розчин Рінгера та ізотонічний розчин хлориду натрію. Можуть бути також використані співрозчинники, такі як етанол, пропіленгліколь або поліетилентеарату. Крім того, як розчинник або суспендуєче середовище звичайно використовуються стерильні малорухомі масла. Для цих цілей може бути використана будь-яка суміш жирних масел, включаючи синтетичні моно- або дигліцериди. Крім того, в препаратах для ін'єкцій можуть бути також використані жирні кислоти, такі як олеїнова кислота.

Сполуки формули I можуть бути також введені у формі супозиторіїв для ректального введення

лікарського засобу. Ці композиції можуть бути одержані шляхом змішування лікарського засобу з прийнятним неподразнювальним наповнювачем, який є твердим при кімнатній температурі і рідким при температурі прямої кишки, де він розплавляється з вивільненням лікарського засобу. Такими матеріалами є масло какао і поліетиленгліколі.

Для місцевого застосування використовуються креми, мазі, гелі, розчини або суспензії, що містять, наприклад, сполуку формули I. (Для такого місцевого застосування можуть бути використані рідини для полоскання рота і для полоскання горла). Композиції для місцевого застосування можуть, в основному, складатись з фармацевтично прийняттого носія, співрозчинника, емульгатора, агента, поліпшуючого змочування, системи консервантів і пом'якшувача.

Комбінації з іншими лікарськими засобами

Для лікування і попередження опосередкованих простагландином захворювань, сполука формули I може бути введена разом з іншими терапевтичними агентами. Таким чином, в іншому аспекті, даний винахід відноситься до фармацевтичних композицій для лікування опосередкованих простагландином D2 захворювань, що містять терапевтично ефективну кількість сполуки формули I і одного або декількох інших терапевтичних агентів. Прийнятими терапевтичними агентами для комбінованої терапії з використанням сполуки формули I є: (1) антагоніст рецептора простагландину; (2) кортикостероїд, такий як ацетонід триамцінолону; (3) β -агоніст, такий як салметерол, формотерол, тербуталін, метапротеренол, альбутерол і т.п.; (4) модифікатор лейкотриєнів, такий як антагоніст лейкотриєнів або інгібітор ліпооксигенази, такий як монтелукаст, зафірлукаст, пранлукаст або зилейтон; (5) антигістамін (антагоніст гістаміну H1), такий як бромфенірамін, хлорфенірамін, дексхлорфенірамін, трипролідін, клемастин, дифенгідрамін, дифенілпіралін, трипеленамін, гідроксизин, метдилазин, прометазин, тримепразин, азатадин, ципрогептадин, антазолін, фенірамін, пірламін, астемізол, норастемізол, терфенадин, лоратадин, цетиризин, левоцетиризин, фексофенадин, деслоратадин, і т.п.; (6) протизастійний лікарський засіб, включаючи фенілефрин, фенілпропаноламін, псевдофедрин, оксиметазолін, епінефрин, нафазолін, ксилометазолін, пропілгекседрин або леводезоксифедрин; (7) засіб проти кашлю, включаючи кодеїн, гідроксон, караміфен, карбетантан або декстраметорфан; (8) інший ліганд простагландину, включаючи агоніст простагландину F, такий як латанопрост; мізопростол, енпростил, ріопростил, орнопростол або розапростол; (9) діуретик; (10) нестероїдні протизапальні засоби (НСПЗЗ), такі як похідні пропіонової кислоти (альмінопрофен, беноксапрофен, буклоксинова кислота, карпрофен, фенбуфен, фенопрофен, флупрофен, флурбіпрофен, ібупрофен, індопрофен, кетопрофен, міропрофен, напроксен, оксaproзин, пірпрофен, пранопротен, супрофен, тіапрофенова кислота і тіоксапрофен), похідні оцтової кислоти (індометацин, ацетамінофен, алклофенак, кліданак, диклофенак, фенклофенак, фенклозінова кислота, фентіазак, фуорофенак, ібуфенак, ізоксепак, окспінак, суліндак, тіопінак, толметин, зидомета-

цин і зомепірак), похідні фенамінової кислоти (флуфенамінова кислота, меклофенамінова кислота, мефенамінова кислота, ніфлумінова кислота і толфенамінова кислота), похідні біфенілкарбонової кислоти (дифлунізал і флуфенізал), оксиками (ізоксиам, піроксикам, судоксиам і теноксикам), саліцилати (ацетилсаліцилова кислота, сульфасалазин) і піразолони (апазон, безпіперилон, фепазон, мофебутазон, оксифенбутазон, фенілбутазон); (11) інгібітори циклооксигенази-2 (COX-2), такі як целекоксиб, рофекоксиб, еторикоксиб і вальдекоксиб; (12) інгібітори фосфодіестерази типу IV (PDE-IV), наприклад, арифло, рофлуміласт; (13) антагоністи рецепторів хемокінів, а зокрема, CCR-1, CCR-2 і CCR-3; (14) агенти, що знижують рівень холестерину, такі як інгібітори HMG-CoA-редуктази (ловастатин, симвастатин і правастатин, флувастатин, аторвастатин та інші статини), секвестранти (холестирамін і коlestипол), нікотинова кислота, похідні фенотіброїнової кислоти (гемфіброзил, клофібрат, фенотібрат і бензафібрат) і пробукол; (15) протидіабетичні засоби, такі як інсулін, сульфонілсечовини, бігуаніди (метформін), інгібітори α -глюкозидази (акарбоза) і глітазони (троглітазон, піоглітазон, енглітазон, розиглітазон і т.п.); (16) препарати інтерферону-бета (інтерферон бета-1a, інтерферон бета-1b); (17) антихолінергічні агенти, такі як мускаринові антагоністи (бромід іпратропію і бромід тіотропію), а також селективні мускаринові антагоністи M3; (18) стероїди, такі як беклометазон, метилпреднізолон, бетаметазон, преднізон, дексаметазон і гідрокортизон; (19) триптани, що звичайно використовуються для лікування мігрень, такі як сумітриптан і ризатриптан; (20) алендронат та інші засоби для лікування остеопорозу; (21) інші сполуки, такі як 5-аміносаліцилова кислота і їх проліки, антиметаболіти, такі як азатіоприн і 6-меркаптопурин, цитотоксичні хіміотерапевтичні агенти для лікування злоякісної пухлини, антагоністи брадикініну (BK2 або BK1), антагоністи рецептора TRP, такі як сератродаст, антагоністи нейрокініну (NK1/NK2), антагоністи VLA-4, описані, наприклад, в патенті США 5510332, в WO 97/03094, WO 97/02289, WO 96/40781, WO 96/22966, WO 96/20216, WO 96/01644, WO 96/06108, WO 95/15973 і WO 96/31206.

Крім того, даний винахід відноситься до способу лікування захворювань, опосередкованих простагландином D2, де вказаний спосіб передбачає введення пацієнту, потребуючому такого лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, що вводиться разом з одним або декількома вищепереліченими інгредієнтами. Активні інгредієнти можуть бути введені в кількостях, які звичайно використовуються для кожного активного інгредієнта, що вводиться окремо, або в деяких випадках при використанні комбінації активних інгредієнтів доза одного або декількох активних інгредієнтів може бути зменшена.

Скорочення, що використовуються

Ac	ацетил
AcOH	оцтова кислота
DDQ	2,3-дихлор-5,6-диціано-1,4-бензохінон
DMF	диметилформамід
екв	еквівалент(и)

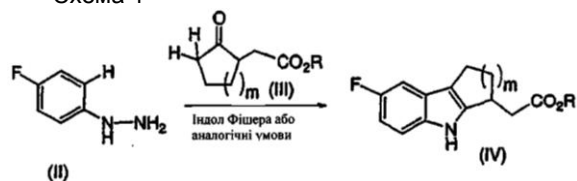
Et	етил
EtOAc	етилацетат
EtOH	етанол
ВЕРХ	високо ефективна рідинна хроматографія
IPA	ізопропіловий спирт
IPAc	ізопропілацетат
Me	метил
MeOH	метанол
МГц	мегагерц
MTBE	метил-трет-бутиловий ефір
NMP	N-метил-2-піролідинон
ЯМР	ядерний магнітний резонанс
ТГФ	тетрагідрофуран
ТШХ	тонкошарова хроматографія

Способи синтезу

Сполуки формули I даного винаходу можуть бути одержані способами синтезу, описаними в схемах 1-5, і способами, описаними нижче.

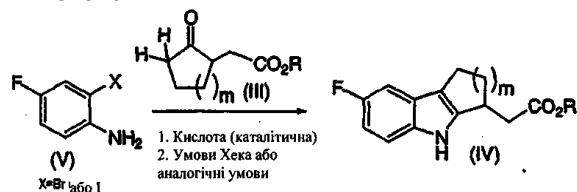
Проміжні сполуки формули IV можуть бути одержані способом, описаним в схемі 1, з відповідним чином заміщеного фенілгідрозину II. Внаслідок взаємодії сполуки II з відповідним циклоалканом III (де R являє собою складноефірну групу, таку як алкільна група) у присутності індолу Фішера або в аналогічних умовах одержують сполуку IV.

Схема 1



Альтернативно, сполуки формули IV можуть бути одержані способом, представленим на схемі 2, з відповідним чином заміщеного аніліну V. В результаті конденсації сполуки V з відповідним циклоалканом III і подальшої циклізації в умовах Хека або в аналогічних умовах каталізу у присутності металів одержують індол IV.

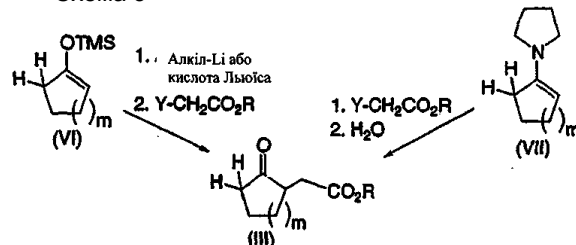
Схема 2



Сполуки формули III можуть бути одержані способом, представленим на схемі 3, з відповідним чином заміщеного силілового ефіру енолу VI або з відповідним чином заміщеного енаміну VII. Після реакції приєднання відповідного електрофілу, такого як $Y-CH_2CO_2R$ (де Y являє собою галоген або відхідну групу) у присутності основи, такої як алкіллітій або кислота Льюїса, така як трифторацетат срібла, з силіловим ефіром енолу VI одержують циклоалканон III. Альтернативно, сполука

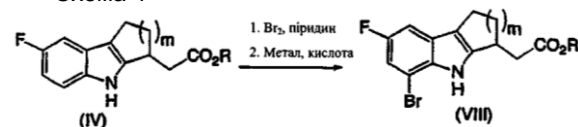
формули III може бути одержана за допомогою приєднання $Y-CH_2CO_2R$ до відповідним чином заміщеного енаміну VII у присутності енаміну Сторка або в аналогічних умовах.

Схема 3



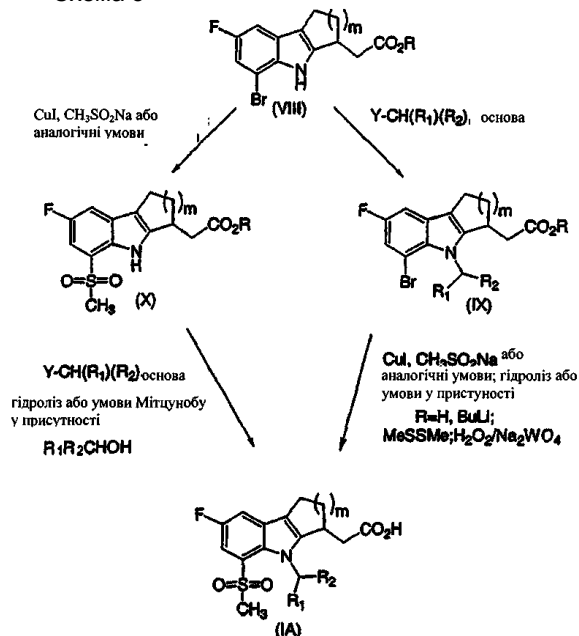
Проміжні сполуки формули VIII можуть бути одержані способом, описаним в схемі 4, з відповідним чином заміщеного індолу IV. Бромовання сполуки IV може бути здійснено з використанням бромів або бромуючого агента, таким як трибромід піридію, в основних умовах в полярному розчиннику, наприклад, шляхом проведення реакції в піридині або в розчиннику, такому як дихлорметан, у присутності піридину з подальшим мовідовновленням проміжної дибромосполуки у присутності кислоти і в умовах відновлення металом, внаслідок чого одержують броміндол VIII.

Схема 4

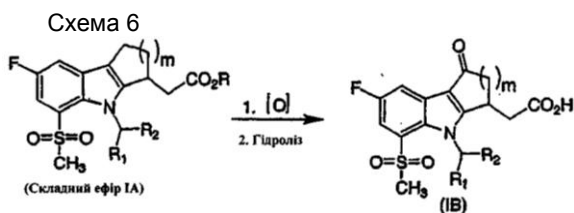


Сполуки формули I можуть бути одержані способом, представленим на схемі 5, з відповідним чином заміщеного броміндолу VIII. Внаслідок алкілювання сполуки VIII відповідним електрофілом, таким як $(R_1)(R_2)CH-Y$, у присутності основи і у прийнятному розчиннику, такому як ДМФ, одержують N-алкілований індол IX. Взаємодія сполуки IX з метансульфіном, таким як метансульфіном натрію, у присутності солей Cu(I), приводить до утворення сполук формули I після гідролізу складним ефіром. Альтернативно, спочатку броміндолова кислота (IX, R=H) може бути піддана взаємодії з прийнятим металуючим агентом, таким як n-BuLi, з подальшим захопленням електрофілом, таким як метилдисульфід, внаслідок чого утворюється відповідний метилсульфід, який піддається, наприклад, окисленню пероксидом водню/тунгстатом натрію, з одержанням сполуки IA. Стадії алкілювання броміндолу VIII з подальшим сульфуванням можуть бути також оборотними, так, наприклад, в результаті реакції сульфування броміндолу VIII одержують сполуку X, яку алкілюють в умовах, аналогічних описаним раніше, або в реакційних умовах Мітцунобу, і після гідролізу складним ефіром одержують сполуку формули IA.

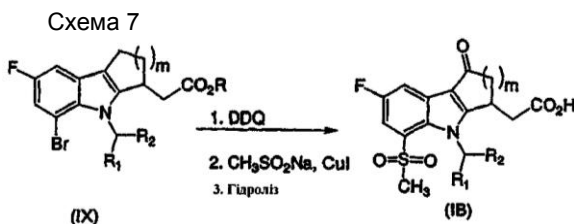
Схема 5



Сполука IB може бути одержана із захищеної сполуки IA, наприклад складного ефіру IA, шляхом окислення відповідним окислювачем з подальшим гідролізом, як проілюстровано на схемі 6.



Альтернативно, сполука IB може бути одержана, як проілюстровано на схемі 7, шляхом окислення сполуки IX прийнятним окислювачем, таким як DDQ, з подальшим метилсульфуванням, як показано на схемі 5, і з подальшим гідролізом.



Аналізи для визначення біологічної активності

Сполуки формули I можуть бути проаналізовані за допомогою нижченаведених аналізів для визначення їх активності як антагоністів або агоністів простаноїдів *in vitro* та *in vivo* і їх селективності. Продемонстрованою активністю рецепторів простагландинів є DP, EP₁, EP₂, EP₃, EP₄, FP, IP і TP.

Стабільна експресія простаноїдних рецепторів в ембріональній клітинній лінії нирки людини (НЕК 293(ebna))

кДНК простаноїдного рецептора, які відповідають повнорозмірним кодуючим послідовностям, субклонували у відповідні сайти експресуючих векторів ссавців і трансфекували в клітини НЕК 293(ebna). Клітини НЕК 293(ebna), які експресують окремі кДНК, культивували в селективних умовах і після 2-3-тижневого культивування окремі колонії виділяли методом з використанням клонзамикального кільця, а потім розмножати з одержанням клональних клітинних ліній.

Аналізи на зв'язування з простаноїдним рецептором

Клітини НЕК 293(ebna) підтримували в культурі, збирали і шляхом диференціального центрифугування одержували мембрани, після чого клітини лізували у присутності інгібіторів протеази для використання в аналізах на зв'язування з рецептором. Аналізи на зв'язування з простаноїдним рецептором здійснювали в 10мМ MES/KOH (pH 6,0) (EP, FP і TP) або 10мМ HEPES/KOH (pH 7,4) (DP і IP), що містить 1мМ EDTA, 10мМ двовалентний катіон і відповідний радіоактивний ліганд. Реакцію ініціювали додаванням мембранного білка. Ліганди додавали в диметилсульфоксиді, який підтримували постійним при 1% (об./об.) протягом всього періоду інкубування. Рівень неспецифічного зв'язування визначали в присутності 1мМ відповідного нерадіоактивного простаноїду. Інкубування проводили протягом 60 хвилин при кімнатній температурі або при 30°C і припиняли шляхом швидкої фільтрації. Специфічне зв'язування обчислювали шляхом віднімання неспецифічного зв'язування із загального зв'язування. Потім для побудови сигмоїдальної кривої "концентрація-відповідь" з метою визначення афінності ліганду, обчислювали залишкове специфічне зв'язування для кожної концентрації ліганду, яке виражали як функцію концентрації ліганду.

Аналіз на агоністи і антагоністи простаноїдного рецептора Аналіз на вторинний месенджер в цілих клітинах, де оцінювали стимуляцію (EP₂, EP₄, DP і IP в клітинах НЕК 293(ebna)) або інгібування (EP₃ в клітинах людського еритролейкозу (HEL)) накопичення внутрішньоклітинного cAMP або мобілізації внутрішньоклітинного кальцію (EP₁, FP і TP в клітинах НЕК 293(ebna), стабільно трансфєкованих апоєкворином) здійснювали для того, щоб визначити, чи є ліганди рецептора агоністами або антагоністами. Для аналізів на cAMP клітини збирали і ресуспендували в буфері HBSS, що містить 25мМ HEPES, pH 7,4. Суміш для інкубування містила 100мкМ RO-20174 (інгібітор фосфодіестерази типу IV, що поставляється фірмою Biomol), а у випадку аналізу тільки на інгібування EP₃ вона містила 15мкМ форсколіну для стимуляції продукування cAMP. Зразки інкубували при 37°C протягом 10 хвилин, реакцію припиняли, а потім вимірювали рівні cAMP. Для аналізів на мобілізацію кальцію клітини навантажували кофакторами, відновленим глутатионом і коелентераціном, збирали і ресуспендували в середовищі Хемса F12. Мобілізацію кальцію вимірювали шляхом моніторингу люмінесценції, індукованої зв'язуванням кальцію з внутрішньоклітинним фотопротейном екворином. Ліганди додавали в диметилсульфоксиді, який підтримували постійним при 1% (об./об.) протягом

всього періоду інкубування. Для агоністів відповідь у формі вторинного месенджера виражали як функцію концентрації ліганду, і обчислювали величину EC_{50} і величину максимальної відповіді в порівнянні зі стандартним протаноїдом. Для антагоністів здатність ліганду інгібувати відповідь агоніста оцінювали за допомогою аналізу Шилда і обчислювали величину K_B і кут нахилу кривої.

Попередження застійної гіперемії носа, що індукується PGD2 або алергеном, у овець з алергією.

Підготовка тварин: використовували дорослі здорові вівці (18-50кг). Цих тварин відбирали, виходячи з природної позитивної шкірної реакції на внутрішньошкірну ін'єкцію екстракту *Ascaris suum*.

Визначення міри застійної гіперемії носа: цей експеримент здійснювали на не анестезованих тваринах. Цих тварин фіксували на столику в положенні лежачи на животі з нерухомо закріпленою головою. Резистентність носових дихальних шляхів (NAR) вимірювали методом ринометрії з використанням модифікованої маски. Для введення назотрахеальної трубки носові ходи піддавали місцевій анестезії (2% лідокаїном). Максимальний кінець цієї трубки приєднували до пневмотахографу і сигнал потоку і тиску реєстрували на осцилоскопі, приєднаному до комп'ютера для обчислення NAR в режимі реального часу. Назальну провокацію здійснювали шляхом введення аерозольного розчину (10 впорскувань на ніздрю). Зміни в застійній гіперемії носових ходів реєстрували до введення провокаційної дози і протягом 60-120 хвилин після провокації.

Попередження обструкції носа, що індукується PGD2 або алергеном, у собакоподібних мавп

Підготовка тварин: використовували дорослих здорових самців собакоподібних мавп (4-10кг). Цих тварин відбирали, виходячи з їх природної позитивної шкірної реакції на внутрішньошкірну ін'єкцію екстракту *Ascaris suum*. Перед початком кожного експерименту мавп, відібраних для дослідження, тримали в умовах голодування протягом ночі з вільним доступом до води. На наступний ранок тваринам вводили кетамін (10-15мг/кг, в/м), а потім їх забирали з кліток, в яких вони містились. Мавп вміщували на нагрітий столик (36°C) та ін'єктували ударну дозу (5-12мг/кг, в/в) пропофолу. Тваринам інтубували ендотрахеальну трубку з надувною манжетою (внутрішній діаметр 4-6мм) і анестезію підтримували шляхом безперервного внутрішньовенного вливання пропофолу (25-30мг/кг/год.). Протягом всього експерименту проводили моніторинг параметрів життєвих функцій (частоти серцевих скорочень, кров'яного тиску, частоти дихання, температури тіла).

Визначення міри застійної гіперемії носа: вимірювання опору дихальних шляхів здійснювали на пневмотахографі, приєднаному до ендотрахеальної трубки для гарантії її нормального функціонування. Для оцінки застійної гіперемії носа використовували акустичний ринометр Ecovision. Ця техніка дозволяє одержувати неінвазивну 2-розмірну ехограму внутрішньої порожнини носа. Носовий об'єм і площу поперечного перерізу по всій довжині носової порожнини обчислювали через 10 секунд на лептоп-комп'ютері (типу ноутбу-

ка), забезпеченому спеціально розробленим пакетом програм (Hood Laboratories, Mass, U.S.A.). Введення назальної провокаційної дози здійснювали безпосередньо в носову порожнину тварини (об'єм 50мкл). Зміну в застійній гіперемії носових ходів реєстрували до введення провокаційної дози і протягом 60-120 хвилин після введення провокаційної дози. Якщо має місце застійна гіперемія носа, то на це буде вказувати зниження носового об'єму.

Біомеханіка легень у "навчених" білячих мавп

Процедура цього тесту полягала в тому, що "навчених" білячих мавп вміщували на спеціальне крісло в аерозольні камери. Для контролю пульмонально-механічні вимірювання параметрів дихальних шляхів проводили протягом приблизно 30 хвилин з метою встановлення нормальних контрольних значень для кожної мавпи на цей день. Для перорального введення сполуки розчинили або суспендували в розчині 1% метоцелу (метилцелюлози, 65HG, 400сп) і вводили в об'ємі 1мл/кг масу тіла. Для аерозольного введення сполук використовували ультразвуковий аерозольний інгалятор DeVilbiss. Періоди попередньої обробки варіювались від 5 хвилин до 4 годин, після якої мавпам вводили провокаційні аерозольні дози або PGD2, або антигену *Ascaris suum* при розведенні 1:25.

Після введення провокаційної дози через кожну хвилину на комп'ютері обчислювали дані, виражені в процентах від контрольного значення для кожного параметра дихальних шляхів, включаючи опір дихальних шляхів (RL) і динамічну податливість (C_{dyn}). Після цього для кожної сполуки, що тестується, одержували результати за період мінімум 60 хвилин після введення провокаційної дози, які потім порівнювали із заздалегідь виміряними вихідними базальними контрольними значеннями для даної мавпи. Крім того, всі величини, одержані протягом 60 хвилин після введення провокаційної дози, для кожної мавпи (вихідні базальні значення і тест-величини) окремо усереднювали і використовували для обчислення загального процента інгібування відповіді медіатора або антигену *Ascaris* сполукою, що тестується. Для статистичного аналізу використали парний т-критерій. [Роботи: McFarlane, C.S. et al., Prostaglandins, 28, 173-182 (1984) і McFarlane C.S. et al., Agents Actions, 22, 63-68 (1987)].

Попередження індукованого бронхостенозу у алергічних овець

Підготовка тварин: використовували дорослі здорові вівці з середньою масою 35кг (в інтервалі від 18 до 50кг). Всі тварини, що використовуються, задовольняли двом критеріям: а) вони давали природну шкірну реакцію на розведення 1:1000 або 1:10000 екстракту *Ascaris suum* (Greer, Diagnostics, Lenois, NC); і б) вони раніше виявляли реакцію на провокаційну інгаляцію екстракту *Ascaris suum*, що виражається гострим бронхостенозом і пізньою обструкцією бронхів [W.M. Abraham et al., Am. Rev. Resp. Dis., 128, 839-44 (1983)].

Вимірювання механічних параметрів: не анестезовану вівцю фіксували на столику в положенні лежачи на животі з нерухомо закріпленою голо-

вою. Після місцевої анестезії носових ходів розчином 2% лідокаїну через одну ніздрю вставляли балонний катетер в нижній відділ стравоходу. Потім через іншу ніздрю тваринам інтубували ендотрахеальну трубку з надувною манжетою з використанням гнучкого фібробронхоскопу як хвилеводу. Плевральний тиск оцінювали за допомогою езофагального балонного катетера (наповненого одним мілілітром повітря), який був встановлений так, щоб вдих давав зсув негативного тиску з явно помітними кардіогенними осциляціями. Латеральний тиск в трахеї вимірювали за допомогою катетера з бічним отвором (внутрішній діаметр 2,5мм), що проходить через назотрахеальну трубку і розташованого на певній відстані від кінця цієї назотрахеальної трубки. Транспульмонарний тиск, який визначається як різниця між трахеальним тиском і плевральним тиском, вимірювали за допомогою датчика диференціального тиску (DP45; Validyne Corp., Northridge, CA). Для вимірювання резистентності легень (RL) максимальний кінець назотрахеальної трубки приєднували до пневмотахографу (Fleish, Dyna Science, Blue Bell, PA). Сигнали потоку і транспульмонарного тиску реєстрували на осцилоскопі (Model DR-12; Electronics for Medicine, White Plains, NY), який був приєднаний до цифрового комп'ютера PDP-11 (Digital Equipment Corp., Maynard, MA.) для обчислення RL з транспульмонарного тиску, дихального об'єму, одержаного шляхом інтегрування, і потоку в режимі реального часу. Для визначення RL використовували аналіз 10-15 вдихів. Для одержання питомого опору легень ($SR_L = R_L \cdot V_{t0}$) вимірювали об'єм газу в грудній клітці (V_{t0}) на плетизмографі.

Для ілюстрації даного винаходу, нижче наводяться приклади, які не повинні розглядатись як обмеження об'єму даного винаходу. Якщо це не обумовлено особливо, то в цих прикладах:

- всі кінцеві продукти сполуки формули I були проаналізовані за допомогою ЯМР, ТШХ і елементного аналізу або мас-спектроскопії;
- проміжні сполуки аналізували за допомогою ЯМР і ТШХ;
- більшість сполук очищали флеш-хроматографією на силікагелі, перекристалізацією і/або заміною розчинника (суспензія в розчиннику з подальшою фільтрацією твердих речовин);
- за ходом реакції стежили за допомогою тонкошарової хроматографії (ТШХ), а час реакції наводиться лише для ілюстрації;
- енантімерний надлишок вимірювали на ВЕРХ з нормальною фазою і з використанням хіральної колонки: ChiralPak AD; 250×4,6мм.

Нижченаведені проміжні сполуки одержували відповідно до процедур, описаних в літературі, або закуповували у нижченаведених постачальників:

етил-2-(2-оксоциклопентил)ацетат:

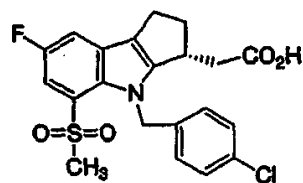
Acros/Fisher Scientific,

4-фтор-2-іоданілін: Beugelmans, R.; Chbani, M. Bull. Soc. Chim. Fr. 1995, 132, 306-313.

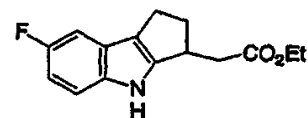
Приклад 1

(-)-[4-(4-хлорбензил)-7-фтор-5-(метансульфоніл)-1,2,3,4-

тетрагідроциклопента[b]індол-3-іл]оцтова кислота



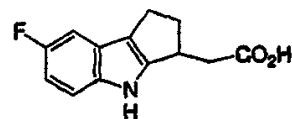
Стадія 1: Етиловий ефір (±)-(7-фтор-1,2,3,4-тетрагідроциклопента[b]індол-3-іл)оцтової кислоти



Розчин 10,00г 4-фтор-2-іоданіліну, 6,57г етил 2-(2-оксоциклопентил)ацетату і 121мг п-толуолсульфонові кислоти в 100мл бензолу кип'ятили із зворотним холодильником з використанням пастки Діна-Старка в атмосфері N_2 протягом 24год. Після закінчення цього часу бензол видаляли шляхом перегонки. Потім додавали 60мл ДМФ і розчин дегазували, після чого послідовно додавали 19мл основи Хьюніга і 405мг $Pd(OAc)_2$. Розчин нагрівали до $115^\circ C$ протягом 3год., а потім охолоджували до кімнатної температури. Реакцію гасили додаванням 300мл 1н HCl і 200мл етилацетату, і суміш фільтрували через целіт. Фази розділяли і кислотну фазу два рази екстрагували 200мл етилацетату. Органічні шари об'єднували, промивали насиченим розчином солі, сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували через целіт і концентрували. Потім неочищений продукт очищали флеш-хроматографією, елюючи 100% толуолом, і одержували 5,36г вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини.

1H ЯМР (ацетон- d_6) δ 9,76 (ушир.с, 1H), 7,34 (дд, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,78 (тд, 1H), 4,14 (кв, 2H), 3,57 (м, 1H), 2,85-2,55 (м, 5H), 2,15 (м, 1H), 1,22 (т, 3H).

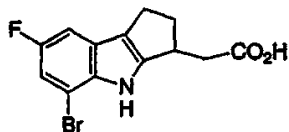
Стадія 2: (±)-(7-фтор-1,2,3,4-тетрагідроциклопента[b]індол-3-іл)оцтова кислота



До розчину 1,24г складного ефіру, одержаного на стадії 1, в 14мл тетрагідрофурану (ТГФ) при кімнатній температурі додавали 7мл MeOH, а потім 7мл 2н NaOH. Через 2,5год. реакційну суміш виливали в ділільну лійку, що містить етилацетат ($EtOAc$)/1н HCl. Фази розділяли і кислотну фазу два рази екстрагували $EtOAc$. Органічні шари об'єднували, промивали насиченим розчином солі, сушили над безводним Na_2SO_4 і упарювали досуха з одержанням 1,08г неочищеного і нестабільного воскоподібного коричневого масла, яке використовували в наступній стадії без очищення (чистота >90%).

1H ЯМР (ацетон- d_6) δ 10,90 (ушир.с, 1H), 9,77 (ушир.с, 1H), 7,34 (дд, 1H), 7,04 (дд, 1H), 6,79 (тд, 1H), 3,56 (м, 1H), 2,90-2,50 (м, 5H), 2,16 (м, 1H). MS (-APCI) m/z 232,2 ($M-H$) $^-$.

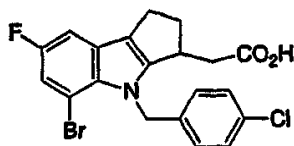
Стадія 3: (±)-(5-бром-7-фтор-1,2,3,4-тетрагідроциклопента[б]індол-3-іл)оцтова кислота



До розчину 2,20г кислоти, одержаної на стадії 2 (чистота >90%), в 30мл піридину додавали 6,85г триброміду піридину (чистота 90%) при -40°C. Суспензію перемішували протягом 10 хвилин при 0°C і нагрівали до кімнатної температури протягом 30 хвилин. Потім розчинник видаляли без нагрівання у високому вакуумі. Неочищений продукт розчиняли в 40мл AcOH і до холодного розчину при 0°C порціями додавали 2,88г цинкового пилю. Суспензію перемішували протягом 15 хвилин при 15°C і нагрівали до кімнатної температури ще 15 хвилин. Після закінчення цього часу, реакційну суміш гасили додаванням 1н HCl і суміш виливали в ділительну лійку, що містить насичений розчин солі/EtOAc. Шари розділяли і органічний шар промивали водою, насиченим розчином солі, сушили над безводним Na₂SO₄ і концентрували. Цей продукт використовували в наступній стадії без додаткового очищення.

¹H ЯМР (ацетон-d₆) δ 10,77 (ушир.с, 1H), 9,84 (ушир.с, 1H), 7,09 (м, 2H), 3,60 (м, Ш), 2,95-2,65 (м, 4H), 2,56 (дд, 1H), 2,19 (м, 1H).

Стадія 4: (±)-[5-бром-4-(4-хлорбензил)-7-фтор-1,2,3,4-тетрагідроциклопента[б]індол-3-іл]оцтова кислота

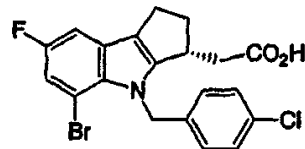


До розчину 2,13г кислоти, одержаної на стадії 3, в 10мл ТГФ додавали надлишок розчину діазометану в простому ефірі доти, доки ТШХ не вказувала на повне витрачання кислоти. Потім розчинники видаляли у вакуумі. До одержаного таким чином розчину неочищеного метилового ефіру в 20мл ДМФ при -78°C додавали 539мг суспензії NaH (60% в олії). Суспензію перемішували протягом 10 хвилин при 0°C, знов охолоджували до -78°C і обробляли 1,70г 4-хлорбензилброміду. Через 5 хвилин температуру підвищували до 0°C і суміш перемішували протягом 20 хвилин. Після закінчення цього часу реакцію гасили додаванням 2мл AcOH і цю суміш виливали в ділительну лійку, що містить 1н HCl/EtOAc. Шари розділяли і органічний шар промивали насиченим розчином солі, сушили над безводним Na₂SO₄ і концентрували. Алкілований продукт гідролізували відповідно до процедури, описаної на стадії 2. Потім неочищений продукт очищали шляхом розтирання з сумішшю EtOAc/гексани, внаслідок чого одержували 2,35г вказаної в заголовку сполуки у вигляді світло-коричневої твердої речовини.

¹H ЯМР (ацетон-d₆) δ 10,70 (ушир.с, 1H), 7,31 (д, 2H), 7,18 (д, 1H), 7,06 (д, 1H), 6,92 (д, 2H), 5,90

(д, Ш), 5,74 (д, 1H), 3,61 (м, 1H), 3,00-2,70 (м, 3H), 2,65 (дд, 1H), 2,39 (дд, 1H), 2,26 (м, 1H). MS (-APCI) m/z 436,3, 434,5 (M-H)⁺.

Стадія 5: (+)-[5-бром-4-(4-хлорбензил)-7-фтор-1,2,3,4-тетрагідроциклопента[б]індол-3-іл]оцтова кислота



До розчину 2,35г кислоти, одержаної на стадії 4, в 130мл EtOH при 80°C додавали 780мкл (S)-(-)-1-(1-нафтил)етиламіну. Розчин охолоджували до кімнатної температури і перемішували протягом ночі. Виділену сіль (1,7г) знов перекристалізовували з 200мл EtOH. Після фільтрації одержану сіль у вигляді білої твердої речовини нейтралізували 1н HCl і продукт екстрагували EtOAc. Органічний шар промивали насиченим розчином солі, сушили над безводним Na₂SO₄ і концентрували. Одержаний продукт фільтрували через шар SiO₂, елюючи EtOAc, внаслідок чого одержували 500 мг вказаного в заголовку енантіомера у вигляді білої твердої речовини. Час утримування двох енантіомерів становив, відповідно, 7,5хв. і 9,4хв. [колонка ChiralPak AD, суміш гексан/2-пропанол/оцтова кислота (95:5:0,1)]. Більш полярний енантіомер мав енантіомерний надлишок (е.н.) 98%. е.н.=98%; час утримування=9,4хв. [колонка ChiralPak AD, 250x4,6мм, суміш гексани/2-пропанол/оцтова кислота (75:25:0,1)]; [α]_D²¹=+39,2° (с 1,0, MeOH).

Стадія 6: (-)-[4-(4-хлорбензил)-7-фтор-5-(метансульфоніл)-1,2,3,4-тетрагідроциклопента[б]індол-3-іл]оцтова кислота і її натрієва сіль

Кислоту, одержану на стадії 5 (15,4г), спочатку естерифікували діазометаном. Сульфування здійснювали шляхом змішування одержаного таким чином складного ефіру з 16,3г натрієвої солі метансульфінової кислоти і 30,2г CuI(I) в N-метилпіролідіні. Суспензію дегазували в потоку N₂, нагрівали до 150°C і перемішували протягом 3год., після чого її охолоджували до кімнатної температури. Реакцію гасили додаванням 500мл етилацетату і 500мл гексанів, і суміш фільтрували через шар SiO₂, елюючи EtOAc. Органічні фази концентрували. Неочищену олію розчиняли в EtOAc, три рази промивали водою і один раз насиченим розчином солі, сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Потім неочищений продукт очищали флеш-хроматографією, елюючи градієнтом 100% толуол → 50% толуол в EtOAc, і одержували 14г сульфатованого складного ефіру, який гідролізували згідно з процедурою, описаною зі стадії 2. Після двох послідовних перекристалізацій: з суміші ізопропілацетат/гептан, а потім з сумішшю CH₂Cl₂/гексани одержували вказану в заголовку сполуку (9,8г) у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (500МГц ацетон-d₆) δ 10,73 (ушир.с, 1H), 7,57 (д, 2H, J=8,8Гц), 7,31 (м, 1H), 7,29 (м, 1H), 6,84 (д, 2H, J=8,8Гц), 6,29 (д, 1H, J=17,8Гц), 5,79

(д, 1H, $J_{AB}=17,8$ Гц), 3,43 (м, 1H), 2,98 (с, 3H), 2,94 (м, 1H), 2,85-2,65 (м, 3H), 2,42 (дд, 1H, $J_1=16,1$ Гц, $J_2=10,3$ Гц), 2,27 (м, 1H). ^{13}C ЯМР (125МГц, ацетон- d_6) δ 173,0, 156,5 (д, $J_{CF}=237$ Гц), 153,9, 139,2, 133,7, 133,3, 130,0 (д, $J_{CF}=8,9$ Гц), 129,6, 128,2, 127,5 (д, $J_{CF}=7,6$ Гц), 122,2 (д, $J_{CF}=4,2$ Гц), 112,3 (д, $J_{CF}=29,4$ Гц), 111,0 (д, $J_{CF}=22,6$ Гц), 50,8, 44,7, 38,6, 36,6, 36,5, 23,3. MS (-APC1) m/z 436, 1,434, 1 (M-H) $^+$.

е.н.=97%; час утримування=15,3хв. [колонка ChiralCel OD: 250×4,6мм, суміш гексани/2-пропанол/етанол/оцтова кислота (90:5:5:0,2)]; $[\alpha]_D^{21}=-29,3^\circ$ (с 1,0, MeOH). Т.пл. 175,0°C.

Натрієву сіль одержували шляхом обробки 6,45г (14,80ммоль) вищезгаданої кислотної сполуки в EtOH (100мл) 14,80мл водного 1н розчину NaOH. Органічний розчинник видаляли у вакуумі і неочищену тверду речовину розчиняли в 1,2л ізопропілового спирту при кип'ятінні зі зворотним холодильником. Кінцевий об'єм знижували до 500мл шляхом перегонки розчинника. Натрієву сіль кристалізували шляхом охолодження до кімнатної температури. Кристалічну натрієву сіль суспендували в H_2O , заморожували в бані з сухим льодом і ліофілізували у високому вакуумі з одержанням 6,00г вказаної в заголовку сполуки у вигляді натрієвої солі.

^1H ЯМР (500МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,63 (дд, 1H, $J_1=8,5$ Гц, $J_2=2,6$ Гц), 7,47 (дд, 1H, $J_1=9,7$ Гц, $J_2=2,6$ Гц), 7,33 (д, 2H, $J=8,4$ Гц), 6,70 (д, 2H, $J=8,4$ Гц), 6,06 (д, 1H, $J_{AB}=17,9$ Гц), 5,76 (д, 1H, $J=17,9$ Гц), 3,29 (м, 1H), 3,08 (с, 3H), 2,80 (м, 1H), 2,69 (м, 1H), 2,55 (м, 1H), 2,18 (м, 2H), 1,93 (дд, 1H, $J_2=14,4$ Гц, $J_1=9,7$ Гц).

Приклад 1А

Альтернативна процедура одержання (\pm)-[5-бром-4-(4-хлорбензил)-7-фтор-1,2,3,4-тетрагідроціклопента[б]індол-3-іл]оцтової кислоти (приклад 1, стадія 4)

Стадія 1: Дициклогексиламінова (DCHA) сіль (\pm)-(7-фтор-1,2,3,4-тетрагідроциклопента[б]індол-3-іл)оцтової кислоти 0,526М розчин 2-бром-4-фтораніліну в ксиолі разом з етил-(2-оксоциклопентил)ацетатом (1,5екв.) і сірчаною кислотою (0,02екв.) нагрівали до температури дефлегмації протягом 20 годин. Потім здійснювали азеотропне видалення води на апараті Старка. За ходом реакції стежили за допомогою ЯМР, і через 20 годин звичайно спостерігалось 80-85% перетворення в потрібну імінову проміжну сполуку. Реакційну суміш промивали 1М бікарбонатом натрію (0,2 об'єми) протягом 15 хвилин і органічну фракцію випаровували. Залишковий сироп піддавали вакуумній перегонці (0,5мм рт.ст.). Залишковий ксиол піддавали перегонці при 30°C, потім надмірний кетон і анілін, який не прореагував, виділяли при температурі в межах 50-110°C; при цьому імін виділяли в 110-180°C-фракції у вигляді світло-коричневої прозорої рідини з чистотою 83%.

Потім імінову проміжну сполуку додавали до дегазованої суміші ацетату калію (Зекв.), моногідрату хлориду тетра-н-бутиламонію (1екв.), ацетату паладію (0,03екв.) і N,N-диметилацетаміду (кінцева концентрація іміну=0,365М). Реакційну суміш нагрівали до 115°C протягом 5 годин і залишали для охолодження до кімнатної температури. Після цього додавали 3н КОН (Зекв.) і суміш пере-

мішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш розбавляли водою (1,0 об'єму) і промивали толуолом (3×0,75 об'єму). Водну фазу підкисляли 3н HCl до pH 1 і екстрагували трет-бутилметиловим ефіром (2×0,75 об'єму). Об'єднані органічні фракції промивали водою (0,75 об'єми). До прозорого світло-коричневого розчину додавали дициклогексиламін (1екв.) і розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Сіль фільтрували, промивали етилацетатом, трет-бутилметиловим ефіром і залишали для сушіння, внаслідок чого одержували вказану в заголовку сполуку у вигляді коричнево-жовтої твердої речовини. Аналіз: 94 A%.

^1H ЯМР (500МГц, CDCl_3) δ 9,24 (с, 1H), 7,16-7,08 (м, 2H), 6,82 (т, 1H), 6,2 (ушир., 2H), 3,6-3,5 (м, 1H), 3,04-2,97 (м, 2H), 2,88-2,70 (м, 3H), 2,66 (дд, 1H), 2,45-2,37 (м, 1H), 2,13-2,05 (м, 2,05), 1,83 (д, 4H), 1,67 (д, 2H), 1,55-1,43 (м, 4H) 1,33-1,11 (м, 6H).

Стадія 2: (\pm)-(5-бром-7-фтор-1,2,3,4-тетрагідроциклопента[б]індол-3-іл)оцтова кислота

Суспензію DCHA-солі, одержаної у вищеописаній стадії 1, в дихлорметані (0,241М розчину) охолоджували до температури від -20 до -15°C. Потім однією порцією додавали піридин (2екв.) і до цієї суспензії краплями додавали бром (2,5екв.) протягом 30-45 хвилин, підтримуючи температуру від -20 до -15°C. (При додаванні приблизно 1/3 бром, реакційна суміш стає густою і потребує ефективного розмішування. Потім, при додаванні 1/2 бром, суміш знов стає "рихлою"). Після завершення додавання реакційну суміш залишали ще на одну годину при -15°C. Потім протягом 5 хвилин додавали оцтову кислоту (3,04екв.) і порціями додавали цинковий пил (3,04екв.). (Порцію цинку додавали при -15°C і суміш залишали приблизно на 5 хвилин для гарантії проходження екзотермічної реакції (приблизно від -15°C до -10°C)). Цю процедуру повторювали з додаванням 5 порцій цинку протягом приблизно 30 хвилин. Якщо екзотермічна реакція більше не спостерігалась, то швидко додавали цинк, який залишився. Вся процедура займала приблизно 30-45 хвилин.

Після завершення додавання цю партію нагрівали до кімнатної температури, витримували протягом 1 години і концентрували. Реакційну суміш переводили в метил-трет-бутиловий ефір (MTBE, 0,8 об'єму) і додавали 10% водний розчин оцтової кислоти (0,8 об'єми). Суміш (після кристалізації солей, наприклад піридію) залишали на 1 годину при кімнатній температурі і фільтрували через solka-floc. Шар solka-floc промивали MTBE (приблизно 0,2 об'єму) і фільтрат (двофазний, MTBE/вода) переносили в екстракційний апарат. Органічну фазу промивали водою (0,8 об'єму). MTBE-екстракт концентрували і переводили в ізопропіловий спирт (IPA, 0,25 об'єму) для кристалізації сполуки. Після цього додавали воду (0,25 об'єму) і партію залишали на 1 годину. Потім протягом 1 години знов додавали воду (0,33 об'єму). Після завершення додавання води партію залишали ще на одну годину, фільтрували і промивали сумішшю IPA/вода, 30/70 (0,15 об'єму). Кристалізовану бромкислоту сушили в печі при +45°C.

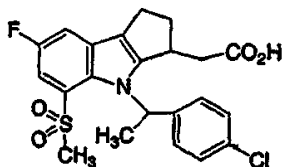
Стадія 3: (\pm)-[5-бром-4-(4-хлорбензил)-7-фтор-

1,2,3,4-тетрагідроциклопента-[b]індол-3-іл]оцтова кислота

Бромкислоту, одержану на стадії 2, розчиняли в диметилацетаміді (0,416М розчин) і однією порцією додавали карбонат цезію (2,5екв.). До завісі однією порцією додавали 4-хлорбензилхлорид (2,5екв.) і партію нагрівали до 50°C протягом 20год. Цю партію охолоджували до кімнатної температури і протягом 5 хвилин додавали 5н гідроксид натрію (4,00екв.) (температура підвищувалась до +40°C). Реакційну суміш витримували при 50°C протягом приблизно 3 годин, охолоджували до кімнатної температури і переносили в екстракційний апарат місткістю 1л. Розчин розбавляли ізопропілацетатом (IPAc, 2 об'єми) і охолоджували до +15°C. Розчин підкисляли 5н HCl до pH-2. Шари розділяли і органічний шар промивали водою (2x2 об'єми). Розчин IPAc концентрували і переводили в IPA (0,8 об'єми) для кристалізації продукту. Після цього протягом 2 годин додавали воду (8л) і цю партію фільтрували з одержанням вказаної в заголовку сполуки з виходом 88%. Одержана партія може бути піддана сушінню в печі при +40°C протягом 24 годин.

Приклад 2

(±)-(4-[1-(4-хлорфеніл)етил]-7-фтор-5-метансульфоніл-1,2,3,4-тетрагідроциклопента[b]індол-3-іл]оцтова кислота



До розчину 1,5г метилового ефіру кислоти прикладу 1 (стадія 3) (який був одержаний шляхом етерифікації відповідної кислоти з використанням діазометану в тетрагідрофурані) додавали 2,03г 1-(1-брометил)-4-хлорбензолу в 50мл ацетонітрилу і 6,01г карбонату цезію. Одержану суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 3 годин при ретельному перемішуванні. Потім реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли 50мл етилацетату, фільтрували і розчинник випаровували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, 4% EtOAc/гексан) з одержанням 1,41г потрібного продукту N-бензилування у вигляді суміші діастереомерів приблизно 1:1, на що вказував ¹H ЯМР-аналіз.

До одержаного, як описано вище, складного ефіру (1,2г), розчиненого в 80мл NMP, послідовно додавали 2, 63г натрієвої солі метансульфінової кислоти і 3,7 Cu(I)Br. Одержану суспензію дегазували в потоку N₂, нагрівали до 140°C і ретельно перемішували протягом 8год. Потім реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і розбавляли 500мл етилацетату і 500мл гексану. Одержану суміш фільтрували через шар силікагелю, а потім елюювали EtOAc. Фільтрат концентрували до об'єму приблизно 300мл і промивали водою і насиченим розчином солі. Органічну фазу відділяли, сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи

30% EtOAc/гексан, внаслідок чого одержували 1,0г сульфованого продукту. Цей продукт гідролізували при кімнатній температурі протягом 3 годин до відповідної кислоти з використанням 10мл 2н NaOH в суміші розчинників, що складається з 10мл ТГФ і 10мл MeOH. Реакційну суміш нейтралізували водним розчином 1М HCl і екстрагували EtOAc. Відділену органічну фазу сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали з одержанням неочищеної кислоти. Два діастереомери розділяли з використанням препаративної ВЕРХ (Zobax, 30% EtOAc/гексан з 0,2% AcOH) і одержували 300мг діастереомера А (більш короткий час утримування) і 210мг діастереомера В (більш тривалий час утримування).

Діастереомер В: ¹H ЯМР (ацетон-d₆) δ 10,70 (ушир.с, 1H), 7,66 (дд, 1H), 7,56 (дд, 1H), 7,32 (д, 2H), 6,95 (д, 2H), 6,91 (кв, 1H), 3,39 (с, 3H), 3,05-3,00 (м, 1H), 2,90-2,75 (м, 2H), 2,70 (дд, 1H), 2,44 (дд, 1H), 2,43-2,34 (м, 1H), 2,21 (дд, 1H), 2,11 (д, 3H). MS (-APCI) m/z 448,0 (M-H)⁻.

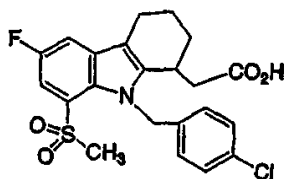
Приклад 2А

Альтернативний синтез (±)-(4-[1-(4-хлорфеніл)етил]-7-фтор-5-метансульфоніл-1,2,3,4-тетрагідроциклопента[b]індол-3-іл]оцтової кислоти

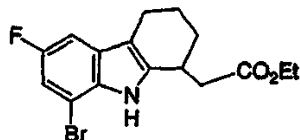
До розчину 6,52г метилового ефіру кислоти прикладу 1 (стадія 3) (який був одержаний шляхом етерифікації відповідної кислоти з використанням діазометану в тетрагідрофурані) в 160мл NMP послідовно додавали 10,2г натрієвої солі метансульфінової кислоти і 19г CuI. Одержану суспензію дегазували в потоку N₂, нагрівали до 150°C і ретельно перемішували протягом 4год. Потім реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і розбавляли 500мл етилацетату і 500мл гексану. Одержану суміш фільтрували через шар силікагелю, а потім елюювали EtOAc. Фільтрат концентрували до об'єму приблизно 300мл і промивали водою і насиченим розчином солі. Органічну фазу відділяли, сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи 30% EtOAc/гексан, внаслідок чого одержували 4,7г сульфованого продукту, які розчиняли в 200мл дихлорметану. До одержаного розчину додавали 3,39г 4-хлорфенілметилкарбінолу і 5,68г трифенілфосфіну, а потім порціями додавали 4,99г ди-трет-бутил азодикарбонату. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3год., а потім концентрували. Залишок завантажували на колонку з силікагелем і елюювали сумішшю 5% EtOAc/гексан з одержанням 5,1г метилового ефіру вказаної в заголовку сполуки у вигляді суміші діастереомерів приблизно 1:1, на що вказував ¹H ЯМР-аналіз. Після проведення стадій гідролізу і очищення, описаних в прикладі 2, одержували вказану в заголовку кислоту.

Приклад 3

(±)-[9-(4-хлорбензил)-6-фтор-8-метансульфоніл-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-1-іл]оцтова кислота



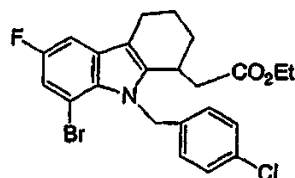
Стадія 1: (±)-етил-(8-бром-6-фтор-2,3-А9-тетрагідро-1Н-карбазол-1-іл)ацетат



До суспензії 7,24г гідрохлоридної солі (2-бром-4-фторфеніл)гідразину в 100мл оцтової кислоти додавали 5,5г етил 2-(2-оксоциклогексил)ацетату. Одержану суміш нагрівали до температури дефлегмації протягом 1год. Потім додавали 10мл етанолу і реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом ночі. Розчинник випаровували, залишок розбавляли EtOAc, а потім послідовно промивали насиченим водним розчином NaHCO₃, водою і насиченим розчином солі. Органічний шар відділяли, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі (5% EtOAc/гексан) і одержували 3,12г потрібної сполуки.

¹H ЯМР (ацетон-d₆) δ 9,97 (ушир.с, 1H), 7,34 (дд, 1H), 7,13 (дд, 1H), 7,09 (дд, 1H), 4,16 (кв, 2H), 3,43-3,35 (м, 5H), 3,05-2,88 (м, 1H), 2,76-2,53 (м, 3H), 2,10-2,00 (м, 1H), 1,96-1,87 (м, 1H), 1,82-1,72 (м, H), 1,72-1,64 (м, 1H), 1,23 (т, 3H).

Стадія 2: (±)-етил [8-бром-9-(4-хлорбензил)-6-фтор-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-карбазол-3-іл]ацетат



До розчину 3,12г складного ефіру, одержаного на стадії 1, і 3,62г 1-бромметил-4-хлорбензолу в 30мл ацетонітрилу, додавали 5,74г карбонату цезію.

Одержану суміш ретельно перемішували при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 3год. Потім її охолоджували до кімнатної температури, розбавляли мінімальною кількістю EtOAc, фільтрували і випаровували. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі (50% толуол/гексан) з одержанням 4,1г вказаної в заголовку сполуки.

¹H ЯМР (ацетон-d₆) δ 7,32 (д, 2H), 7,24 (дд, 1H), 7,13 (дд, 1H), 6,86 (д, 2H), 6,00 і 5,65 (АВ кв, 2H), 4,15-4,05 (м, 2H), 3,44-3,35 (м, 1H), 2,88-2,76 (м, 1H), 2,65-2,52 (м, 3H), 2,00-1,80 (м, 4H), 1,22 (т, 3H).

Стадія 3: (+)-[9-(4-хлорбензил)-6-фтор-8-

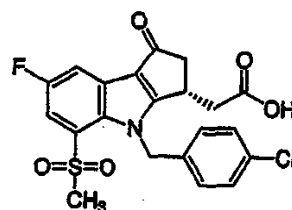
метансульфоніл-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-карбазол-1-іл]оцтова кислота

До розчину 478мг складного ефіру, одержаного на стадії 2 в 8мл NMP, послідовно додавали 510мг натрієвої солі метансульфінової кислоти і 950мг CuI(I). Одержану суміш дегазували в потоку N₂, потім нагрівали при 140°C протягом 8год. при ретельному перемішуванні. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і розбавляли мінімальною кількістю суміші EtOAc/гексан, 1:1. Одержану суміш фільтрували через шар силікагелю, а потім елюювали EtOAc. Фільтрат концентрували до об'єму приблизно 50мл і промивали водою і насиченим розчином солі. Органічну фазу збирали, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і випаровували. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі (30% EtOAc/гексан) з одержанням 320мг потрібного сульфатованого продукту, який розчинили в 5мл ТГФ+5мл метанолу. До одержаного розчину додавали 5мл 2н NaOH і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 6год. Реакційну суміш нейтралізували 1М водним розчином HCl і екстрагували EtOAc. Відділену органічну фазу сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і випаровували. Залишок кип'ятили зі зворотним холодильником в гексані при ретельному перемішуванні протягом 0,5 години. Одержану суміш охолоджували до кімнатної температури при ретельному перемішуванні і фільтрували з одержанням 278мг потрібної кислоти.

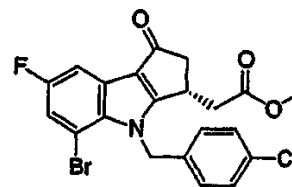
¹H ЯМР (500МГц, ацетон-d₆) δ 10,73 (ушир.с, 1H), 7,57 (д, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,29 (д, 1H), 6,67 (д, 2H), 6,47 і 5,61 (АВ кв, 2H), 3,27-3,21 (м, 1H), 2,98 (с, 3H), 2,85 (дд, 1H), 2,76-2,55 (м, 3H), 2,00-1,84 (м, 3H), 1,82-1,73 (м, 1H). MS (-APCI) m/z 448,0 (M-H⁻).

Приклад 4

[4-(4-хлорбензил)-7-фтор-5-метансульфоніл-1-оксо-1,2,3,4-тетрагідроциклопента[b]індол-3-іл]оцтова кислота



Стадія 1: метиловий ефір [5-бром-4-(4-хлорбензил)-7-фтор-1-оксо-1,2,3,4-тетрагідроциклопента[b]індол-3-іл]оцтової кислоти



Метиловий ефір сполуки прикладу 1, стадії 5 (1,00г, одержаного шляхом обробки відповідної кислоти надлишком діазометану) в 10мл розчину

ТГФ/Н₂O, 9:1, обробляли 2,52г DDQ. Реакційну суміш залишали на ніч з перемішуванням при кімнатній температурі. Після закінчення цього часу реакційну суміш виливали в ділильну лійку, що містить EtOAc і насичений розчин солі. Об'єднані органічні шари промивали водою, насиченим розчином солі, сушили над безводним MgSO₄ і концентрували. Потім одержаний продукт очищали флеш-хроматографією, елюючи сумішшю 30% EtOAc/гексан. Цю процедуру хроматографії повторювали ще два рази. Таким чином, було одержано 350мг вищезгаданого кетону у вигляді сірої твердої речовини.

Стадія 2: [4-(4-хлорбензил)-7-фтор-5-метансульфоніл-1-оксо-1,2,3,4-тетрагідроциклопента[b]індол-3-іл]оцтова кислота

Бромід, одержаний, як описано на стадії 1 (200мг), в 4мл NMP, обробляли 320мг CuI і 175мг CH₃SO₂Na. Через реакційну суміш протягом приблизно однієї хвилини барботували азот, а потім суміш нагрівали протягом шести годин при 130°C. Після закінчення цього часу реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли EtOAc і фільтрували через шар силікагелю, після чого залишок знов промивали EtOAc. Органічні шари промивали водою, насиченим розчином солі, сушили над безводним MgSO₄ і концентрували.

Одержану олію очищали флеш-хроматографією, елюючи сумішшю 30% EtOAc/гексан, і одержували 54мг відповідного метилсульфону у вигляді не зовсім білої твердої речовини.

Метилловий ефір, одержаний як описано вище, в 5мл розчину ТГФ/Н₂O (1:1) і 5мл MeOH обробляли 1мл 1н розчину HCl. Цю суміш перемішували при кімнатній температурі протягом двох годин. Після закінчення цього часу реакційну суміш підкисляли 1н розчином HCl і виливали в ділильну лійку, що містить воду і EtOAc. Шари розділяли і водний шар екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари промивали водою, насиченим розчином солі, сушили над безводним Na₂SO₄ і концентрували. Потім одержаний продукт очищали флеш-хроматографією, елюючи 100% EtOAc, що містить 1% AcOH, внаслідок чого одержували 26мг вказаної в заголовку кислоти у вигляді не зовсім білої твердої речовини.

¹H ЯМР (500МГц, ацетон-d₆) δ 11,0 (ушир., 1H), 7,85 (м, 1H), 7,80 (м, 1H), 7,38 (д, J=8Гц, 2H), 7,04 (д, J=8Гц, 2H), 6,42 (д, J_{AB}=18Гц, 1H), 6,08 (д, J_{AB}=18Гц, 1H), 3,78 (м, 1H), 3,28 (м, 1H), 3,10 (м, 1H), 3,05 (с, 3H), 2,65 (м, 2H). MS (-APCI) m/z 448,2 (M-H)⁺.