



УКРАЇНА

(19) UA (11) 77296 (13) C2  
(51) МПК (2006)  
A61K 31/40

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

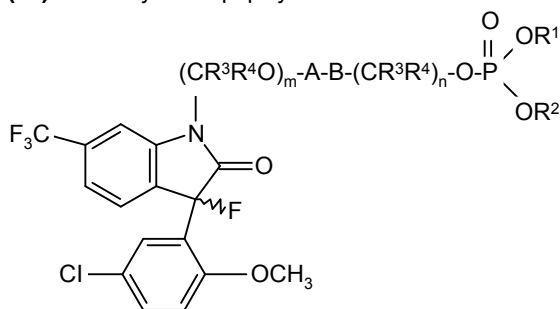
ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

### (54) ФОСФАТНІ ПРОЛІКИ ФТОРОКСІНДОЛІВ

1

- (21) 20041109513  
(22) 20.03.2003  
(24) 15.11.2006  
(86) PCT/US03/08613, 20.03.2003  
(31) 60/366,010  
(32) 20.03.2002  
(33) US  
(46) 15.11.2006, Бюл. № 11, 2006 р.  
(72) Гіллман Кевін В., US, Гевасам Піасена, US, Шміц Уільям Д., US, Лопез Омар Д., US, Старретт Джон Е., US, Провенкал Девід П., US  
(73) БРІСТОЛ-МАЙЕРС СКВІББ КОМПАНІ, US  
(56) US 5 602 169  
US 5 939 405  
US 5 187 173  
Gribkoff, et al., Nature Medicine. 2001, 7, 471-477.  
(57) 1. Сполука за формулою



де хвилеподібний зв'язок (~~~~) означає рацемат, (R)-енантімер або (S)-енантімер;  
А являє собою прямий зв'язок або (C=O);  
В являє собою прямий зв'язок, кисень або азот;  
m приймає значення 0 або 1;  
n приймає значення 1, 2, 3;  
R<sup>1</sup> і R<sup>2</sup> кожний незалежно являє собою водень або естерну групу, здатну гідролізуватися; і коли R<sup>1</sup> являє собою водень, R<sup>2</sup> може бути також – P(O)OR<sup>5</sup>OR<sup>6</sup> або гетероариллом;  
R<sup>3</sup> і R<sup>4</sup> кожний незалежно являє собою водень або C<sub>1-4</sub> алкіл; і  
R<sup>5</sup> і R<sup>6</sup> кожний незалежно являє собою водень або естерну групу, здатну гідролізуватися;  
або її нетоксична фармацевтично прийнятна сіль чи сольват.

2

2. Сполука за п. 1, де хвилеподібним зв'язком (~~~~) є рацемат, (R)-енантімер або (S)-енантімер;  
А являє собою прямий зв'язок або (C=O);  
В являє собою прямий зв'язок або кисень;  
m приймає значення 0 або 1;  
n приймає значення 1, 2 або 3;  
R<sup>1</sup> і R<sup>2</sup> кожний незалежно являє собою водень або естерну групу, здатну гідролізуватися; і коли R<sup>1</sup> являє собою водень, R<sup>2</sup> може бути також – P(O)OR<sup>5</sup>OR<sup>6</sup>;  
R<sup>3</sup> і R<sup>4</sup> кожний незалежно являє собою водень або C<sub>1-4</sub> алкіл; і  
R<sup>5</sup> і R<sup>6</sup> кожний незалежно являє собою водень або естерну групу, здатну гідролізуватися;  
або її нетоксична фармацевтично прийнятна сіль чи сольват.
3. Сполука за п. 2, вибрана із групи, що складається із:
- моно[3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-ілметилового] естеру (S)-фосфорної кислоти;
  - моно[3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-ілметилового] естеру (R)-фосфорної кислоти;
  - 2-фосфоноксипропілового естеру (S)-3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-карбонової кислоти;
  - 2-фосфоноксіетилового естеру (S)-3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-карбонової кислоти;
  - 3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-ілметилового естеру (S)-(2-фосфоноксіетил)карбамінової кислоти;
  - 3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-ілметилового естеру (S)-фосфоноксіоцтової кислоти;
  - фосфоноксиметилового естеру (S)-3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-карбонової кислоти;
  - 3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-ілметилового естеру (S)-3-фосфоноксипропілової кислоти;
  - [3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-ілметилового естеру (S)-пірофосфорної кислоти;

(13) C2

(11) 77296

(19) UA

[3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-ілметиловий естер]метилового естеру (S)-фосфорної кислоти і [3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-ілметиловий естер]етилового естеру (S)-фосфорної кислоти; або її нетоксична фармацевтично прийнятна сіль чи сольват.

4. Сполука за п. 3, що є моно[3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-ілметиловим] естером (S)-фосфорної кислоти, або її нетоксична фармацевтично прийнятна сіль чи сольват.

5. Сполука за п. 4, що є моно[3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-ілметиловим] естером (S)-фосфорної кислоти, її біс-[трис(гідроксиметил)амонійметанова] сіль чи сольват.

6. Фармацевтична композиція для лікування розладів, чутливих до відкривання високопровідних калієвих каналів, що активуються кальцієм, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки

за п. 1 і фармацевтично прийнятний носій або розріджувач.

7. Спосіб лікування розладів, чутливих до відкривання високопровідних калієвих каналів, що активуються кальцієм, у ссавця, що потребує такого лікування, який передбачає введення зазначеному ссавцю терапевтично ефективної кількості сполуки за п. 1.

8. Спосіб за п. 7, який **відрізняється** тим, що зазначеним розладом є ішемія, інсульт, конвульсії, астма, епілепсія, синдром подразненої товстої кишки, мігрень, травматичне ушкодження мозку, підвищений внутрішньочерепний тиск, ушкодження спинного мозку, статева дисфункція, отруєння монооксидом вуглецю і нетримання сечі.

9. Спосіб за п. 8, який **відрізняється** тим, що зазначеним розладом є інсульт.

10. Спосіб за п. 8, який **відрізняється** тим, що зазначеним розладом є травматичне ушкодження мозку.

11. Спосіб за п. 8, який **відрізняється** тим, що зазначеним розладом є підвищений внутрішньочерепний тиск.

Даний винахід стосується нових фосфатних похідних фтороксіндолу - сполуки, котра є модулятором високопровідних калієвих каналів, що активуються кальцієм, (BK), і отже може застосовуватися для захисту нейронних клітин і лікування розладів, що виникають внаслідок дисфункції поляризації і провідності клітинної мембрани. Крім того, об'єктами винаходу є також процес лікування за допомогою нових заміщених похідних фтороксіндолу і фармацевтичні композиції, що їх містять.

Сьогодні інсульт визнаний третьою серед головних причин неієздатності і смертності дорослого населення в США і Європі. У минуле десятиріччя досліджувалось декілька терапевтичних підходів щодо мінімізації зв'язаного з інсультом ушкодження мозку, в тому числі, за допомогою інгібіторів АМРАкаїнату, N-метил-D-аспартату (NMDA) та інгібіторів повторного поглинання аденозину. Метою даного винаходу є створення нових сполук, здатних модулювати калієві канали і, зокрема, калієві канали високої провідності, що активуються кальцієм, (BK), які можуть застосовуватися для зменшення нейронного ушкодження під час ішемічних станів в інсультні періоди.

Калієві канали відіграють ключову роль у регулюванні клітинного мембранного потенціалу і в модуляції збудженості клітини. Калієві канали саморегулюються напругою, клітинним метаболізмом, кальцій-іоном і рецептор-опосередкованими процесами. [Cook, N.S., Trends in Pharmacol. Sciences., 9, pp.21-28 (1988); and Quast, U. i Cook, N.S., Trends in Pharmacol. Sciences., 10, pp.431-435 (1989)]. Калієві канали, що активуються кальцієм, ( $K_{Ca}$ ), являють собою групу різноманітних іонних каналів, активність яких залежить від внутрішньоклітинних іонів кальцію. Активність  $K_{Ca}$ -каналів регулюється внутрішньоклітинним іоном [ $Ca^{2+}$ ], мем-

бранним потенціалом і фосфорилуванням. За своєю одноканальною провідністю в симетричних  $K^{+}$ -розчинах  $K_{Ca}$ -канали поділяються на три підкласи, а саме на канали високої провідності (BK) >150пСм, канали проміжної провідності 50-150пСм і канали низької провідності <50пСм (тут "пСм" означає одиницю електропровідності - пікоси-менс). Високопровідні калієві канали, що активуються кальцієм, є наявними в багатьох збуджуваних клітинах, включаючи нейрони, серцеві клітини і різноманітні типи клітин гладких м'язів [Singer, J. J. and Walsh, J. V., Pflugers Archiv., 408, pp.98-111 (1987); Baro, I., and Escande, D., Pflugers Archiv., 414 (Suppl 1), pp.S168-S170 (1989); Ahmed, F. et al., Br. J. Pharmacol., 83, pp.227-233 (1984)].

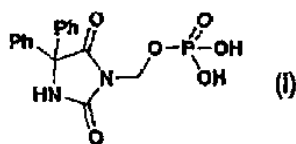
Іони калію відіграють домінуючу роль у регулюванні мембранного потенціалу спокою в більшості збуджуваних клітин і в підтриманні трансмембранної напруги на рівні, близькому до потенціалу  $K^{+}$ -рівноваги ( $E_K$ ), що складає приблизно 90мВ. Було показано, що відкриття калієвих каналів зсуває мембранний потенціал клітини в напрямку мембранного потенціалу рівноваги ( $E_K$ ) калію, приводячи до гіперполяризації клітини [Cook, N.S., Trends in Pharmacol Sciences. 9, pp.21-28 (1988)]. Гіперполяризовані клітини демонструють знижену реакцію на потенційне ушкодження подразників деполяризації. BK-канали, котрі регулюються як напругою, так і внутрішньоклітинним  $Ca^{2+}$ , діють у напрямку обмеження деполяризації і проникнення кальцію і можуть бути особливо ефективними у блокуванні руйнівних подразників. Отже гіперполяризація клітини шляхом відкриття BK-каналів може дозволити захищати нейронні клітини в ішемічних станах.

Роль калієвих каналів у функціонуванні гладкого м'язу сечового міхура людини описана в ро-

боті [S. Trivedi, et.al.. Biochemical and Biophysical Research Communications. (1995), 213. No.2. pp.404-409].

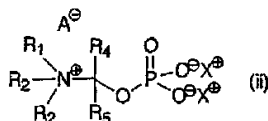
Повідомлялося про ряд сполук штучного і природного походження з ВК-відкриваючою активністю. Серед них авенапірон, екстрагований із *Avena sativa* (вівса звичайного), був ідентифікований як такий, що активує ВК-канали, для чого застосовувався метод подвійного ліпідного шару [PCT WO 93/08800, опублікована 13 травня 1993р]. Використовуючи петчи ззовні-назовні, було виявлено, що флаваноїд, Флоретин, впливає на відкриття калієвих каналів, що активуються іонами  $\text{Ca}^{2+}$ , в мієлінізованих нервових волокнах *Xenopus laevis* (гладкої шпорцевої жаби) [Koh, D-S., et al., Neuroscience Lett., 165, pp.167-170 (1994)].

Була виявлена можливість застосування фосфонометокси-похідних (i)



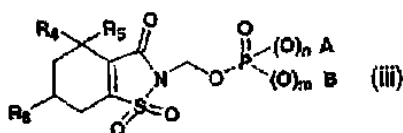
як проліків гідантоїнового Фенітоїну [Varia, SA, et al., J. Pharm. Sci. 73. pp.1068-1073(1984)].

У міжнародній заявці WO 99/33846 (Stella, V., et al.), опублікованій 8 липня 1999р., описані четвертинні амінофосфати (ii)



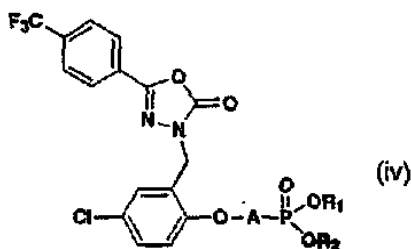
як проліки для аміновмісних ліків.

У патенті США №5,187,173 (Desai, R.C., et al.), опублікованому 16 лютого 1993р., показано, що похідні фосфонометилсахарину (iii)



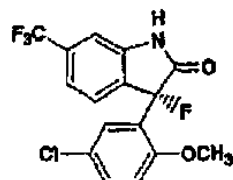
можуть застосовуватися як інгібітори протеолітичних ферментів.

У патенті США №5,939,405, опублікованому 17 серпня 1999р., описані фосфати (iv)



придатні для застосування як проліки діариллових 1,3,4-оксадіазолонів, які є модуляторами вископровідних калієвих каналів, що активуються кальцієм, (ВК).

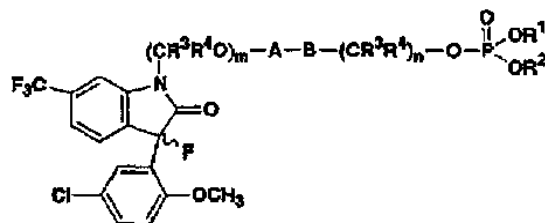
У патенті США №5,602,169, опублікованому 11 лютого 1997р., продемонстровано, що (3S)-(+)-(5-хлор-2-метоксибеніл)-1,3-дигідро-3-фтор-6-(трифторметил)-2Н-індол-2-он (сполука, що має формулу (S)-II) є модулятором високопровідних калієвих каналів, що активуються кальцієм, і може застосовуватися для лікування ішемії:



Сполука за формулою (S)-II

Синтез сполуки за формулою (S)-II та її застосування в лікуванні розладів, чутливих до відмикання калієвих каналів, включаючи церебральну ішемію і травматичне ушкодження мозку, описані в патенті США №5,602,169. Внаслідок низької розчинності сполуки за формулою (S)-II у воді, доводиться при приготуванні її розчинів для внутрішньовенних ін'єкцій використовувати добавки, наприклад, диметилсульфоксиду і пропіленгліколю [Gribkoff, et al., Nature Medicine. 2001, 7, 471-477].

Даним винаходом пропонуються нові фосфатні похідні 3-фтороксіндолів, що описуються загальною формулою

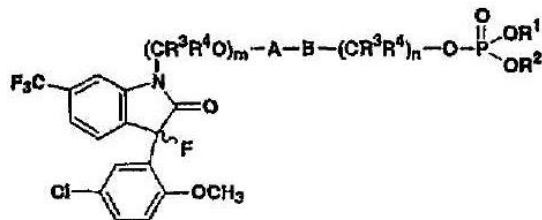


де хвилеподібний ( $\sim$ ) зв'язок означає рацемат, (R)-енантіомер або (S)-енантіомер, а A, B,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ , m і n є такими, як визначено нижче, та їхні нетоксичні, фармацевтично прийнятні солі чи сольвати.

Фосфати згідно з даним винаходом підвищують розчинність у воді 3-фтороксіндолів і, таким чином, зменшують кількість необхідних добавок, що повинні застосовуватися для забезпечення постачання внутрішньовенної дози оксіндолу. При системному введенні похідні оксіндолу перетворюються так, щоб виділяти системні рівні фтороксіндолу. Даним винаходом передбачені також фармацевтичні композиції, що містять зазначені фосфатні похідні, і процес лікування розладів, чутливих до регульованого відкриття калієвих каналів, як-от ішемія, інсульт, конвульсії, астма, епілепсія, синдром подразненої товстої кишки, мігрень, травматичне ушкодження мозку, підвищений внутрішньочерепний тиск, ушкодження спинного мозку, порушення статевої функції, отруєння монооксидом вуглецю і нетримання сечі.

Даним винаходом пропонуються нові фосфатні похідні у формі рацемату, (R)-енантіомеру і (S)-енантіомеру 3-(5-хлор-2-метоксибеніл)-1,3-

дигідро-3-фтор-6-(трифторметил)-2Н-індол-2-ону (сполуки за формулою II), що є потужним засобом відкриття високопровідних K<sup>+</sup>-каналів (ВК-каналів), що активуються кальцієм, і нові сполуки, які описуються загальною формулою I:



де хвилеподібний зв'язок (~~~~) означає рацемат, (R)-енантіомер або (S)-енантіомер;

A являє собою прямий зв'язок або (C=O);

B являє собою прямий зв'язок, кисень або азот;

m приймає значення 0 або 1;

n приймає значення 1, 2, 3;

R¹ і R² кожний незалежно являє собою водень або естерну групу, спроможну гідролізуватися; і коли R¹ являє собою водень, R² може бути також -P(O)OR⁵OR⁶ або гетероарилом;

R³ і R⁴ кожний незалежно являє собою водень або C₁-₄ алкіл; і

R⁵ і R⁶ кожний незалежно являє собою водень або естерну групу, спроможну гідролізуватися; та їхні нетоксичні, фармацевтично прийнятні солі чи сольвати.

Винаходом пропонується також процес лікування або профілактики захворювань, котрі опосередковуються відкриттям високопровідних K<sup>+</sup>-каналів (ВК-каналів), що активуються кальцієм, у ссавця, що потребує цього, який (процес) включає у себе введення зазначеному ссавцю терапевтично ефективної кількості сполуки за формулою I або її нетоксичної фармацевтично прийнятної солі. У кращому варіанті здійснення винаходу сполуки за формулою I можуть застосовуватися при лікуванні ішемії, інсульту, епілепсії, конвульсій, астми, синдрому подразненої товстої кишки, мігрені, травматичного ушкодження мозку, підвищеного внутрішньочерепного тиску, травми спинного мозку, порушення статевої функції, отруєння монооксидом вуглецю, нетримання сечі та інших захворювань, чутливих до активації ВК-каналів.

Використовувані в даному описі та Формулі винаходу терміни "C₁-₄ алкіл" і "C₁-₆ алкіл" (якщо із контексту не впливає іншого), означають прямолінійні або розгалужені ланцюги алкільних груп, таких, як метильна, етильна, пропильна, ізопропильна, бутильна, пентильна, гексильна, тощо. У кращому варіанті ці групи містять від 1 до 2 атомів вуглецю. Використовуваний у даному описі та Формулі винаходу термін "гетероарил" передбачає включення до їх числа таких груп, як піридиніл, тіофеніл, піримідиніл, тіазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл і т.п.

Якщо не зазначено іншого, то термін "естерна група, спроможна гідролізуватися" означає включення фізіологічно прийнятної естерної групи, що є

спроможною піддаватися гідролізу, тобто такої, як C₁-₆ алкіл, бензил, 4-метоксибензил, (нижчий) алканолікси(нижчий) алкіл, наприклад, ацетоксиметил, пропіонілоксиметил або півалоїлоксиметил, (нижчий) алкоксикарбонілокси(нижчий) алкіл, наприклад, метоксикарбонілоксиметил або етоксикарбонілоксиметил, (нижчий) алкоксикарбоніл(нижчий) алкіл, наприклад, метоксикарбонілметил або трет-бутоксикарбонілметил, 2-метоксикарбонілоксіетил, (5-метил-2-оксо-1,3-діоксол-4-іл)метил, дигідроксипропіл і т. п.

Використовуваний у даному описі та Формулі винаходу термін "нетоксична, фармацевтично прийнятна сіль" передбачає охоплення нетоксичних, адитивних основних солей неорганічних та органічних основ. До числа солей сполуки I, котрі можуть позначатися в даному описі символом M<sup>⊕</sup>, входять одноаніонні, двоаніонні і трианіонні солі, наприклад, одонатрієві, донатрієві і тринатрієві солі. До числа підходящих неорганічних основ, наприклад, основ лужних і лужноземельних металів належать катіони металів, таких, як натрій, калій, літій, магній, кальцій і т.п. До числа підходящих органічних основ, належать аміни, такі як амоній, алкіл амін, діалкіламін, триалкіламіни, тетраалкіламоній, піридин, дибензиламін, етаноламін, N-метилглюкамін, піперидин, N-метилпіперидин, N-метилморфолін, пролін, гліцин, лізин, аргінін, трис(гідроксиметил)амінометан та інші аміни, які можуть використовуватися для одержання солей карбонової і фосфорної кислот.

Взагалі фармацевтично прийнятними солями за даним винаходом є ті, в котрих протиіон не робить значного внеску в токсичність або фармакологічну активність солі. У деяких випадках завдяки їхнім фізичним властивостям, таким як розчинність, відсутність гігроскопічності, можливість пресування при формуванні таблетки і сумісність з іншими інгредієнтами, з котрими дана речовина може використовуватися у фармацевтичних цілях, вони є більш підходящими для складання фармацевтичних композицій. Солі готують, звичайно, шляхом змішування сполуки за формулою I, де R¹ і R² являють собою водень з доброю основою, у кращому варіанті шляхом приведення в контакт у розчині при використанні в надлишку звичайно застосовуваних інертних розчинників, таких, як вода, етер, ацетонітрил, діоксан, метиленхлорид, ізопропіловий спирт, метанол, етиловий спирт, етилацетат і ацетонітрил. Вони можуть одержуватися також за допомогою реакції обміну на іонообмінній смолі в умовах, при яких відповідний іон солі речовини за формулою I замінюється іншим іоном з можливістю розділення сполук, наприклад, шляхом осадження із розчину або екстрагування в розчин, або елюювання чи утримування на іонообмінній смолі.

Деякі сполуки згідно з даним винаходом, включаючи їх фармацевтично прийнятні солі, можуть існувати у формі сольватів, наприклад, у гідратованих формах, таких як моногідратів, дигідратів, напівгідратів, тригідратів, тетрагідратів і т.п. Ці продукти можуть бути як дійсними сольватами, так і просто містити додаткову кількість розчинника, або ж являти собою суміш сольвату з певною кіль-

кістю додаткового розчинника. Цілковито зрозуміло, що сольватні форми є еквівалентними несольватним формам і також охоплюються об'ємом даного винаходу.

Термін "терапевтично ефективна кількість" означає загальну суму кожного активного інгредієнта композиції, достатню для того, щоб чинити відчутну корисну дію на пацієнта, тобто виліковувати гострі стани зі специфічними для них засобами відкриття високопровідних  $K^+$ -каналів, що активуються кальцієм, або підвищувати відсоток зцілення таких станів. Це визначення стосується однаковою мірою як кількості одного активного інгредієнта, що вводиться відокремлено, так і сумарної кількості комбінації активних інгредієнтів, послідовне або одночасне введення яких дає певний терапевтичний ефект. Використовувані в даному описі і Формулі винаходу терміни "лікувати", "лікування" і т.п. стосуються заходів, спрямованих на одержання профілактичного ефекту або поліпшення симптомів захворювань, ушкодження тканин і/або симптомів, пов'язаних з дисфункцією поляризації і провідності клітинної мембрани. В іншому варіанті здійснення даного винаходу пропонуються водорозчинні проліки рацемату, (R)-енантіомеру і (S)-енантіомеру 3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-1,3-дигідро-3-фтор-6-(трифторметил)-2Н-індол-2-ону, [описаного в патенті США №5,602,169].

Використовуваний тут термін "проліки" означає похідну активного лікувального засобу, котра після введення її в організм пацієнта перетворюється на цей активний лікувальний засіб. Зокрема, він стосується фосфатних похідних лікарських засобів на основі 3-фтороксіндолу, що є здатними до гідролізу їх естерної частини або до окисного розщеплення естеру з виділенням звільненого лікарського засобу. Наприклад, даний фосфат може в клітині-хазяїні бути гідролізований фосфатазою з одержанням більш активної форми потрібного 3-фтороксіндолу. Проліками є також групи, що піддаються фізіологічному гідролізу і можуть гідролізуватися в організмі з утворенням фактично вихідного лікарського засобу. Отже, для введення вихідного лікарського засобу кращою формою є його розчинні у воді є проліки.

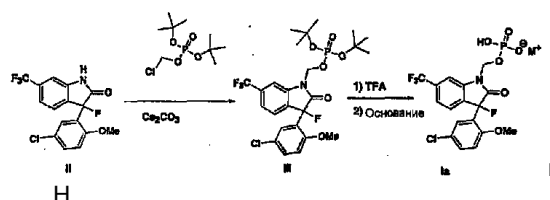
Інший аспект даного винаходу стосується процесу лікування або профілактики розладу, який опосередковується відмиканням високопровідних  $K^+$ -каналів (ВК-каналів), що активуються кальцієм, у ссавця, що потребує цього, який (процес) включає у себе введення зазначеному ссавцю терапевтично ефективної кількості сполуки за формулою I або її нетоксичної фармацевтично прийнятної солі, сольову або гідрату. У кращому варіанті здійснення винаходу сполуки за формулою I можуть застосовуватися при лікуванні ішемії, інсульту, конвульсій, епілепсії, астми, синдрому подразненої товстої кишки, мігрені, травматичного ушкодження мозку, підвищеного внутрішньочерепного тиску, травми спинного мозку, отруєння монооксидом вуглецю, нетримання сечі і порушення статевої функції у більшості чоловіків (еректильна дисфункція, наприклад, внаслідок цукрового діабету, травми спинного мозку, радикальної простатектомії, психогенних або інших причин) і жінок, поліпшуючи

приплив крові до статевих органів і, зокрема, до печеристого тіла, та інших розладів, чутливих до активації ВК-каналів. У найкращому варіанті здійснення винаходу сполуки за формулою I призначаються для лікування церебральної ішемії та інсульту.

Винаходом пропонується також фармацевтична композиція, що містить, принаймні, одну сполуку за формулою I у комбінації з фармацевтичним ад'ювантом, носієм або розріджувачем.

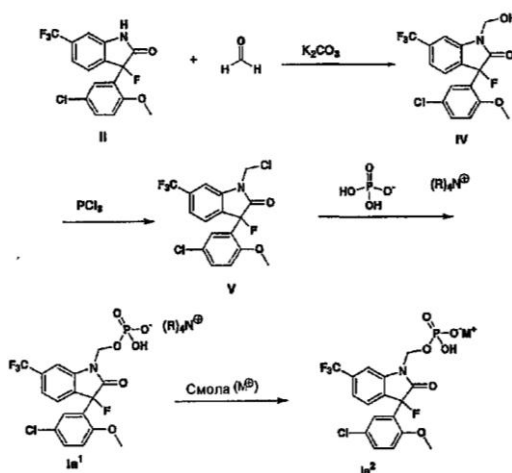
Сполуки за формулою I можуть бути приготовані за допомогою різноманітних процесів, розглянутих тут у прикладах і схемах реакцій, а також інших їх варіацій, що є очевидними для фахівця у даній галузі. Різноманітні пролікарські сполуки за формулою I можуть бути приготовані із активної лікарської речовини за формулою II, котру одержують у відповідності із загальним процесом, описаним у [патенті США №5,602,169], і використовують як вихідний матеріал у процесах, ілюстрованих на схемах 1-9 проведення реакцій.

Схема 1



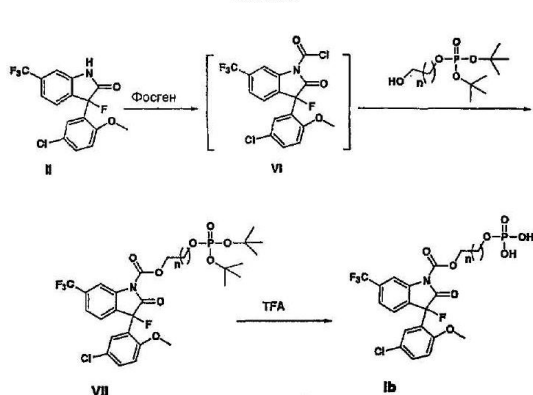
а Схемі 1 показаний процес одержання 3-фтороксіндолів за формулою Ia, де  $M^+$  є таким, як визначено в даному описі. Цілковито зрозуміло, що в разі потреби можуть бути використані два моли основи, що дасть сполуку за формулою Ia у формі двоаніонної солі. Сполуку за формулою II піддають обробці хлорметилфосфатом і основою на зразок карбонату цезію в розчиннику, наприклад, ацетонітрилі, одержуючи відповідну фосфатну проміжну сполуку за формулою III. Видалення захисних трет-бутильних груп здійснюють переважно шляхом обробки продукту кислотами, наприклад трифтороцтовою, й обробки отриманого фосфату основою, одержуючи в результаті сполуку за формулою Ia.

Схема 2



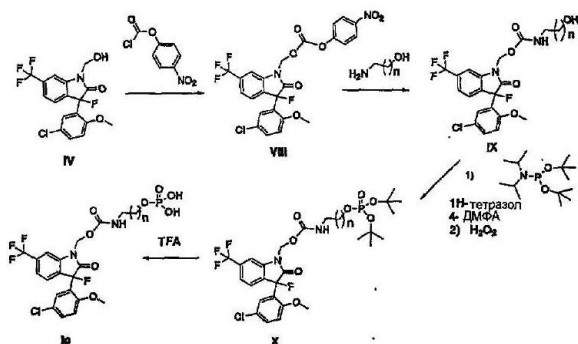
Альтернативний шлях синтезу сполук за формулою Ia, в якому протиіон може дуже просто замінюватися, відображений на Схемі 2, де R являє собою C<sub>1-4</sub> алкіл, а M<sup>+</sup> є таким, як визначено в даному описі. Виконавши ацилювання сполуки за формулою II за допомогою агента ацилювання на зразок формальдегиду, отримують оксиметильний аддукт за формулою IV У результаті заміни гідроксильної групи агентом галоїдування, наприклад, трихлористим фосфором, одержують хлорметиллактат за формулою V. Внаслідок фосфорилування фосфатом амонію утворюється фосфат амонію за формулою Ia<sup>1</sup>. Використовуючи іонообмінну смолу, яка попередньо була заряджена потрібним протиіоном, отримують сполуку за формулою Ia<sup>2</sup>, де M<sup>+</sup> у кращому варіанті є катіон натрію або калію.

Схема 3



У разі потреби приготувати сполуку за формулою 1b, що показано на Схемі 3, сполуку за формулою II піддають ацилюванню, наприклад, фосгеном, отримуючи хлорформіат за формулою VI. Заміна відхідної хлорвмісної групи на оксикалкілфосфат дає сполуку за формулою VII, де n приймає значення, вказані в даному описі. Після видалення трет-бутильних груп шляхом обробки кислотою, наприклад трифтороцтовою, одержують цільову сполуку за формулою Ib.

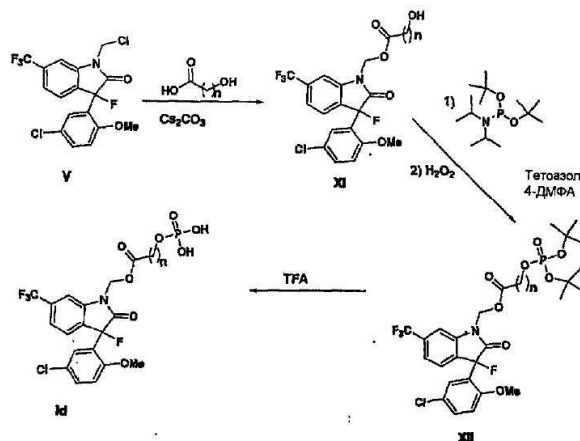
Схема 4



Процес одержання сполук за формулою Ic ілюстрований на Схемі 4, де n приймає значення, вказані в даному описі. Шляхом ацилювання сполуки за формулою IV хлорформіатом одержують карбонат за формулою VIII. Заміною нітрофенольної відхідної групи аміноалкільним спиртом утво-

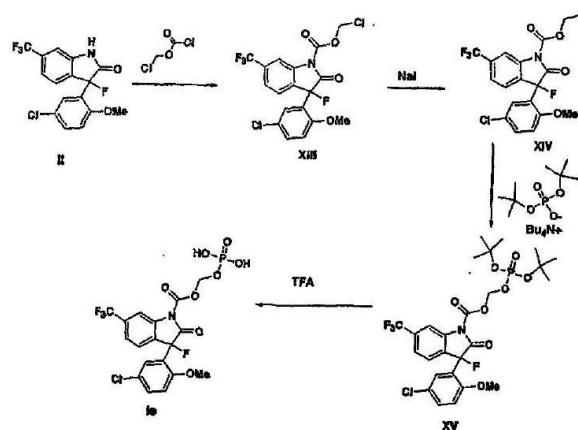
рюють карбамати за формулою IX, котрі можуть бути фосфорильовані шляхом фосфорамідування з наступним окисненням фосфору і утворенням фосфатів за формулою X. Видалення трет-бутильних груп шляхом обробки кислотою, наприклад, трифтороцтовою, дозволяє отримати цільову сполуку за формулою Ic.

Схема 5



Естери за формулою Id можна готувати, додержуючись послідовності реакцій, показаній на Схемі 5, де n приймає значення, вказані в даному описі. Внаслідок заміни відхідної групи у сполуці за формулою V, роль якої тут виконує хлор, оксикалкіловими кислотами, утворюються естери за формулою XI, котрі можуть бути фосфорильовані шляхом фосфорамідування з наступним окисненням фосфору й утворенням фосфатів за формулою XII. Фосфати за формулою Id можуть бути одержані шляхом зняття захисту зі сполук за формулою XII обробкою їх кислотою, наприклад, трифтороцтовою.

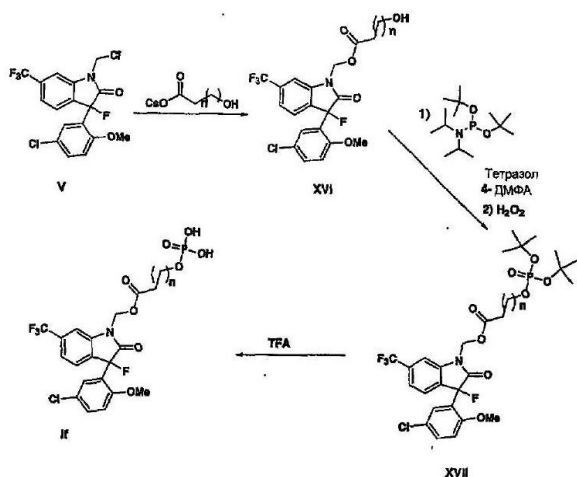
Схема 6



Послідовність реакцій процесу одержання карбаматів за формулою Ic показана на Схемі 6. Використовуючи ацилювання сполук за формулою II за допомогою агента ацилювання, наприклад, хлорметилхлорформіату, отримують галогенметилкарбамати за формулою XIII. Заміною хлору на йодид натрію отримують йодметилкарбамати за

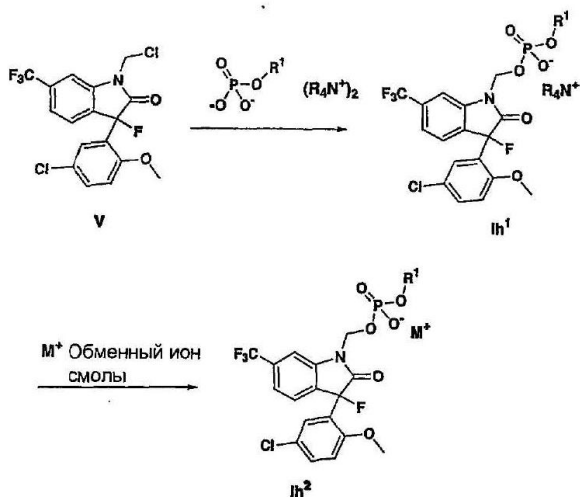
формулою XIV. Замінюючи йод на фосфати, утворюють захищені фосфати за формулою XV, з котрих знімають захист шляхом обробки кислотою, наприклад, трифтороцтовою, і отримують карбамати за формулою Ie.

Схема 7



Фосфоналкільні естери за формулою If готують у відповідності з процесом, ілюстрованим на Схемі 7, де  $n$  приймає значення, вказані в даному описі. Заміною у сполуці за формулою V відхідної групи, роль якої тут виконує хлор, на оксіалкілову кислоту, утворюють оксіалкілові естери за формулою XVI. Застосовуючи фосфорилування спирту фосфорамідом з наступним окисненням фосфору, створюють сполуки за формулою XVII, котрих позбавляють захисту шляхом обробки кислотою, наприклад, трифтороцтовою, і в результаті отримують фосфати за формулою If.

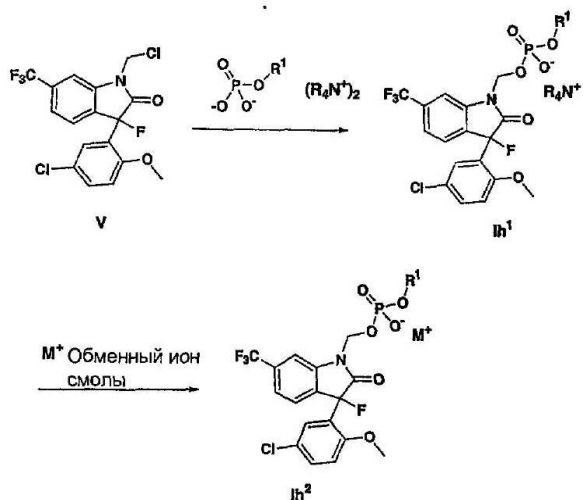
Схема 8



На Схемі 8 ілюстрований процес одержання пірофосфатів за формулою Ig, де  $R$  і  $M^+$  є такими, як визначено в даному описі. Заміною відхідної групи в сполуках за формулою V на пірофосфат амонію утворюють пірофосфати амонію за формулою Ig<sup>1</sup>, котрі піддають обробці іонообмінною

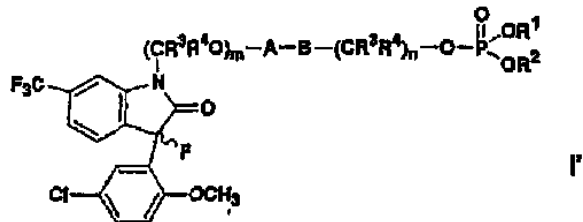
смолою, одержуючи пірофосфати за формулою Ig<sup>2</sup>.

Схема 9



Шляхом заміни групи хлору в сполуках за формулою V на фосфати утворюють фосфати алкіламонію за формулою Ih<sup>1</sup>, як показано на Схемі 9, де  $R$ ,  $R^1$  і  $M^+$  є такими, як визначено в даному описі. Обробивши фосфати амонію іонообмінною смолою, отримують алкілфосфати за формулою Ih<sup>2</sup>.

У кращому варіанті здійснення винаходу пропонуються сполуки за формулою I'



де хвилеподібний зв'язок ( $\sim$ ) означає рацемат, (R)-енантіомер або (S)-енантіомер; А являє собою прямий зв'язок або (C=O); В являє собою прямий зв'язок або кисень;  $m$  приймає значення 0 або 1;  $n$  приймає значення 1, 2 або 3;  $R^1$  і  $R^2$  кожний незалежно являє собою водень або естерну групу, спроможну до гідролізу, а коли  $R^1$  являє собою водень,  $R^2$  може бути також -P(O)OR<sup>5</sup>OR<sup>6</sup>;  $R^3$  і  $R^4$  кожний незалежно являє собою водень або C<sub>1-4</sub> алкіл; а  $R^5$  і  $R^6$  кожний незалежно являє собою водень або естерну групу, спроможну піддаватися гідролізу;

та їхні нетоксичні, фармацевтично прийнятні солі і сольвати.

У більш кращому варіанті здійснення винаходу хвилеподібний зв'язок ( $\sim$ ) у сполуках за формулою I' означає (S)-енантіомер.

В іншому кращому варіанті здійснення винаходу сполуки за формулою I вибирають із групи, яку складають:

моно[3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-ілметиловий]естер (S)-фосфорної кислоти;

моно[3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-ілметиловий]естер (R)-фосфорної кислоти;

2-фосфоноксипропіловий естер (S)-3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-карбонової кислоти;

2-фосфоноксietiловий естер (S)-3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-карбонової кислоти;

3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-ілметиловий естер (S)-(2-фосфоноксietiл)-карбамінової кислоти;

3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-ілметиловий естер (S)-фосфоноксioцтової кислоти;

фосфоноксietiловий естер (S)-3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-карбонової кислоти;

3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-ілметиловий естер (S)-3-фосфоноксипропіонової кислоти;

[3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-ілметиловий естер (S)-пірофосфорної кислоти;

[3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-ілметиловий естер] метиловий естер (S)-фосфорної кислоти; і

[3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-ілметиловий естер]етиловий естер (S)-фосфорної кислоти;

та їхні нетоксичні, фармацевтично прийнятні солі і сольвати.

В іншому кращому варіанті здійснення даного винаходу пропонуються фармацевтичні композиції, що містять, принаймні, одну сполуку за формулою I в комбінації з ад'ювантом, носієм або розчинником.

В іншому кращому варіанті здійснення даного винаходу пропонується процес лікування або профілактики захворювань, чутливих до відкриття калієвих каналів у ссавця, що потребує терапевтичного втручання, яке передбачає введення зазначеному ссавцю терапевтично ефективної кількості сполуки за формулою I або її нетоксичної, фармацевтично прийнятної солі, сольвату чи гідрату.

В іншому кращому варіанті здійснення даного винаходу пропонується процес лікування ішемії, конвульсії, епілепсії, астми, синдрому подразненої товстої кишки, мігрені, травматичного ушкодження мозку, підвищеного внутрішньочерепного тиску, травми спинного мозку, отруєння монооксидом вуглецю, порушення статевих функцій у чоловіків і жінок, нетримання сечі, і особливо інсульту у ссавця, що потребує терапевтичного втручання, яке передбачає введення зазначеному ссавцю терапевтично ефективної кількості сполуки за формулою I або її нетоксичної, фармацевтично прийнятної солі, сольвату чи гідрату.

Біологічна активність

Калієві ( $K^+$ ) канали являють собою різні в структурному і функціональному відношенні сімейства  $K^+$ -селективних каналних білків, повсюдно наяв-

них в клітинах. Така розповсюдженість калієвих каналів свідчить про їхню центральну роль у регулюванні численних ключових функцій клітини [Rudy, B., Neuroscience. 25, pp.729-749 (1988)]. Широко розповсюджені як клас  $K^+$ -канали порізному розподілені як індивідуальні члени цього класу або як сімейства [Gehrlert, D.R., et al., Neuroscience. 52, pp.191-205 (1993)]. Взагалі активація  $K^+$ -каналів у клітинах і особливо в легкозбуджуваних клітинах, таких, як нейрони і клітини м'язів, приводить до гіперполяризації клітинної мембрани або, у випадку деполаризованих клітин, до реполяризації. В додаток до їх дії як ендогенного затвора мембранного потенціалу,  $K^+$ -канали можуть відповідати на важливі клітинні події, такі як зміни внутрішньоклітинної концентрації АТФ або внутрішньоклітинної концентрації кальцію ( $Ca^{2+}$ ). Центральна роль  $K^+$ -каналів у регулюванні численних функцій клітини робить їх особливо важливими об'єктами терапевтичних досліджень [Cook, N.S., Potassium channels: Structure, classification, function and therapeutic potential. Ellis Horwood, Chichester (1990)].  $K^+$ -канали одного з цих класів, а саме високопровідні  $K^+$ -канали (ВК або ВК-канали), що активуються іонами  $Ca^{2+}$ , регулюються трансмембранною напругою, внутрішньоклітинними іонами  $Ca^{2+}$  та іншими різноманітними факторами, включаючи стан фосфорилування каналного білка [Latorre, R. et al., Ann. Rpv Physiol. 51, pp.385-399 (1989)]. Висока одноканальна провідність (звичайно  $>150$  пСм) і високий ступінь специфічності до іонів  $K^+$  у ВК-каналів свідчать про те, що невелика кількість цих каналів може відчутно впливати на мембранну провідність і збуджуваність клітин. Крім того, збільшення імовірності відмикання каналів зі збільшенням внутрішньоклітинних  $Ca^{2+}$  вказує на залучення ВК-каналів до модуляції  $Ca^{2+}$ -залежних функцій, таких як секреції і м'язового скорочення [Asano, M. et al., J. Pharmacol. Exp Ther. 267, pp.1277-1285 (1993)].

Дія на клітини з боку засобів відмикання ВК-каналів проявляється у збільшенні імовірності відмикання цих каналів [McKau, M.C. et al., J. Neurophysiol. 71, pp.1873-1882 (1994); Olesen, S.-P., Exp., Opin. Invest. Drugs 3, pp.1181-1188 (1994)]. Колективне збільшення кількості відкритих індивідуальних Вк-каналів приводить до гіперполяризації клітинних мембран, особливо в деполаризованих клітинах, внаслідок суттєвого підвищення Вк-опосередкованої провідності всієї клітини.

Здатність сполуки за формулою II відмикати Вк-канали і збільшувати спрямовані назовні ( $K^+$ ) Вк-опосередковані струми всієї клітини оцінювали в умовах фіксації потенціалу шляхом визначення їхньої здатності збільшувати клонований ссавцевий (mSlo або hSlo) Вк-опосередкований струм назовні, гетерологічно експресований в ооцитах *Xenopus* [Butler, A. et al., Science. 261, pp.221-224 (1993); Dworetzky, S.I., et al., Mol. Brain Res., 27, pp.189-193 (1994)]. Дві зазначені ВК-конструкції являють собою майже ідентичні у структурному відношенні, гомологічні білки, що підтвердили свою фармакологічну ідентичність у даних дослідженнях. Для виділення ВК-струму із нативного (фон, не-ВК) струму використовували специфічний, потужний токсин іберіотоксин (IBTX), що блокує ВК-



канали [Galvez, A. et al., J. Biol. Chem. 265. pp.11083-11090 (1990)] при надмаксимальній концентрації (50нМ). Відносний внесок ВК-канального струму в загальний струм назовні визначали шляхом віднімання струму, що залишається при наявності IBTX (не-ВК струм) із профілів струму, отриманих в усіх інших умовах експерименту (контроль, лікарський засіб і промивання). Було визначено, що при випробуванні концентрації дана сполука не впливає на не-ВК нативні струми в ооцитах. Було показано, що сполука за формулою II при концентрації 10мкМ збільшує, принаймні, в 5 ооцитах ВК-струм до 170% відносно контрольного IBTX-чутливого струму. Запис проводили за допомогою стандартної двоелектродної методики фіксації потенціалу [Stuhmer, W. et al., Methods in Enzymology. 207. pp.319-339 (1992)]; протоколи фіксації потенціалу склалися зі стадій деполяризації тривалістю 500-750мс від потенціалу замикання -60мВ до +140мВ з шагом 20мВ. Експериментальне середовище (модифікований розчин Барта) з рН 7,5 складалося із (мМ) NaCl (88), NaHCO<sub>3</sub> (2,4), KCl (1,0), HEPES (10), MgSO<sub>4</sub> (0,82), Ca(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0,33), CaCl<sub>2</sub> (0,41).

Сполука за формулою (S)-II або проліки за формулою I вводилися внутрішньовенно, болюсами, самцям щурів Sprague-Dawley (n=3 тварини/відтинку часу) з цільовою дозою, еквівалентною 1мг/кг сполуки за формулою (S)-II. У кінцевих точках T=0,25, 1 і 2 години відтинків часу після введення дози відбирали й екстрагували ацетонітрилом зразки загальної крові. Екстракти крові аналізували за допомогою LC/MS/MS на рівні сполуки за формулою (S)-II. У Табл. дано порівняння зрізаних 0,25-2год. AUC-концентрацій сполуки за формулою (S)-II після введення в одному випадку сполуки за формулою II, а в іншому випадку - проліків за формулою I. Наприклад, як показано в Табл., сполука за формулою (S)-II виявляли в крові піддослідної тварини після введення проліків за формулою I.

Таблиця

Рівні сполуки (S)-II  
у крові щурів після введення проліків

Приклад	Зрізані AUC-концентрації (0,25-2год.) (нг-год./мл) сполуки за формулою (S)-II у крові
Сполука за формулою (S)-II	261
5	106
2	188
10	135

Для визначення здатності сполук згідно з даним винаходом зменшувати загибель клітин, зумовлену нейронною ішемією, у щурів Wistar викликали стандартну фокальну церебральну ішемію шляхом перманентного перекривання лівої середньої артерії мозку (МСА) і загальної сонної артерії (ССА) при одночасному перекриванні правої ССА. Операції виконували, користуючись методом Тамури [A. Tamura, et al., J. Cereb. Blood Flow Metab. 1, pp.53-60, (1981)] та його модифікованими варіа-

нтами [K. Osborne, et al., J. Neurol Neurosurg. Psychiatry. 50, pp.402-410 (1987) і S. Menzies, et al., Neurosurgerv. 31, pp.100-107, (1992)].

Ефективність сполуки за формулою II оцінювали на моделі центрального паралічу, що передбачає перманентне перекривання лівої МСА (MCAO) і ССА (ССАО) і тимчасове перекривання правої ССА у щурів Wistar [Gribkoff, et al., Nature Med. 7, pp.471-477 (2001)]. Ця процедура має наслідком стійкий неокортикальний інфаркт великого об'єму, який вимірюють шляхом виключення вітального барвника у послідовних зрізах мозку через 24 години після МСАО. У даному тесті сполуки вводилися внутрішньовенним і внутрішньочеревним шляхом за дві години після перекривання. Наприклад, у цій моделі сполука за формулою II зменшувала об'єм кортикального інфаркту, приблизно, на 28% при її внутрішньовенному введенні окремим болюсом (0,3мг/кг) через дві години після перекривання середньої артерії мозку у порівнянні з контрольним введенням носія.

Для визначення здатності сполук згідно з даним винаходом зменшувати кількість ушкоджених нейронів після одержання травми голови використовували стандартну модель травматичного ушкодження головного мозку. Модель травматичного ушкодження головного мозку щура (TBI) використовували для оцінки сполук на ефективність лікування або відвертання руйнівних наслідків травм, подібних струсу мозку. Піддослідних щурів цієї моделі піддавали анестезії, проводили краніотомію (хірургічне розтинання черепа), і в отриманий отвір вводили соляний розчин для створення точного імпульсу збільшеного внутрішньочерепного тиску (що звичайно зветься рідинно-перкусійним ушкодженням). Через 15 хвилин після травмування тваринам вводили випробувану сполуку в зазначених дозах. Через 48 годин після TBI тварин умертвляли.

За допомогою рідинно-перкусійного приладу у тварин викликали помірне дифузійне ушкодження головного мозку (за визначенням Макінтоша [McIntosh, et al. Neuroscience. 28:233-44, 1989]). Даний прилад дозволяє викликати контузію швидким введенням потоку фізіологічного розчину (під тиском від 2,1 до 2,7 атмосфер) при постійній тривалості (21-23 мілісекунди) у закриту черепну порожнину. Імпульсний приплив фізіологічного розчину призводить до короткочасного зсуву і деформування основної кори головного мозку. Вважається, що ця модель імітує клінічну ситуацію, в котрій пацієнт зазнає подібного струсу мозку, що характеризується короткочасними неврологічними і системними фізіологічними змінами без серйозного структурного ушкодження. Рідинно-перкусійний пристрій вчиняє мозкову травму, не впливаючи безпосередньо на мозок. Дифузійне травмування мозку створювали шляхом відпускання з відповідної висоти зваженого (4,8кг) металевго маятника [McIntosh, et al., 1989], котрий бив по закритому пробкою поршню на кінці циліндричної ємності з оргстекла, заповненої ізотонічним фізіологічним розчином. У закриту черепну порожнину вводили різні об'єми фізіологічного розчину, створюючи імпульсне збільшення внутрішньочерепного тиску (ICP). Ступінь травмування регулю-

вали шляхом варіювання висоти відпускання маятника.

У цьому експерименті імпульси тиску вимірювали ззовні черепа за допомогою датчика, розташованого у травмувальному приладі. Після анестезії до рідинно-перкусійного приладу щільно приєднували травмувальний гвинт і піддослідну тварину травмували у помірному ступеню тяжкості (від -2,1 до 2,7 атм) по шкалі, розробленій Макінтошем [McIntosh, et al., 1989]. Створювані імпульси реєстрували на осцилографі, який включався за допомогою фотоелектричного контактора синхронно з відпусканням маятника. Після гідравлічного удару ковпачок, створений травмувальним гвинтом, сталевий гвинт і краніопластичний цемент видаляли, і рану зашивали нерозсмоктуваним швом (3-0). Тварин, що перебували під анестезією протягом більш ніж 60 секунд після травмування, негайно умертвляли. Щурів витримували на водяній рециркуляційній грілці доти, поки у них не нормалізувалося дихання і вони не приймали амбулаторний стан. Після цього тварин умертвляли, а їх мозок препарували для оцінки набряку через 48 годин шляхом вимірювання вмісту води згідно з методикою, описаною в [McIntosh, et al., 1989].

Раніше було показано, що сполука за формулою (S)-II дає суттєве зменшення набряку на декількох ділянках, суміжних із зоною ударного травмування [Cheney, et al. *J. Cer. Blood Flow & Metab.* 21:396-403 (2001)]. Сполуки за формулою Ia згідно з даним винаходом значно зменшують набряк у прилеглій корі головного мозку порівняно з ефектом, що дає сполука за формулою (S)-II, коли ту й іншу вводять в еквівалентних молярних дозах в тій самій тваринній моделі травмування головного мозку.

Альтернативна методика оцінки тяжкості ушкодження головного мозку полягала у вимірюваннях внутрішньочерепного тиску (ICP) на різних відтинках часу через 24 години після гідравлічного удару. При цьому перед тим, як завдавати гідравлічний удар, свердлили отвір на відстані 1 мм від стрілоподібного шва з центром у правій тім'яній корі головного мозку в 5 мм від лямбди і 5 мм від брегми. Після рідинно-перкусійного травмування ковпачок над травмою і краніопластичний цемент видаляли. Для досягнення адекватних величин ICP при перебуванні тварини все ще під анестезією краніотомічний ковпачок після гідравлічного удару повертали в його первинне положення. Зверху краніотомічного ковпачка поміщали також попередньо розрізану стерильну фольгу. Зверху фольги, для ущільнення мозкової порожнини накладали краніопластичний цемент. Для здійснення безперервних вимірювань у висвердлений отвір вводили ICP-зонд, який фіксували краніопластичним цементом. Після цього тварині накладали шви (використовуючи 3-0) і поміщали в хоперклітину, щоб надати їй свободу руху під час експерименту. Потім ICP-датчик підключали до монітора ICP Кодмана (Codman) і проводили безперервні вимірювання ICP через 24 години після травмування (TBI) і симуляції травмування головного мозку. У цей період часу тварина мала регулярний доступ до води та їжі. Через 24 години після TBI експеримент завершували, і тварин умертвляли

надмірною дозою пентабарбіталу натрію (130 мг/кг, внутрішньочеревно).

Піддослідні тварини в цих експериментах були поділені на такі групи: групу симуляції (SV), ще отримувала тільки носій; групи (TV), що піддавалися TBI-травмуванню й отримували носій без ліків; групи симуляції (SD), що отримували тільки ліки з дозою 0,08 мг/кг сполуки згідно з Прикладом 14 (еквівалент дози 0,05 мг/кг сполуки за формулою (S)-II); і групи (TD), що піддавалися TBI-травмуванню й отримували ліки з дозою 0,08 мг/кг сполуки згідно з Прикладом 14). Усі групи симуляції служили контрольними зразками для відповідних TBI-груп. Усіх тварин піддавали анестезії й оперуванню. Тварин TBI-груп піддавали травмуванню головного мозку в моделі бічного гідроудару. Ліки починали вводити тваринам через 15 хвилин після TBI або симуляції травмування. Сполука вважалася ефективною, якщо вона значно зменшувала ICP порівняно з відповідною групою симуляції травмування в даній точці часу (значущість за ANOVA порівняно з відповідною групою симуляції; значущість за t-тестом). Через п'ять хвилин після травмування абсолютний ICP-тиск (необроблені дані) зростав на 6,8 мм рт.ст. у тварин групи TV порівняно з тваринами групи SV (SV-5,55 порівняно з TV-12,35). Протягом наступних 30 хвилин величина ICP після TBI падала і, кінець кінцем, стабілізувалася на рівні 8,55 мм рт.ст. (TV) і на рівні 5 мм рт.ст. (SV). Результати групи TD значно відрізнялися від результатів групи TV через 45 хвилин, 60 хвилин, 2 години, 3 години, 4 години і 24 години після TBI, причому найбільш суттєве падіння тиску (3,1 мм рт.ст.) спостерігалось через 60 хвилин після травмування (або через 45 хвилин після введення препарату (TV-8,15 порівняно з TD-5,05 мм рт.ст.)). Середнє зниження ICP у тварини було значно суттєвішим у TD-тварин, ніж у тварин груп TV через 30 хвилин (-2,85 проти -1,15 мм рт.ст.), через 45 хвилин (-3,95 проти -1,35), через 60 хвилин (-4,5 проти -1,55), через 2 години (-4,3 проти -1,95), через 3 години (-4,3 проти 1,8), через 4 години (-4,15 проти -1,3) і через 24 години (-3,05 проти -0,9) після травмування. При цьому максимальне зниження тиску спостерігалось через 60 хвилин після травмування (і через 45 хвилин після введення препарату). Відповідні величини у SD-тварин не відрізнялися суттєво від таких у SV-тварин протягом часу до 4 годин після симуляції травмування (-1,5 мм рт.ст. у SV проти -2,1 мм рт.ст. у SD). Але через 24 години після введення препарату зниження ICP у цих груп слабшало.

Результати вищеописаних випробувань показують, що нові сполуки оксіндолу за даним винаходом можуть застосовуватися в лікуванні людини від розладів, що є наслідком дисфункції поляризації і провідності клітинної мембрани, і в кращому варіанті є показаними для лікування ішемії, паралічу, конвульсій, епілепсії, астми, синдрому подразненої товстої кишки, мігрені, травм головного мозку, підвищення внутрішньочерепного тиску, травм спинного мозку, отруєння монооксидом вуглецю, статеві дисфункції і нетримання сечі, а також інших захворювань, чутливих до активації ВК-каналів. У найкращому варіанті здійснення винаходу сполуки за формулою I є корисними в ліку-

ванні мозкової ішемії й інсульту, травм головного мозку і підвищеного внутрішньочерепного тиску.

Сполуки за формулою I та їх фармацевтичні композиції є корисними в лікуванні, полегшенні й усуненні різноманітних розладів, пов'язаних з ВК-каналами. До числа таких розладів належать ішемія, інсульт, конвульсії, епілепсія, астма, синдром подразненої товстої кишки, мігрень, травми головного мозку, підвищений внутрішньочерепний тиск, травми спинного мозку, отруєння монооксидом вуглецю, статева дисфункція і нетримання сечі, а також інші розлади, чутливі до засобів відмикання калієвих каналів.

Застосовувані в терапії фармакологічно активні сполуки за формулою I передбачається вводити у формі фармацевтичної композиції, що містить як головний активний компонент, принаймні, одну таку сполуку разом із твердим або рідким фармацевтичним прийнятим носієм і, в разі потреби, з фармацевтично прийнятими ад'ювантами й ексципієнтами, за допомогою стандартних і звичайних методів.

Фармацевтичними композиціями можуть бути підходящі лікарські форми для орального, парентерального (включаючи підшкірне, внутрішньом'язове, інтрадермальне і внутрішньовенне), бронхіальне і назальне введення. Таким чином, у разі використання твердого носія склад може бути таблетований, поміщений у формі порошку або гранул у тверду желатинову капсулу, або ж готуватися у формі пастилки чи таблетки. Твердий носій може містити звичайні ексципієнти, такі як зв'язуючі речовини, наповнювачі, мастила для таблетування, дезінтегратори, зволожувачі і т.п. Таблетка, в разі потреби, може бути покрита плівкою за допомогою звичайних процесів. Якщо використовується рідкий носій, то препарат може готуватися у формі сиропу, емульсії, м'якої желатинової капсули, стерильного носія для ін'єкцій, водної або неводної рідкої суспензії, або ж може вважатися собою сухий продукт для розбавлення водою або іншим підходящим носієм перед вживанням. Рідкі препарати можуть містити звичайні добавки, такі, як суспендувальні агенти, емульсифікатори, зволожувачі, неводні носії (включаючи харчові масла), консерванти, а також коригенти смаку й запаху і барвники. Для парентерального введення носій звичайно містить стерильну воду, принаймні, значною мірою, хоча як носій можуть використовуватися фізіологічний розчин, розчини глюкози, тощо. Можуть використовуватися також суспензії для ін'єкцій, у випадку чого можуть застосовуватися звичайні суспендувальні агенти. До лікарських форм для парентерального введення можуть добавлятися звичайні консерванти, буферні засоби і т.п. Особливо ефективним є введення сполуки за формулою I безпосередньо в парентеральних препаратах. Фармацевтичні композиції одержують за допомогою звичайних процесів, що відповідають бажаному складу, до якого входить відповідна кількість активного компонента, тобто сполуки за формулою I, див., наприклад, [Remington's Pharmaceutical Sciences. Mack Publishing Company, Easton, PA, 17th edition, 1985].

Дозування сполук за формулою I для одержання бажаного терапевтичного ефекту залежить

не тільки від таких факторів, як вік, маса, стать пацієнта і спосіб введення, але також від бажаного ступеню активації калієвих каналів і активності конкретної сполуки, що використовується для лікування конкретного розладу. Передбачається також, що конкретна сполука може вводиться в лікарській формі з одинарною дозою, яка може бути відрегульована фахівцем відповідним чином з урахуванням відносного рівня активності. Питання про призначення конкретної дози (і кількості разів її введення за день) лежить у компетенції лікаря і вирішується з урахуванням конкретних обставин, що стосуються створення бажаного терапевтичного ефекту згідно з даним винаходом.

Підходя доза сполуки за формулою I або фармацевтичної композиції, що її містить, для ссавця і, в тому числі, людини, що страждає або імовірно страждає на той чи інший серед перелічених тут розладів, містить активний компонент у кількості, приблизно, від 0,1нг/кг до 10мг/кг маси тіла. Для парентерального і, зокрема, внутрішньовенного введення доза може складати від 0,1нг/кг до 10мг/кг маси тіла. Активний компонент у кращому варіанті може вводиться шляхом однієї лише болюсної ін'єкції або болюсної ін'єкції з наступним безперервним вливанням, як безперервно, так і однаковими дозами від одного до чотирьох разів за день.

Проте цілком зрозуміло, що частота прийому сполуки визначається лікарем на ґрунті конкретних обставин, включаючи стан, що піддається лікуванню, вибрану для введення сполуку, шлях введення, вік, масу і реакцію пацієнта, а також тяжкість симптомів його хвороби.

Нижче з метою ілюстрації винаходу розглянуто приклади його практичного здійснення, які жодним чином не обмежують його об'єму та інших можливих варіантів його втілення на практиці.

У наведених нижче прикладах температура виражена в градусах Цельсія. Величини температури плавлення реєструвалися на капілярному приладі визначення температур плавлення Gallenkamp; визначені температури не коректувалися. Магнітний протонний резонанс ( $^1\text{H}$  ЯМР) записували на спектрометрі Bruker AC 300. Усі спектри знімали в зазначених розчинниках. Хімічні зсуви виражені в одиницях  $\delta$  при зниженні поля від внутрішнього тетраметилсиланового (TMS) еталону, а константи міжпротонного зв'язку виражені в Герцах (Гц). Фігури розщеплення позначені таким чином: с - синглет; д - дублет; т - триплет; кв. - квартет; м - мультиплет; уш. - уширений пік; дд - дублет дублету; бд - уширений дублет; дт - дублет триплету; бс - уширений синглет; д.кв. - дублет квартету. Інфрачервоні (IR) спектри визначали, використовуючи бромистий калій (KBr), на спектрометрі Perkin Elmer 781 в межах від  $4000\text{cm}^{-1}$  до  $400\text{cm}^{-1}$ , відкаліброваному на поглинанні  $1601\text{cm}^{-1}$  полістирольною плівкою, і виражали у зворотних сантиметрах ( $\text{cm}^{-1}$ ). Мас-спектр низького розрізнення (MS) і середню молекулярну масу ( $\text{MH}^+$ ) або ( $\text{M-H}^+$ ) визначали на приладі Finnigen TSQ 7000. Мас-спектр високого розрізнення визначали на приладі Kratos MS50 у режимі FAB, використовуючи як внутрішній еталон йодид цезію/гліцерин. Елементний склад виражений у масових відсотках.

Нижче описані процеси одержання проміжних продуктів і кінцевих сполук згідно з даним винаходом. Цілком очевидно, що розглянутими в цих прикладах варіантами вибору матеріалів і методів не обмежуються інші варіанти вибору підходящих матеріалів і методів, які можуть бути зроблені фахівцем у даній галузі в рамках даного винаходу.

#### Приклад 1

Біс-трет-бутиламонієва сіль моно[3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-ілметилового естеру (S)-фосфорної кислоти; (S)-Ia

Стадія А. Ди-трет-бутиловий естер-3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-ілметилового естер фосфорної кислоти ((S)-III)

У колбу об'ємом 250мл, у котру був поміщений (3S)-3-{5-хлор-2-метоксифеніл}-3-фтор-6-трифторметил-1,3-дигідроіндол-2-он ((S)-II) (отриманий згідно з U.S. 5,808,095) (2,00г, 5,57ммоль), добавили 20мл безводного ацетонітрилу, карбонат цезію (2,35г, 7,04ммоль) і хлорметил-ди-трет-бутилфосфат (2,16г, 8,36ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 24 годин при кімнатній температурі, після чого розчинник випарили у вакуумі. Сирий залишок, що утворився, очистили за допомогою флеш-хроматографії (силікагель; 4:1 гексан:EtOAc), отримавши зазначену в заголовку сполуку (2,12г, 65%) у вигляді твердої речовини білого кольору.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$  400МГц):  $\delta$  = 7,78 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,34-7,31 (м, 2H), 7,05 (д, 1H,  $J=7\text{Гц}$ ), 6,74 (д, 1H,  $J=7\text{Гц}$ ), 5,71 (дд, 1H,  $J=12,0$ , 6,8Гц), 5,59 (дд, 1H,  $J=12,0$ , 6,8Гц), 3,53 (с, 3H), 1,52 (с, 9H), 1,51 (с, 9H).

Стадія В. Біс-трет-бутиламонієва сіль моно[3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-ілметилового естеру (S)-фосфорної кислоти; (S)-Ia.

У колбу об'ємом 100мл, в яку був поміщений ди-трет-бутиловий естер-3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-ілметилового естер фосфорної кислоти ((S)-III) (0,500г, 0,860ммоль), добавили 10мл безводного дихлорметану і трифтороцтову кислоту (0,196г, 1,72ммоль). Реакційну суміш поставили на перемішування при кімнатній температурі протягом 24 годин. Дихлорметан випарили у вакуумі, а утворену сирну піну очистили за допомогою хроматографії з оберненою фазою ( $\text{C}_{18}$  2:1  $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ ), після чого вільний фосфат, що виділився, розчинили в етилацетаті, і до розчину добавили трет-бутиловий амін (0,051г, 3,44ммоль). Далі розчинник випарили у вакуумі, отримавши зазначену в заголовку сполуку (0,100г, 19%) у вигляді порошку білого кольору.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$  500МГц):  $\delta$  = 7,89 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,50 (м, 2H), 7,41 (д, 1H,  $J=6,4\text{Гц}$ ), 7,03 (д, 1H,  $J=6,4\text{Гц}$ ), 5,63 (дд, 1H,  $J=12,0$ , 6,8Гц), 5,56 (дд, 1H,  $J=12,0$ , 6,8Гц), 3,56 (с, 3H), 1,36 (с, 18H);  $^{31}\text{P}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$  202МГц)  $\delta$  = 1,68; LRMS  $[\text{M}-\text{H}]^-$  467,9.

#### Приклад 2

Моно-трет-бутиламонієва сіль моно[3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-ілметилового естеру (S)-фосфорної кислоти; (S)-Ia<sup>1</sup>

Стадія А. (S)-3-(5-Хлор-2-метоксифеніл)-3-

фтор-1-оксиметил-6-трифторметил-1,3-дигідроіндол-2-он ((S)-IV)

До суміші (S)-3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-6-трифторметил-1,3-дигідроіндол-2-ону ((S)-II) (60,0г, 0,167моль) і  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (27,7г, 0,00моль) у ТГФ (600мл) добавили формальдегід (37% розчин в  $\text{H}_2\text{O}$ , 240мл, 3,0моль), і потім  $\text{H}_2\text{O}$  (300мл). Трохи замутнену суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин і розбавили діетиловим етером (1000мл). Органічний шар відділили. Водний шар промили етером (200мл×2). Об'єднаний органічний шар промили розсолон і висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Після випарювання розчинників отримали зазначену в заголовку сполуку у вигляді сухої піни білого кольору (64,5г, 99% вихід). LC/MS  $m/e$ : 390 ( $\text{MH}^+$ ), 96% чистота.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,50 (с, 3H), 5,08 (м, 1H), 5,45 (м, 1H), 6,75 (дд,  $J=1,5$ , 6,5Гц, 1H), 7,04 (м, 1H), 7,34 (м, (м, 3H), 7,79 (дд,  $J=1,0$ , 3,0Гц, 1H).

Стадія В. (S)-3-(5-Хлор-2-метоксифеніл)-1-хлорметил-3-фтор-6-трифторметил-1,3-дигідроіндол-2-он ((S)-V)

До розчину (S)-3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-1-оксиметил-6-трифторметил-1,3-дигідроіндол-2-ону ((S)-IV) (64,5г, 0,166моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (700мл) по краплях добавили  $\text{PCl}_3$  (2,0М в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 255,0мл, 0,510моль) при температурі 0°C в атмосфері  $\text{N}_2$  протягом 50 хвилин. Отриману суміш нагріли до кімнатної температури і перемішування продовжували протягом ночі (16 годин). Суміш погасили льодом при температурі 0°C й інтенсивно перемішували протягом 30 хвилин. Органічний шар відділили, а водний шар промили розсолон і висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Після хроматографії (силікагель, EtOAc/гексан) отримали зазначену в заголовку сполуку у вигляді сухої піни білого кольору (42,0г, 62% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,55 (с, 3H), 5,39 (д,  $J=10,5\text{Гц}$ , 1H), 5,95 (д,  $J=11,0\text{Гц}$ , 1H), 6,76 (дд,  $J=1,5$ , 9,0Гц, 1H), 7,08 (м, 2H), 7,35 (дд,  $J=1,5$ , 9,0Гц, 1H), 7,40 (д,  $J=8,0\text{Гц}$ , 1H), 7,78 (дд,  $J=1,0$ , 2,5Гц, 1H).

Стадія С. Моно-трет-бутиламонієва сіль Моно[3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-ілметилового естеру (S)-фосфорної кислоти; (S)-Ia<sup>1</sup>

Із продажного дигідрофосфату тетрабутиламонію (Aldrich, 1,0М, 1000мл, 1,0моль) видалили  $\text{H}_2\text{O}$  шляхом випарювання при температурі 28°C і висушили протягом ночі під високим вакуумом. Залишок повторно розчинили у висушеному ацетонітрилі (4А, 2500мл). До утвореного розчину по краплях добавили розчин (S)-3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-1-хлорметил-3-фтор-6-трифторметил-1,3-дигідроіндол-2-ону ((S)-V) (42,0г, 0,103моль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (200мл) при температурі 0°C в атмосфері  $\text{N}_2$  протягом 30 хвилин. Реакційну суміш перемішували при температурі 0°C протягом ще 30 хвилин. Перемішування продовжували при кімнатній температурі протягом 2,5 годин, і розчинник видалили. Залишок розчинили в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1200мл), промили  $\text{H}_2\text{O}$  (4 X 200мл) і висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Після хроматографії (силікагель, MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) отримали зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору (28,0г, 38% вихід). LC/MS  $m/e$ : 470 ( $\text{MH}^+$ ),

99% чистота.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  0,89 (т,  $J=7,4\text{Гц}$ , 12H), 1,09 (м, 8H), 1,58 (м, 8H), 3,11 (т,  $J=7,3\text{Гц}$ , 8H), 3,44 (с, 3H), 5,48 (м, 1H), 5,59 (м, 1H), 6,80 (д,  $J=9,0\text{Гц}$ , 1H), 6,98 (д,  $J=7,0\text{Гц}$ , 1H), 7,16 (д,  $J=7,5\text{Гц}$ , 1H), 7,06 (д,  $J=8,5\text{Гц}$ , 1H), 7,66 (с, 1H), 7,71 (с, 1H).

#### Приклад 3

Мононатрієва сіль моно[3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-ілметилового естеру (S)-фосфорної кислоти; (S)Ia<sup>2</sup>

Смолу Dowex-50wx8-100 (1350г) промили  $\text{H}_2\text{O}$ , MeOH,  $\text{H}_2\text{O}$  і після цього підружили до pH>10 розчином гідроксиду натрію (1,0M). Далі її промили  $\text{H}_2\text{O}$  до pH ~7, і отриману смолу розділили на три частини (~450г кожна). До розчину моно[3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-ілметилового] естеру (S)-фосфорної кислоти, монотетрабутиламонієвої солі, (S)-Ia<sup>1</sup>: (27г, 0,038моль) в 500мл  $\text{H}_2\text{O}$ , добавили одну частину смоли (~450г). Суміш перемішували протягом 10 хвилин, відфільтрували і промили  $\text{H}_2\text{O}$ . В об'єднаний фільтрат добавили ще одну частину смоли. Суміш перемішували протягом 10 хвилин, відфільтрували і промили  $\text{H}_2\text{O}$ . До цього фільтрату добавили останню частину смоли. Суміш перемішували протягом 10 хвилин, відфільтрували і промили  $\text{H}_2\text{O}$ . Об'єднані фільтрати відфільтрували через невеликий шар (1см) C-18 силікагелю з оберненою фазою, і промили  $\text{H}_2\text{O}$ . Розчинники об'єднаних фільтратів випарили. Залишок розчинили в ацетонітрилі і відфільтрували. Ацетонітрил випарили, залишок повторно розчинили в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , і до розчину добавили гексан. Після випарювання розчинників отримали зазначену в заголовку сполуку у вигляді порошку яскраво-білого кольору (15,4г, 87% вихід). MS m/e: 468,0 (M-H<sup>+</sup>). LC/MS m/e: 470 (MH<sup>+</sup>), чистота 98%. Розрахунок для  $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{ClF}_4\text{NO}_6\text{P}\cdot\text{Na}\cdot 0,18\text{H}_2\text{O}$ : C - 41,15; H - 2,51; N - 2,82, Na - 4,89. Вимірювання: C - 41,54; H - 2,50; N - 2,70; Na - 4,97.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  3,52 (с, 3H), 5,56 (м, 1H), 5,65 (м, 1H), 6,94 (д,  $J=9,0\text{Гц}$ , 1H), 7,01 (д,  $J=7,5\text{Гц}$ , 1H), 7,36 (д,  $J=7,5\text{Гц}$ , 1H), 7,43 (дд,  $J=1,5, 9,0\text{Гц}$ , 1H), 7,72 (с, 1H), 7,79 (с, 1H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  58,79, 67,99 94,03 110,52 116,42 124,01 126,38, 128,04, 128,35, 128,49, 128,74, 131,48, 133,52, 135,98, 145,96, 156,38, 175,98.  $^{19}\text{F}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  -63,0, -164.  $^{31}\text{P}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  0,12, 0,12. IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3433, 1756, 1319, 1131, 1026.  $[\alpha]^{20}_{\text{D}}$  ( $\text{H}_2\text{O}$ ) +131,95. Хіральний аналіз методом капілярного електрофорезу (CE) показав 99+% (S)-ізомер.

#### Приклад 4

Мононатрієва сіль моно[3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-ілметилового естеру (R)-фосфорної кислоти; (R)-Ia<sup>2</sup>

Беручи за вихідний матеріал (R)-3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-6-трифторметил-1,3-дигідроіндол-2-он ((R)-H) (отриманий у відповідності з U.S. 5,602,169), зазначену в заголовку сполуку отримують за допомогою загальних процесів, описаних у Прикладах 2 і 3.  $[\alpha]^{20}_{\text{D}}$  ( $\text{H}_2\text{O}$ ) -104,42. Хіральний аналіз методом капілярного електрофорезу (CE) показав 89% (R)-ізомер і 10% (S)-ізомер з 1% неідентифікованої речовини.

#### Приклад 5

2-Фосфоноксипропіловий естер (S)-3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-карбонової кислоти; ((S)Ib, n=2)

#### Стадія А.

2-(ди-трет-бутоксифосфорилокси)пропіловий естер (S)-3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-карбонової кислоти ((S)-VII, n=2).

До розчину (S)-3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-6-трифторметил-1,3-дигідроіндол-2-ону ((S)-II) (720мг, 2ммоль) в дихлорметані по краплях добавили фосген (2,2мл, 20% розчин у толуолі, 4ммоль) і піридин (0,6мл). Отриманий (S)-3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-карбонілхлорид-хлорформіат ((S)-VI) перемішували при кімнатній температурі в атмосфері  $\text{N}_2$  протягом ночі. У приготувану реакційну суміш по краплях добавили ще 0,6мл піридину, після цього добавили ди-трет-бутиловий естер-3-оксипропіловий естер фосфорної кислоти (1,55г, -5,78ммоль), процес приготування якого описаний нижче. Утворену суміш перемішували при кімнатній температурі ще протягом години, розбавили дихлорметаном і промили водою. Органічний шар висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і сконденсували шляхом випарювання. Залишок піддали хроматографії на флеш-колонці із силікагелем, заповненій сумішшю етилацетат:гексан (4:1 об./об.), і елюювали сумішшю етилацетат:гексан (4:1 ~ 2:1 об./об.), одержавши зазначену в заголовку сполуку (818мг, 63%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 500МГц)  $\delta$  10,06 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,78 (т, 1H), 7,43 (д, 1H), 7,35 (дд, 1H), 7,07 (д, 1H), 6,76 (дд, 1H), 4,59 (м, 2H), 4,16 (м, 2H), 3,52 (с, 3H), 2,18 (м, 2H), 1,48 (с, 18H); LC-MS, 654,1 (MH<sup>+</sup>).

Одержання ди-трет-бутиловий естер-3-оксипропілового естеру фосфорної кислоти

У колбу об'ємом 100мл добавили ди-трет-бутиловий естер тетра-н-бутиламонійфосфорної кислоти (3,08г, 6,8ммоль), диметилетиленгліколь (10мл) і 3-бром-1-пропанол (свіжодистильований із карбонату калію). Реакційну суміш нагріли і кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2,5 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавили етиловим етером (60мл) і витримували в холодильнику, аж поки в осад не випала тверда речовина білого кольору. Тверду речовину відфільтрували через целіт, а фільтрат випарили у вакуумі, отримавши зазначену в заголовку сполуку у вигляді прозорого масла (1,85г, -100%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 500МГц)  $\delta$  4,10 (м, 2H), 3,73(м, 2H), 1,84 (м, 2H), 1,46 (с, 18H).

Стадія В. 2-Фосфоноксипропіловий естер (S)-3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-карбонової кислоти; ((S)-Ib, n=2).

#### Розчин

2-(ди-трет-бутоксифосфорилокси)пропілового естеру (S)-3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-карбонової кислоти ((S)-VII, n=2) (540мг, 0,82ммоль) у дихлорметані (30мл) перемішували з трифтороцтовою кислотою (0,6мл) при кімнатній температурі протягом 3 годин. Час завершення реакції визначали за допомогою LC-MS (рідинної хроматографії високої розрізняювальної спроможності + мас-

спектрометрії). Після видалення розчинника залишок розчинили в метанолі, і сирий продукт очистили за допомогою препаративної HPLC, отримавши зазначену в заголовку сполуку в кількості 255мг (вихід 57 %) у вигляді твердої речовини білого кольору після ліофілізації.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 500Мгц)  $\delta$  8,07 (с, 1H), 7,73 (д, 1H), 7,42 (д, 1H), 7,32 (д, 1H), 7,07 (д, 1H), 6,75 (д, 1H), 4,50 (уш., 6H, що містив деяку кількість  $\text{H}_2\text{O}$  як сольват), 4,54 (м, 2H), 4,17 (уш., 2H), 3,49 (с, 3H), 2,1 (м, 2H); MS ( $m/e$ ) 539,92 ( $\text{M}^+$ ); LC-MS, 542 ( $\text{MH}^+$ , 98,5%);  $^{31}\text{P}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 500Мгц)  $\delta$  2,03;  $^{19}\text{F}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 500Мгц)  $\delta$  -63,4, 153,8; Розрахунок для  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{ClF}_4\text{NO}_8\text{P}$ : C - 44,34%, H - 3,16%, N - 2,58%; Вимірювання: C - 44,01%, H - 3,11%, N - 2,45%.

#### Приклад 6

2-Фосфоноксіетилловий естер (S)-3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-карбонової кислоти: (S)-Ib.  $n=1$ )

Стадія А. 2-(ди-трет-бутоксифосфорилокс)етилловий естер (S)-3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-карбонової кислоти ((S)-VII.  $n=1$ ).

Зазначену в заголовку сполуку готували так само, як 2-(ди-трет-бутоксифосфорилокс)пропіловий естер (S)-3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-карбонової кислоти ((S)-VII,  $n=2$ ), використовуючи ди-трет-бутиловий естер-2-оксіетилловий естер фосфорної кислоти й отримуючи продукт з 52% виходом.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 500Мгц)  $\delta$  8,09 (с, 1H), 7,77 (д, 1H), 7,43 (д, 1H), 7,35 (д, 1H), 7,07 (д, 1H), 6,75 (д, 1H), 4,67 (м, 2H), 4,31 (м, 2H), 3,53 (с, 3H), 1,47 (с, 18H); LC-MS, 640,15 ( $\text{MH}^+$ , 96);  $^{31}\text{P}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 500Мгц)  $\delta$  -8,71;  $^{19}\text{F}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 500Мгц)  $\delta$  -63,3, 153,6.

Стадія В. Фосфоноксіетилловий естер (S)-3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-карбонової кислоти 2-: (S)-Ib.  $n=1$ )

Використовуючи як вихідний матеріал 2-(ди-трет-бутоксифосфорилокс)етилловий естер (S)-3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-карбонової кислоти ((S)-VII,  $n=1$ ) і процес, аналогічний тому, що використовувався для одержання 2-фосфоноксіпропілового естеру (S)-3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-карбонової кислоти, ((S)-Ib,  $n=2$ ), була одержана зазначена в заголовку сполука з виходом 83%.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 500Мгц)  $\delta$  8,03 (с, 1H), 7,73 (д, 1H), 7,45 (д, 1H), 7,30 (д, 1H), 7,08 (д, 1H), 6,75 (д, 1H), 4,59 (м, 2H), 4,33 (м, 2H), 3,51 (с, 3H); MS ( $m/e$ ) 525,95 ( $\text{M}^+$ );  $^{31}\text{P}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 500Мгц)  $\delta$  1,87;  $^{19}\text{F}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 500Мгц)  $\delta$  -63,05, 153,8. Розрахунок для  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{ClF}_4\text{NO}_8\text{P} \cdot 1,159\text{H}_2\text{O}$ : C - 41,60%, H - 3,18%, N - 2,55%. Вимірювання: C - 41,57%, H - 2,92%, N - 2,51%.

#### Приклад 7

3-(5-Хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-ілметилловий естер (S)-(2-фосфоноксіетил)карбаминової кислоти; ((S)-Ic,  $n=1$ )

Стадія А. 3-(5-Хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-

ілметилловий естер (S)-(2-оксіетилкарбаминової кислоти ((S)-IX.  $n=1$ ).

У круглодонну колбу об'ємом 25мл, у котру був поміщений (S)-3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-1-оксиметил-6-трифторметил-1,3-дигідроіндол-2-он ((S)-IV) (0,397г, 1,02ммоль), добавили 5мл безводного дихлорметану, триетиламін (0,004г, 2,04ммоль) і 4-нітрофенілхлорформіат (0,046г, 1,02ммоль). Реакційну суміш поставили на перемішування протягом ночі при кімнатній температурі, в результаті чого отримали 3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-ілметилловий естер-4-нітрофеніловий естер вугільної кислоти (VIII). Після цього добавили 2-аміноетанол (0,186г, 3,05ммоль), і реакційну суміш поставили на перемішування протягом ще 24 годин. Розчинник видалили у вакуумі, а сирий залишок очистили за допомогою колонної хроматографії (силікагель; від 1:1 гексан:EtOAc до 4:1 EtOAc:гексан), одержавши 0,050г (51%) зазначеної в заголовку сполуки.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400Мгц):  $\delta$  = 7,78 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,33 (д, 2H,  $J=7\text{Гц}$ ), 7,02 (д, 1H,  $J=7\text{Гц}$ ), 6,74 (д, 1H,  $J=7\text{Гц}$ ), 5,88 (д, 1H,  $J=12\text{Гц}$ ), 5,83 (д, 1H,  $J=12\text{Гц}$ ), 3,75 (м, 2H), 3,50 (с, 3H), 3,39 (м, 2H,  $J=7\text{Гц}$ ).

Стадія В. 3-(5-Хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-ілметилловий естер (S)-[2-(ди-трет-бутоксифосфорилокс)етилкарбаминової кислоти; ((S)-X,  $n=1$ ).

У грушоподібну колбу об'ємом 25мл, у котру був поміщений 3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-ілметилловий естер (S)-(2-оксіетил)карбаминової кислоти ((S)-IX,  $n=1$ ) (0,050г, 0,526ммоль), добавили 3мл безводного дихлорметану, 1Н-тетразол (0,110г, 1,58ммоль), 4-ДМФА (0,026г, 0,01ммоль) і ди-трет-бутилдіізопропілфосфорамідит (0,091г, 1,05ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі, після чого її охолодили до температури 0°C, добавили 30% водний розчин пероксиду водню (0,7мл), і реакційну суміш перемішували ще протягом години. Органічний шар відділили, висушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і випарили у вакуумі. Утворене сире масло очистили за допомогою флеш-хроматографії (силікагель, від 1:1 EtOAc:гексан до 2:1 EtOAc:гексан), одержавши 0,080г (80%) зазначеної в заголовку сполуки.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400Мгц):  $\delta$  = 7,78 (с, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,32 (д, 2H,  $J=7\text{Гц}$ ), 7,05 (д, 1H,  $J=7\text{Гц}$ ), 6,74 (д, 1H,  $J=7\text{Гц}$ ), 5,84 (д, 2H,  $J=12\text{Гц}$ ), 4,05 (м, 2H), 3,51 (с, 3H), 3,48 (м, 2H), 1,46 (с, 9H), 1,45 (с, 9H).

Стадія С. 3-(5-Хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-ілметилловий естер (S)-[2-фосфоноксіетил]карбаминової кислоти; (S)-Ic.  $n=1$ ).

У грушоподібну колбу об'ємом 25мл, у котру був поміщений 3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-ілметилловий естер естер (S)-[2-(ди-трет-бутоксифосфорилокс)етил]карбаминової кислоти ((S)-X,  $n=1$ ) (0,080г, 0,419ммоль), добавили 5мл безводного дихлорметану і трифтороцтової кислоти (0,143г, 1,06ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі, органічний шар випарили у вакуумі, і утворену

сиру піну витримали під високим вакуумом протягом ночі. Одержаний у результаті порошок білого кольору очистили за допомогою хроматографії з оберненою фазою ( $C_{18}$ ; 1:1 $CH_3CN:H_2O$ ), отримавши зазначену в заголовку сполуку (0,134г, 58%) у вигляді порошку білого кольору.  $^1H$  ЯМР ( $D_2O$  400Мгц):  $\delta$  = 7,88 (Si 1H), 7,74 (с, 1H), 7,50 (м, 2H), 7,40 (д, 1H, J=7Гц), 7,00 (д, 1H, J=7Гц), 5,99 (д, 1H, J=12Гц), 5,77 (д, 1H, J=12Гц), 3,90 (м, 2H), 3,48 (с, 3H), 3,39 (м, 2H); LRMS  $[M-H]^-$  554,91,  $[M+NH_4]^+$  574,0.

#### Приклад 8

3-(5-Хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-ілметиловий естер (S)-фосфоноксіоцтової кислоти; ((S)-Id, n=1)

Стадія А. 3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-ілмегиловий естер (S)-гідроксіоцтової кислоти ((S)-XI)

У колбу об'ємом 10мл, у котру був поміщений (S)-3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-1-хлорметил-3-фтор-6-трифторметил-1,3-дигідроіндол-2-он ((S)-V) (0,000г, 0,489ммоль), добавили 3мл безводного ацетонітрилу, гліколеву кислоту (0,045г, 0,588ммоль) і карбонат цезію (0,079г, 0,045ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 36 годин при кімнатній температурі, після чого органічний шар розбавили 5мл діетилового етеру, і органічний розчин декантували від твердого хлориду цезію. Розчинник випарили у вакуумі, а утворену піну білого кольору очистили за допомогою флеш-хроматографії (силікагель, гексан:ацетон 4:1), отримавши зазначену в заголовку сполуку (0,126г, 58%) у вигляді порошку білого кольору.  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$  400Мгц):  $\delta$  = 7,79 (с, 1H), 7,38-7,33 (м, 3H), 7,06 (д, 1H, J=7Гц), 6,75 (д, 1H, J=7Гц), 5,99 (д, 1H, J=12Гц), 5,91 (д, 1H, J=12Гц), 4,06 (с, 2H), 3,49 (с, 3H).

Стадія В. 3-(5-Хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-ілметиловий естер (ди-трет-бутоксифосфорилоксі)оцтової кислоти ((S)-XII).

У колбу об'ємом 25мл, у котру був поміщений 3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-ілметиловий естер (S)-гідроксіоцтової кислоти ((S)-XI) (0,126г, 0,082ммоль) добавили 3мл безводного дихлорметану, 1Н-тетразол (0,059г, 0,846ммоль), 4-диметиламінопіридин (0,0138г, 0,113ммоль) і ди-трет-бутил-діізопропілфосфорамідит (0,156г, 0,560ммоль). Реакційну суміш поставили на перемішування при кімнатній температурі протягом 2 годин, після чого її охолодили до температури 0°C, добавили 30% пероксиду водню (0,8мл), і реакційну суміш інтенсивно перемішували ще протягом 2 годин. Органічний шар відділили, промили дистильованою водою, висушили ( $Na_2SO_4$ ) і випарили у вакуумі. Сирі піну очистили за допомогою флеш-хроматографії (силікагель, гексан:EtOAc 4:1), отримавши зазначену в заголовку сполуку (0,144г, 80%) у вигляді порошку білого кольору.  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$  400Мгц):  $\delta$  = 7,78 (с, 1H), 7,36-7,33 (м, 3H), 7,06 (д, 1H, J=7Гц), 6,75 (д, 1H, J=7Гц), 5,99 (д, 1H, J=12Гц), 5,89 (д, 1H, J=12Гц), 4,58 (д, 2H, J=8,6Гц), 3,52 (с, 3H), 1,47 (с, 18H).

Стадія С. 3-(5-Хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-

оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-ілметиловий естер (S)-фосфоноксіоцтової кислоти; ((S)-Id, n=1)

У колбу об'ємом 25мл, у котру був поміщений 3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-ілметиловий естер (S)-гідроксіоцтової кислоти ((S)-XI) (0,144г, 0,025ммоль) добавили 4мл безводного дихлорметану і трифтороцтову кислоту (0,077г, 0,675ммоль). Реакційну суміш поставили на перемішування при кімнатній температурі протягом 3 годин. Дихлорметан випарили у вакуумі, а сирі піну, що утворилася, очистили за допомогою хроматографії з оберненою фазою ( $C_{18}CH_3CN:H_2O$  1:1), отримавши зазначену в заголовку сполуку (0,075г, 63%) у вигляді порошку білого кольору.  $^1H$  ЯМР ( $CD_3OD$  400Мгц):  $\delta$  = 7,73 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,43-7,40 (м, 2H), 7,33 (д, 1H, J=7Гц), 6,95 (д, 1H, J=7Гц), 6,05 (д, 1H, J=11,0Гц), 5,96 (д, 1H, J=11,0Гц), 4,62 (д, 2H, J=9,6Гц), 3,52 (с, 3H);  $^{31}P$  ЯМР ( $CD_3OD$  162Мгц)  $\delta$  = 0,89;  $^{19}F$  ЯМР ( $CD_3OD$  376Мгц)  $\delta$  = -64,7, -160,9; LRMS  $[M-H]^-$  525,84,  $[M+NH_4]^+$  545,0.

#### Приклад 9

Фосфоноксиметиловий естер (S)-3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-карбонової кислоти; ((S)-Ie)

Стадія А. Хлорметиловий естер (S)-3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-карбонової кислоти, ((S)-XII).

У колбу об'ємом 10мл, у котру був поміщений (S)-3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-1,3-дигідроіндол-2-он(S)-II (0,400г, 1,1ммоль), добавили 6мл безводного дихлорметану, триетиламін (0,167г, 1,67ммоль) і хлорметилхлорформіат (0,171г, 1,33ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 24 годин при кімнатній температурі, після чого органічний шар розбавили 75мл діетилового етеру, і твердий триетиламінід-хлорид відфільтрували через целіт. Розчинник випарили у вакуумі, а зазначену в заголовку сполуку (0,414г, 83%) використовували в наступних за цим реакціях без очистки.  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$  400Мгц):  $\delta$  = 8,36 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,49 (д, 1H, J=7Гц), 7,36 (д, 1H, J=7Гц), 7,34 (д, 1H, J=7Гц), 6,77 (д, 1H, J=7Гц), 6,10 (д, 1H, J=6,4Гц), 5,96 (д, 1H, J=6,4Гц), 3,56 (с, 3H).

Стадія В. Йодметиловий естер 3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-карбонової кислоти; ((S)-XIV).

У колбу об'ємом 25мл, у котру був поміщений хлорметиловий естер (S)-3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-карбонової кислоти ((S)-XII) (0,633г, 1,40ммоль), добавили 6мл безводного ацетону і йодистий натрій (0,314г, 2,10ммоль). Реакційну суміш нагріли і кип'ятили зі зворотним холодильником при перемішуванні протягом 4 годин. Після цього суміш охолодили до кімнатної температури, і розчинник випарили у вакуумі. Сире масло, що утворилося, розчинили в дихлорметані і промили 1% водним розчином тіосульфату натрію. Органічний шар відділили, висушили ( $Na_2SO_4$ ) і випарили у вакуумі, отримавши зазначену в заголовку сполуку (0,640г, 84%), котру використовували в подальших реакціях без очистки.  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$

400Мгц):  $\delta$  = 8,38 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,48 (д, 1H, J=7Гц), 7,36 (д, 1H, J=7Гц), 7,31 (д, 1H, J=7Гц), 6,77 (д, 1H, J=7Гц), 6,08 (д, 1H, J=6,4Гц), 6,18 (д, 1H, J=6,4Гц), 3,56 (с, 3H).

Стадія С. ди-трет-Бутоксифосфорилоксиметилловий естер (S)-3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-карбонової кислоти ((S)-XV).

У колбу об'ємом 25мл, у котру був поміщений йодметилловий естер 3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-карбонової кислоти ((S)-XIV) (0,000г, 0,368ммоль), добавили 5мл безводного тетрагідрофурану і ди-трет-бутилфосфат тетрабутиламонію (0,199г, 0,441ммоль). Реакційну суміш нагріли і кип'ятили зі зворотним холодильником при перемішуванні протягом 1 години. Після цього суміш охолодили до кімнатної температури, і розчинник випарили у вакуумі. Сирю піну очистили за допомогою флеш-хроматографії (силікагель, гексан:EtOAc 4:1), отримавши зазначену в заголовку сполуку (0,110г, 48%) у вигляді прозорого безколірного масла.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$  400Мгц):  $\delta$  = 8,35 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,48 (д, 1H, J=7Гц), 7,34 (д, 1H, J=7Гц), 7,30 (д, 1H, J=7Гц), 6,76 (д, 1H, J=7Гц), 5,90 (д, 1H, J=12,4Гц), 3,53 (с, 3H), 1,50 (с, 18H).

Стадія D. Фосфоноксिमетилловий естер (S)-3-(5-Хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-карбонової кислоти; (S)-Ie

У колбу об'ємом 25мл, у котру був поміщений ди-трет-бутоксифосфорилоксиметилловий естер (S)-3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-карбонової кислоти ((S)-XV) (0,110г, 0,176ммоль), добавили 2мл безводного дихлорметану і трифтороцтову кислоту (0,060г, 0,527ммоль). Реакційну суміш поставили на перемішування при кімнатній температурі протягом 4 годин. Дихлорметан випарили у вакуумі, а сирю піну, що утворилася, очистили за допомогою хроматографії з оберненою фазою ( $\text{C}_{18}\text{H}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$  2:1), отримавши зазначену в заголовку сполуку (0,070г, 78%) у вигляді порошку білого кольору.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$  400Мгц):  $\delta$  = 8,06 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,45 (д, 1H, J=7Гц), 7,08-7,04 (м, 2H), 6,72 (д, 1H, J=7Гц), 5,90-5,81 (м, 2H), 3,48 (с, 3H);  $^{31}\text{P}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$  162Мгц)  $\delta$  = -0,033;  $^{19}\text{F}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$  376Мгц)  $\delta$  = -63,3, -153,8; LRMS  $[\text{M}-\text{H}]^-$  511,4,  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$  530,9.

#### Приклад 10

3-(5-Хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-ілметилловий естер (S)-3-фосфоноксипропіонової кислоти; ((S)-If, n=1)

Стадія A. 3-(5-Хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-ілметилловий естер (S)-3-гідроксипропіонової кислоти, ((S)-XVI, n=1)

У колбу об'ємом 10мл, у котру був поміщений (S)-3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-1-хлорметил-3-фтор-6-трифторметил-1,3-дигідроіндол-2-он ((S)-V) (0,023г, 0,546ммоль), добавили 3мл безводного ацетонітрилу і пропаноат цезію (0,182г, 0,819ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 24 годин при кімнатній температурі. Розчин-

ник випарили у вакуумі, а створену піну білого кольору очистили за допомогою флеш-хроматографії (силікагель, гексан:ацетон 3:1), отримавши зазначену в заголовку сполуку (0,115г, 46%) у вигляді порошку білого кольору.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$  400Мгц):  $\delta$  = 7,79 (с, 1H), 7,37-7,32 (м, 3H), 7,05 (д, 1H, J=7Гц), 6,75 (д, 1H, J=7Гц), 5,93 (д, 1H, J=12Гц), 5,85 (д, 1H, J=12Гц), 3,92 (т, 2H, J=7Гц), 3,51 (с, 3H), 2,66 (т, 2H, J=7Гц).

Стадія B. 3-(5-Хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-ілметилловий естер (S)-3-(ди-трет-бутоксифосфорилокси)пропіонової кислоти ((S)-XVII, n=1)

У колбу об'ємом 25мл, у котру був поміщений 3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-ілметилловий естер (S)-S-оксипропіонової кислоти ((S)-XVI, n=1) (0,115г, 0,049ммоль), добавили 4мл безводного дихлорметану, 1H-тетразол (0,052г, 0,747ммоль), 4-диметиламінопіридин (0,012г, 0,099ммоль) і ди-трет-бутил-діізопропілфосфорамідит (0,138г, 0,498ммоль). Реакційну суміш поставили на перемішування при кімнатній температурі протягом 2 годин. Після цього реакційну суміш охолодили до температури 0°C, добавили до неї 30% пероксиду водню (0,8мл) і реакційну суміш інтенсивно перемішували ще протягом 2 годин. Органічний шар відділили, промили дистильованою водою, висушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і випарили у вакуумі. Сирю піну очистили за допомогою флеш-хроматографії (силікагель, гексан:EtOAc 4:1), отримавши зазначену в заголовку сполуку (0,144г, 88%) у вигляді порошку білого кольору.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$  400Мгц):  $\delta$  = 7,78 (с, 1H), 7,36-7,32 (м, 3H), 7,06 (д, 1H, J=7Гц), 6,75 (д, 1H, J=7Гц), 5,90 (д, 1H, J=12Гц), 5,84 (д, 1H, J=12Гц), 4,05 (кв, 2H, J=7,6, 6,4Гц), 3,51 (с, 3H), 2,77 (т, 2H, J=6,4Гц), 1,46 (с, 18H).

Стадія C. 3-(5-Хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-ілметилловий естер (S)-3-фосфоноксипропіонової кислоти; (S)-If, n=1).

У колбу об'ємом 25мл, у котру був поміщений 3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-ілметилловий естер (S)-3-(ди-трет-бутоксифосфорилокси)пропіонової кислоти ((S)-XVII, n=1) (0,144г, 0,02ммоль), добавили 2мл безводного дихлорметану і трифтороцтову кислоту (0,075г, 0,66ммоль). Реакційну суміш поставили на перемішування при кімнатній температурі протягом 4 годин. Дихлорметан випарили у вакуумі, а сирю піну, що залишилася, очистили за допомогою хроматографії з оберненою фазою ( $\text{C}_{18}\text{H}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$  2:1), отримавши зазначену в заголовку сполуку (0,070г, 59%) у вигляді порошку білого кольору.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$  400Мгц):  $\delta$  = 7,70 (с, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,32-7,07 (м, 3H), 7,00 (д, 1H, J=6Гц), 6,73 (д, 1H, J=8Гц), 5,91 (д, 1H, J=11,0Гц), 5,73 (д, 1H, J=11,0Гц), 4,07 (м, 2H), 3,44 (с, 3H), 2,75 (м, 2H);  $^{31}\text{P}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$  162Мгц)  $\delta$  = 1,15;  $^{19}\text{F}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$  376Мгц)  $\delta$  = -63,0, -159,4; LRMS  $[\text{M}-\text{H}]^-$  539,89,  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$  564,1.

#### Приклад 11

Тринатрієва сіль 3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-ілметилового естеру (S)-пірофосфорної кислоти;



((S)-Ilg<sup>2</sup>, M<sup>+</sup> = Na<sup>+</sup>)

Стадія А. 3-(5-Хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-ілметиловий естер (3S)-пірофосфорної кислоти, трис(тетрабутиламонієва) сіль; ((S)-Ilg<sup>1</sup>, R=n-бутил)

Розчин (S)-3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-1-хлорметил-3-фтор-6-трифторметил-1,3-дигідроіндол-2-ону ((S)-V) (0,45г, 1,15ммоль) і трис-(тетрабутиламоній)гідропірофосфат (1,04г, 1,15ммоль) змішали в CH<sub>3</sub>CN (25мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом, приблизно, 45 хвилин. Розчинник видалили під зниженим тиском, а маслянистий залишок відфільтрували через подушку C-18 силікагелю з оберненою фазою при елююванні сумішшю CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (1:1). Розчинники видалили у вакуумі, а залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії (SiO<sub>2</sub>) з елююванням сумішшю iPrOH/NH<sub>4</sub>OH (70:30), одержавши в результаті зазначену в заголовку сполуку у вигляді склоподібного масла, яке використовували безпосередньо у наступній іонообмінній реакції.

Стадія В. Тринатрієва сіль 3-(5-Хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-ілметилового естеру (S)-пірофосфорної кислоти ((S)-Ia<sup>2</sup>, M<sup>+</sup> = Na<sup>+</sup>)

Відновлене склоподібне масло, яке було отримане так, як описано вище, і являло собою 3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-ілметиловий естер (3S)-пірофосфорної кислоти, трис(тетрабутиламонієву) сіль ((S)-Ilg<sup>2</sup>, R=n-бутил), розчинили в деіонізованій H<sub>2</sub>O і помістили на колонку з іонообмінною смолою (DOWEX 50WX8-200, тип Na<sup>+</sup>). Фракції, що містили зазначену в назві сполуку, ліофілізували, одержавши пухку тверду речовину білого кольору (0,34г, 48% за дві стадії), із вкрапленням довгих тонких голок. <sup>1</sup>H ЯМР (500Мгц, D<sub>2</sub>O): δ 3,58 (с, 3 H), 5,67 (дд, J=6,41, 10,68Гц, 1H), 5,78 (дд, J=7,02, 10,68Гц, 1 H), 7,01 (д, J=8,55Гц, 1 H), 7,41 (м, 1H), 7,51 (м, 2 H), 7,83 (с, 1H), 789 (с, 1H). <sup>31</sup>P ЯМР (200Мгц, D<sub>2</sub>O) -6,86 (д, J=22,05), -11,85 (д, J=22,05). <sup>19</sup>F ЯМР (470Мгц, D<sub>2</sub>O) -63,0 (с), -161,7 (с) LRMS: 548 (M-3H).

#### Приклад 12

Мононатрієва сіль [3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-ілметиловий естер]етилового естеру (S)-фосфорної кислоти; ((S)-Ih<sup>2</sup>, M<sup>+</sup> = Na<sup>+</sup>, R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>)

Стадія А. Моно-тетра-бутиламонієва сіль [3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-ілметиловий естер]етилового естеру (S)-фосфорної кислоти ((S)-Ih<sup>1</sup>, R=nBu, R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>).

Розчин (S)-3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-1-хлорметил-3-фтор-6-трифторметил-1,3-дигідроіндол-2-ону ((S)-V) (1,10г, 2,81ммоль) і гексагідрату метил-біс(тетрабутиламоній)фосфату (1,97г, 2,81ммоль), приготованого у відповідності з [Julia, M; Mestdagh, H.; Rolando, G. Tetrahedron. 1986, 42, 3841-3849], змішали в CH<sub>3</sub>CN (60мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом приблизно 30 хвилин. Розчинник видалили під зниженим тиском, а маслянистий залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії (SiO<sub>2</sub>) при елююванні сумішшю iPrOH/NH<sub>4</sub>OH (95:05), одержавши зазначену в заголовку сполуку у вигляді

жовтих кристалів, котре застосовували безпосередньо у наступній за цим іонообмінній реакції.

Стадія В. Мононатрієва сіль [3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-ілметиловий естер]етилового естеру (S)-фосфорної кислоти; ((S)-Ih<sup>2</sup>, M<sup>+</sup> = Na<sup>+</sup>, R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>)

Описану вище амонієву сіль, тобто монотетрабутиламонієву сіль [3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-ілметиловий естер]етилового естеру (S)-фосфорної кислоти ((S)-Ih<sup>1</sup>, R=nBu, R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>)) розчинили в деіонізованій H<sub>2</sub>O і помістили на колонку з іонообмінною смолою (DOWEX 50WX8-200, тип Na<sup>4+</sup>). Фракції, що містили зазначену в назві сполуку, ліофілізували, одержавши тверду речовину білого кольору (1,02г, 72% за дві стадії). Спектр протонного ЯМР залежав від концентрації. <sup>1</sup>H ЯМР (500Мгц, D<sub>2</sub>O, <<10мг/мл): δ 3,56 (с, 3 H), 3,57 (д, J= 10,99Гц, 3 H), 5,51 (дд, J=7,32, 10,68Гц, 1H), 5,58 (дц, J=7,32, 10,68Гц, 1H), 7,02 (д, J=8,85Гц, 1H), 7,44 (м, 1H), 7,51 (дц, J=2,44, 8,85Гц, 1H), 7,54 (д, J=7,33Гц, 1H), 7,72 (с, 1H) 7,90 (с, 1H). <sup>1</sup>H ЯМР (500Мгц, D<sub>2</sub>O, >10мг/мл): δ 3,39 (с, 3H), 3,46 (д, J= 10,38Гц, 3H), 5,51 (дд, J=7,02, 10,38Гц, 1H), 5,58 (дд, J=7,02, 10,38Гц, 1H), 6,75 (д, J= 8,55Гц, 1H), 6,92 (уш., 1H), 7,05 (уш., 1H), 7,04 (д, J=1,83, 8,55Гц, 1H), 7,60 (м, 2 H). <sup>31</sup>P ЯМР (200Мгц, D<sub>2</sub>O) 0,95 (мультиплет). <sup>19</sup>F ЯМР (470Мгц, D<sub>2</sub>O) -63,3 (с), -160,7 (с) LRMS: 482 (M-H).

#### Приклад 13

Мононатрієва сіль [3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-ілметиловий естер]етилового естеру (S)-фосфорної кислоти; (S)-Ih<sup>1</sup>, M<sup>+</sup> = Na<sup>+</sup>, R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

Стадія А. Монотетрабутиламонієва сіль [3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-ілметиловий естер]етилового естеру (S)-фосфорної кислоти ((S)-Ih<sup>1</sup>, R=nBu, R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

Розчин (S)-3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-1-хлорметил-3-фтор-6-трифторметил-1,3-дигідроіндол-2-ону ((S)-V) (1,0г, 2,57ммоль) і гексагідрату етил-біс(тетрабутиламоній)фосфату (1,84г, 2,57ммоль), отриманого у відповідності з [Julia, M; Mestdagh, H.; Rolando, G. Tetrahedron, 1986, 42, 3841-3849], змішали в CH<sub>3</sub>CN (60мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом, приблизно, 30 хвилин. Розчинник видалили під зниженим тиском, а маслянистий залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії (SiO<sub>2</sub>) при елююванні сумішшю iPrOH/NH<sub>4</sub>OH (98:02), одержавши зазначену в заголовку сполуку у вигляді склоподібного масла, котре використовували безпосередньо у наступній іонообмінній реакції.

Стадія В. Мононатрієва сіль [3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-ілметиловий естер]етилового естеру (S)-фосфорної кислоти; ((S)-Ih<sup>2</sup>, M<sup>+</sup> = Na<sup>+</sup>, R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

Описану вище сіль амонію, тобто монотетрабутиламонієву сіль [3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-ілметиловий естер]етилового естеру (S)-фосфорної кислоти ((S)-Ih<sup>1</sup>, R=nBu, R<sup>1</sup>=CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>))

розчинили в деіонізованій  $H_2O$  і помістили на колонку з іонообмінною смолою (DOWEX 50WX8-200, типу  $Na^+$ ). Фракції, що містили зазначену в назві сполуку, ліофілізували, одержавши тверду речовину білого кольору (0,89г, 65%).  $^1H$  ЯМР (500МГц,  $D_2O$ ):  $\delta$  1,00 (т,  $J=7,02$ Гц, 3 H), 3,56 (с, 3H), 3,93 (м, 2H), 5,65 (м, 2H), 7,02 (д,  $J=8,85$ Гц, 1H), 7,40 (м, 1H), 7,51 (bd,  $J=7,33$ Гц, 2 H), 7,72 (с, 1H) 7,89 (с, 1H).  $^{31}P$  ЯМР (200МГц,  $D_2O$ ) 0,03 (мультиплет).  $^{19}F$  ЯМР (470МГц,  $D_2O$ ) -63,1 (с), -161,1 (с) LRMS: 496 (M-H).

#### Приклади 14-24

Загальний процес одержання солей

Смоли Dowex-50wx8-100 промили  $H_2O$ , MeOH, знову  $H_2O$  згідно з рекомендаціями виробника (Aldrich), підлужили її до  $pH > 10$  розчином гідрооксиду натрію (або тетраметиламонію) (або ж обробляли амінокислотою чи органічними амінами), після чого промили  $H_2O$ . Приготовану до застосування смолу спочатку розділили на три однакові порції. У розчин монотетрабутиламонієвої солі моно[3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-ілметилового] естеру (S)-фосфорної кислоти в  $H_2O$  додали одну порцію смоли. Суміш перемішували протягом 10 хвилин, відфільтрували і промили  $H_2O$ . В об'єднаний фільтрат додали ще одну порцію смоли. Суміш перемішували протягом 10 хвилин, відфільтрували і промили  $H_2O$ . В одержаний фільтрат додали останню порцію смоли. Суміш перемішували протягом 10 хвилин, відфільтрували і промили  $H_2O$ . Розчинники об'єднаних фільтратів випарили. Залишок розчинили в ацетонітрилі і відфільтрували для видалення слідів нерозчинного продукту. Ацетонітрil випарили. Залишок повторно розчинили в  $CH_2Cl_2$ . Після цього добавили гексан. Після випарювання розчинників був одержаний цільовий продукт у вигляді порошку яскраво-білого кольору.

#### Приклад 14

Калійна сіль моно[3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-ілметилового] естеру (S)-фосфорної кислоти; (S)- $la^2$

Дотримуючись описаного вище загального процесу і використовуючи 40г смоли Dowex-50wx8-100, одержали 0,07г калійної солі (порошок білого кольору) (95% вихід) із монотетрабутиламонієвої солі моно[3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-ілметилового] естеру (S)-фосфорної кислоти (0,40г, 0,56ммоль). MS m/e: 468,0 (M-H<sup>+</sup>). LC/MS m/e: 469,9 (MH<sup>+</sup>), 1,52хв. чистота >95%. Розрахунок для  $C_{17}H_{12}ClF_4NO_6PN \cdot 1,10K \cdot 0,45H_2O$ : C - 39,07; H - 2,50; N - 2,69, K - 8,31. Вимірювання: C - 39,41; H - 2,62; N - 2,51; K - 8,43.  $^1H$  ЯМР ( $D_2O$ ):  $\delta$  3,56 (с, 3H), 5,55 (м, 1H), 5,61 (м, 1H), 7,00 (д,  $J=8,5$ Гц, 1H), 7,40 (д,  $J=7,0$ Гц, 1H), 7,49 (м, 2H), 7,77 (с, 1H), 7,88 (с, 1H).  $^{19}F$  ЯМР ( $D_2O$ ):  $\delta$  -63,1, -161,7.  $^{31}P$  ЯМР ( $D_2O$ ):  $\delta$  1,07.

#### Приклад 15

Тетраметиламонійна сіль моно[3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-ілметилового] естеру (S)-фосфорної кислоти; (S)- $la^2$

Дотримуючись описаного вище загального

процесу і використовуючи 20г смоли Dowex-50wx8-100, одержали 0,153г тетраметиламонійної солі (порошок білого кольору) (93% вихід) із монотетрабутиламонійної солі моно[3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-ілметилового] естеру (S)-фосфорної кислоти (0,20г, 0,28ммоль). MS m/e: 468,1 (M-H<sup>+</sup>). LC/MS m/e: 470,0 (MH<sup>+</sup>), 1,35хв. чистота >95%. Розрахунок для  $C_{17}H_{12}ClF_4NO_6PN \cdot 1,6C_4H_{12}N \cdot 0,8H_2O$ : C - 46,7; H - 5,50; N - 6,05. Вимірювання: C - 47,03; H - 5,84; N - 5,74.  $^1H$  ЯМР ( $D_2O$ ):  $\delta$  3,14 (с, 19,0H), 3,52 (с, 3H), 5,50 (м, 1H), 5,53 (м, 1H), 6,96 (д,  $J=9,0$ Гц, 1H), 7,40 (м, 1H), 7,45 (м, 2H), 7,75 (с, 1H), 7,84 (с, 1H). IR (KBr,  $cm^{-1}$ ): 3429, 1752, 1319, 1129.

#### Приклад 16

Гліцинова сіль моно[3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-ілметилового] естеру (s)-фосфорної кислоти; (S)- $la^2$

Дотримуючись описаного вище загального процесу і використовуючи 20г смоли Dowex-50wx8-100 і гліцину (7,5г), одержали 0,156г гліцинової солі (порошок білого кольору) (94% вихід) із монотетрабутиламонійної солі моно[3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-ілметилового] естеру (S)-фосфорної кислоти, (0,20г, 0,28ммоль). MS m/e: 468,0 (M-H<sup>+</sup>). Розрахунок для  $C_{17}H_{12}ClF_4NO_6PN \cdot 1,42C_2H_6NO_2 \cdot 0,80H_2O$ : C - 40,31; H - 3,77; N - 5,73. Вимірювання: C - 40,57; H - 3,59; N - 5,41.  $^1H$  ЯМР ( $D_2O$ ):  $\delta$  3,58 (с, 3H), 3,65 (с, 2,8 H), 5,63 (м, 1H), 5,71 (м, 1H), 7,03 (д,  $J=9,0$ Гц, 1H), 7,42 (д,  $J=7,0$ , 1H), 7,52 (м, 2H), 7,75 (с, 1H), 7,92 (с, 1H). IR (KBr,  $cm^{-1}$ ): 3431, 1759, 1319, 1131, 1023.

#### Приклад 17

Пролінова сіль моно[3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-ілметилового] естеру (s)-фосфорної кислоти; (S)- $la^2$

Дотримуючись описаного вище загального процесу і використовуючи 20г смоли Dowex-50wx8-100 і проліну (11,3г), одержали 0,160г пролінової солі (порошок білого кольору) (97% вихід) із монотетрабутиламонійної солі моно[3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-ілметилового] естеру (S)-фосфорної кислоти (0,20г, 0,28ммоль). MS m/e: 468,1 (M-H<sup>+</sup>). LC/MS m/e: 470,0 (MH<sup>+</sup>), 1,35хв. чистота >95%. Розрахунок для  $C_{17}H_{12}ClF_4NO_6PN \cdot 1,0C_5H_{10}NO_2$ : C - 45,10; H - 3,95; N - 4,78. Вимірювання: C - 45,19; H - 3,96; N - 4,56.  $^1H$  ЯМР ( $D_2O$ ):  $\delta$  1,95 (м, 2H), 2,03 (м, 1H), 2,35 (м, 1H), 3,08 (м, 1H), 3,35 (м, 1H), 3,58 (с, 3H), 4,11 (м, 1H), 5,55 (м, 1H), 5,61 (м, 1H), 6,94 (д,  $J=9,0$ Гц, 1H), 7,34 (дд,  $J=2,0$ , 8,0, 1H), 7,44 (м, 2H), 7,66 (с, 1H), 7,82 (с, 1H). IR (KBr,  $cm^{-1}$ ): 3431, 1757, 1319, 1131, 1026.

#### Приклад 18

Мagneіва сіль моно[3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-ілметилового] естеру (S)-фосфорної кислоти; (S)- $la^2$

Мagneіву сіль було отримано шляхом простої заміни  $Na^+$  на  $Mg^{++}$ . Одержаний продукт був мінімально розчинний у воді, але більш розчинний в

органічних розчинниках. До розчину  $\text{Mg}_2\text{SO}_4$  (0,130г, 1,1ммоль) в  $\text{H}_2\text{O}$  (5мл) добавили розчин мононатрієвої солі (натрієвої солі) моно[3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-ілметилового] естеру (S)-фосфорної кислоти (0,050г, 0,070ммоль) в  $\text{H}_2\text{O}$  (2мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Осад відфільтрували, промили  $\text{H}_2\text{O}$  і після цього розчинили в EtOAc. Залишок після випарювання розчинника повторно розчинили в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  і гексані. Після випарювання розчинника був одержаний цільовий продукт у вигляді порошку білого кольору (0,035г, 72% вихід). MS m/e: 468,0 (M-H<sup>+</sup>). LC/MS m/e: 469,9 (MH<sup>+</sup>), 1,52хв. чистота >95%. Розрахунок для  $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{ClF}_4\text{NO}_6\text{PN}\cdot 0,49\text{Mg}\cdot 1,0\text{H}_2\text{O}$ : C - 40,95; H - 2,83; N - 2,81; Mg - 2,39. Вимірювання: C - 40,87; H - 3,04; N - 2,44; Mg - 2,42. <sup>1</sup>H ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  3,54 (с, 3H), 5,50 (д, J=5,0Гц, 1H), 5,52 (д, J=5,0Гц, 1H), 6,99 (д, J=7,5Гц, 1H), 7,34 (д, J=7,0Гц, 1H), 7,47 (м, 2H), 7,78 (с, 1H), 7,86 (с, 1H). IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3433, 1757, 1319, 1132, 1025.

#### Приклад 19

Амонійна сіль моно[3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-ілметилового] естеру (S)-фосфорної кислоти; (S)-Ia<sup>2</sup>

Дотримуючись описаного вище загального процесу і використовуючи 50г смоли Dowex-50wx8-100, одержали 0,6г солі амонію (порошок білого кольору) (87,8% вихід) із монотетрабутиламонійної солі моно[3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-ілметилового] естеру (S)-фосфорної кислоти (1,0г, 1,4ммоль). MS m/e: 468,1 (M-H<sup>+</sup>). LC/MS m/e: 468,8 (MH<sup>+</sup>), 4,54хв. чистота >95%. Розрахунок для  $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{ClF}_4\text{NO}_6\text{PN}\cdot 1,0\text{NH}_4\cdot 0,35\text{H}_2\text{O}$ : C - 41,43; H - 3,39; N - 5,69. Вимірювання: C - 41,41; H - 3,32; N - 5,71. <sup>1</sup>H ЯМР ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ): 3,47 (с, 3H), 5,61 (д, J=6,5Гц, 2H), 5,95 (уш., 2H), 6,83 (д, J=8,8Гц, 1H), 7,31 (д, J=7,8Гц, 1H), 7,36 (м, 2H), 7,64 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 8,1 (уш., 2H).

#### Приклад 20

Літєва сіль моно[3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-ілметилового] естеру (S)-фосфорної кислоти; (S)-Ia<sup>2</sup>

Дотримуючись описаного вище загального процесу і використовуючи 50г смоли Dowex-50wx8-100, одержали 0,2г літєвої солі (порошок білого кольору) (78,8% вихід) із монотетрабутиламонійної солі моно[3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-ілметилового] естеру (S)-фосфорної кислоти (0,3г, 0,42ммоль). MS m/e: 468,1 (M-H<sup>+</sup>). LC/MS m/e: 468,8 для [(M)+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 4,48хв. чистота >95%. Розрахунок для  $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{ClF}_4\text{NO}_6\text{PN}\cdot 1,1\text{Li}\cdot 1,0\text{H}_2\text{O}$ : C - 40,93; H - 2,93; N - 2,81; Li - 1,40. Вимірювання: C - 41,01; H - 2,94; N - 2,81; Li - 1,54. <sup>1</sup>H ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ ): 3,52 (с, 3H), 5,55 (м, 1H), 5,62 (м, 1H), 6,96 (д, J=9,0Гц, 1H), 7,30 (д, J=7,5Гц, 1H), 7,44 (м, 2H), 7,73 (с, 1H), 7,82 (с, 1H).

#### Приклад 21

Метанамонійна сіль моно[3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-ілметилового] естеру (S)-фосфорної кислоти; (S)-Ia<sup>2</sup>

Дотримуючись описаного вище загального процесу і використовуючи смолу (15г) Dowex-50wx8-100, одержали 0,15г метанамонійної солі (порошок білого кольору) (71,1% вихід) із монотетрабутиламонійної солі моно[3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-ілметилового] естеру (S)-фосфорної кислоти (0,3г, 0,42ммоль). MS m/e: 468,11 (M-H<sup>+</sup>), LC/MS m/e: 468,11 (M-H<sup>+</sup>), 4,55хв. чистота >95%. Розрахунок для  $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{ClF}_4\text{NO}_6\text{PN}\cdot 1,0\text{CH}_6\text{N}\cdot 0,09\text{H}_2\text{O}$ : C - 42,74; H - 3,68; N - 5,54. Вимірювання: C - 42,38; H - 3,65; N - 5,49. <sup>1</sup>H ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ ): 2,57 (с, 3H), 3,47 (с, 3H), 5,53 (м, 1H), 5,56 (м, 1H), 6,88 (д, J=8,8Гц, 1H), 7,17 (д, J=6,4Гц, 1H), 7,31 (д, J=7,0Гц, 1H), 7,37 (д, J=8,0Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,74 (с, 1H).

#### Приклад 22

Циклогексиламонійна сіль моно[3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-ілметилового] естеру (S)-фосфорної кислоти; (S)-Ia<sup>2</sup>

Дотримуючись описаного вище загального процесу і використовуючи смолу (25г) Dowex-50wx8-100, одержали 0,36г циклогексиламонійної солі (порошок білого кольору) (91,6% вихід) із монотетрабутиламонійної солі моно[3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-ілметилового] естеру (S)-фосфорної кислоти (0,5г, 0,70ммоль). MS m/e: 487,1 для [(M)+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>. LC/MS m/e: 467,99 (M-H<sup>+</sup>), 3,82 хв. чистота >95%. Розрахунок для  $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{ClF}_4\text{NO}_6\text{PN}\cdot 1,0\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}$ : C - 48,56; H - 4,60; N - 4,92. Вимірювання: C - 48,80; H - 4,80; N - 4,90. <sup>1</sup>H ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ ): 1,14 (м, 1H), 1,31 (м, 4H), 1,62 (м, 1H), 1,77 (м, 2H), 1,96 (м, 2H), 3,12 (м, 1H), 3,54 (с, 3H), 5,52 (м, 1H), 5,57 (м, 1H), 6,95 (д, J=9,0Гц, 1H), 7,36 (м, 1H), 7,47 (м, 2H), 7,75 (с, 1H), 7,85 (с, 1H).

#### Приклад 23

Піперидинієва сіль моно[3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-ілметилового] естеру (S)-фосфорної кислоти; (S)-Ia<sup>2</sup>

Дотримуючись описаного вище загального процесу і використовуючи смолу (20г) Dowex-50wx8-100 смоли, одержали 0,05г піперидинієву сіль (порошок білого кольору) (78,0% вихід) із монотетрабутиламонійної солі моно[3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-ілметилового] естеру (S)-фосфорної кислоти, (0,4г, 0,56ммоль). MS m/e: 487,1 для [(M)+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>. LC/MS m/e: 467,99 (M-H<sup>+</sup>), 3,65хв. чистота >95%. Розрахунок для  $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{ClF}_4\text{NO}_6\text{PN}\cdot 1,0\text{C}_5\text{H}_{12}\text{N}\cdot 0,55\text{CH}_3\text{Cl}\cdot 0,45\text{H}_2\text{O}$ : C - 43,16; H - 3,93; N - 4,46. Вимірювання: C - 42,99; H - 4,18; N - 4,53. <sup>1</sup>H ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ ): 1,64 (м, 2H), 1,76 (м, 4H), 3,13 (м, 2H), 3,53 (с, 3H), 5,55 (м, 1H), 5,61 (м, 1H), 6,98 (д, J=9,0Гц, 1H), 7,35 (д, J=7,5Гц, 1H), 7,47 (д, J=7,5Гц, 2H), 7,73 (с, 1H), 7,85 (с, 1H).

#### Приклад 24

Диметиламонійна сіль моно[3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-ілметилового] естеру (S)-фосфорної кислоти; (S)-Ia<sup>2</sup>

Дотримуючись описаного вище загального процесу і використовуючи смолу (15г) Dowex-50wx8-100, одержали 0,20г диметиламонійної солі

(порошок білого кольору) (78,9% вихід) із монотетрабутиламонійної солі моно[3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-ілметилового] естеру (S)-фосфорної кислоти, (0,3г, 0,42ммоль). MS m/e: 487,1 для  $[(M^+)+NH_4]^+$ . LC/MS m/e: 468,01 (M-H)<sup>-</sup>, 3,66хв. чистота >95%. Розрахунок для C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>ClF<sub>4</sub>NO<sub>6</sub>PN·1,0C<sub>2</sub>H<sub>8</sub>N·0,52CH<sub>3</sub>Cl·0,06H<sub>2</sub>O: C - 40,58; H - 3,67; N - 5,03; . Вимірювання: C - 40,30; H - 3,75; N - 5,50; <sup>1</sup>H ЯМР (D<sub>2</sub>O): 2,69 (с, 6H), 3,49 (с, 3H), 5,52 (м, 1H), 5,60 (м, 1H), 6,91 (д, J=8,5Гц, 1H), 7,05 (м, 1H), 7,36 (м, 2H), 7,70 (с, 1H), 7,76 (с, 1H).

#### Приклад 25

Біс-[трис(гідроксиметил)амоній метанова]сіль моно[3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-ілметилового] естеру фосфорної кислоти

Стадія А. 3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-1-метилсульфанілметил-6-трифторметил-1,3-дигідроіндол-2-он

У тригорлу круглодонну колбу об'ємом 1л, обладнану ділянкою лійкою, додали 3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-6-трифторметил-1,3-дигідроіндол-2-он (25г, 69,8ммоль) і безводний ТГФ (150мл). Розчин охолодили до температури 0°C і додали калій-біс(триметилсиліл)амід (0,5М у толуолі (153,6мл, 76,8ммоль) протягом близько 25 хвилин для того, щоб підтримати температуру реакції на рівні між 0°C і 5°C. Реакційна суміш одразу змінювала колір від чорного на жовтогарячий. Розчин поставили нагрітис до кімнатної температури, після чого до нього додали хлорметилметилсульфід (6,39мл, 76,8ммоль). Реакційну суміш, що набула темно-коричневого кольору, після цього кип'ятили зі зворотним холодильником при перемішуванні. Через 3 години реакційна суміш містила 84% (АР) цільового продукту. Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом ночі. При цьому реакція більше не відбувалася (82% АР продукту після перемішування протягом ночі). Далі суміш залишили охолонути і до неї повільно додали 1N. HCl (100мл) для того, щоб підтримати температуру реакції на рівні нижче 30°C. Після перемішування протягом 5 хвилин, додали гептан (200мл), і шари, що утворилися, розділили. Органічний шар промили насиченим розчином NaCl (200мл), висушили над безводним сульфатом натрію і концентрували, отримавши сирий продукт (29,3г). Далі цей продукт піддали рекристалізації із суміші гептан:ТГФ (15:1), одержавши в результаті 3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-1-метилсульфанілметил-6-трифторметил-1,3-дигідроіндол-2-он у вигляді порошку світло-жовтого кольору (19,5г, 67%). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400Мгц): δ = 7,78 (дд, 1H, J=2,7, 0,9Гц), 7,32 (м, 2H), 7,21 (м, 2H), 6,73 {дд, 1H, J=8,9, 1,2Гц), 4,95 (д, 1H, J=14,6Гц), 4,79 (д, 1H, J=14,6Гц), 3,48 (с, 3H), 2,23 (с, 3H).

Стадія В. 3-(5-Хлор-2-метокси-феніл)-1-хлорметил-3-фтор-6-трифторметил-1,3-дигідроіндол-2-он

У круглодонну колбу з мішалкою і штуцером для постачання азоту помістили 82г (0,195ммоль) 3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-1-метилсульфанілметил-6-трифторметил-1,3-дигідроіндол-2-ону, приготованого на стадії А, і

дихлорметан (500мл). Розчин охолодили до 0°C і барботували газоподібним хлором з витратою приблизно 50 л/хв., підтримуючи температуру реакційної суміші в межах 0-3°C. Барботування тривало приблизно 90хв. (приблизно 1 еквівалент хлору). Моніторинг розвитку реакції проводили за раманівським спектром комбінаційного розсіювання, HPLC-хроматографією і показаннями масового витратоміру газу. По завершенню реакції суміш нагріли до кімнатної температури і без додаткової обробки використовували на стадії С. <sup>1</sup>H ЯМР: (300Мгц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,88 (с, 1H), 7,69 (д, J=2,3, 1H), 7,49 (дд, J=2,6, 8,8, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,04 (дд, J=1,2, 8,9, 1H), 5,40 (д, J=5,9, 2H), 5,25 (уш., 12H), 3,52 (с, 3H), 3,35 (с, 12H), 2,15 (с, 4,4H, пік ацетону).

Альтернативний процес. У круглодонну колбу зі штуцером для постачання азоту і магнітною мішалкою до розчину 3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-1-метилсульфанілметил-6-трифторметил-1,3-дигідроіндол-2-ону (420мг, 1ммоль) в дихлорметані (10мл) при кімнатній температурі додали сульфурилхлорид (135мг, 80,2мкл, 1ммоль). Після перемішування реакційної суміші при кімнатній температурі протягом 20 хвилин сирий розчин концентрували у вакуумі, отримавши 3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-1-хлорметил-3-фтор-6-трифторметил-1,3-дигідроіндол-2-он (425мг, 100% вихід сирого продукту) у формі розчину світло-жовтого кольору.

Стадія С. Біс-[трис(гідроксиметил)амонійметанова] сіль моно[3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-фтор-2-оксо-6-трифторметил-2,3-дигідроіндол-1-ілметилового] естеру фосфорної кислоти.

Розчин, одержаний на стадії В, що містив 3-(5-хлор-2-метокси-феніл)-1-хлорметил-3-фтор-6-трифторметил-1,3-дигідроіндол-2-он, додали до перемішаного розчину тетра-н-бутиламонію дигідрофосфату (801г) в дихлорметані (1500мл) при температурі 40°C протягом близько 90 хвилин. Для завершення реакції прозорий розчин, що внаслідок цього утворився, перемішували при температурі 40°C протягом 10 хвилин.

Порцію зазначеного вище розчину (160мл, 10,1ммоль, 0,063М за результатами HPLC-калібровки) помістили в круглодонну колбу об'ємом 250мл, обладнану в її верхній частині зворотним холодильником. Розчин нагріли на масляній бані (70°C), і з нього був видалений дихлорметан шляхом дистиляції, аж поки внутрішня температура не досягла 60°C (температура дистиляту становила 34-40°C). Після охолодження до кімнатної температури додали HCl (1N, 140мл, 140ммоль) і трет-бутилметиловий етер (80мл), і утворену суміш перемішували протягом 10 хвилин, поки всі тверді речовини повністю не розчинилися. Фази розділили, а водний шар знов екстрагували трет-бутилметиловим етером (40мл). Об'єднаний шар трет-бутилметилового етеру екстрагували розчином трис(гідроксиметил)амінометану (2,58г, 21,3ммоль) у воді (20мл). До водного шару, збагаченого на продукт (70мл), додали ацетон, аж

поки розчин не став замутненим, після чого його перемішували при кімнатній температурі протягом 1,75 годин. Потім знову добавили ацетон (20мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 16,5 годин, після чого ще раз добавляли ацетон (100мл) протягом 30 хвилин. Утворену суспензію охолодили до температури 0°C і перемішували протягом 2,5 годин. Тверду речовину зібрали шляхом фільтрування і промили ацетоном (2×20мл). Отриманий в результаті мокрий корж висушили у вакуумі (25мм рт. ст.) при кімнатній температурі

протягом 21 годин, одержавши кристалічний продукт, біс-[трис(гідроксиметил)амонійметанову] сіль (5,08г) у формі сольвату з ацетоном (0,7 еквівалента).  $^1\text{H}$  ЯМР: (300Мгц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  7,88 (с, 1H), 7,69 (д, J=2,3, 1H), 7,49 (дд, J=2,6, 8,8, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,04 (дд, J=1,2, 8,9, 1H), 5,40 (д, J=5,9, 2H), 5,25 (уш., 12H), 3,52 (с, 3H), 3,35 (с, 12H), 2,15 (с, 4,4H, пік ацетону).  $^{31}\text{P}$  ЯМР: (300Мгц, ДМСО- $d_6$ ) S 0,11.  $^{19}\text{F}$  ЯМР: (500Мгц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  -67,9, -166,0.