

Даний винахід стосується протизапальних сполук, які діють шляхом гальмування хемоатрактантного білка-1 моноцитів (MCP-1) і особливо інгібуючих MCP-1 сполук, що містять індольні фрагменти. Винахід далі стосується способів їх одержання, проміжних продуктів, придатних для їх одержання, їх застосування в якості терапевтичних агентів і фармацевтичних композицій, що їх містять.

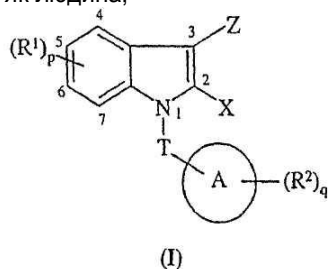
MCP-1 є членом сімейства хемокинів прозапальних цитокинів, що опосередковує хемотаксис і активацію лейкоцитів. MCP-1 є C-C хемокином, що являє собою один з найбільш потужних і вибірних з відомих хемоатрактантних і активуючих T-клітини та моноцити агентів. Було показано, що MCP-1 бере участь в патофізіології великого числа запальних захворювань, включаючи ревматоїдний артрит, гломерулярні нефрити, фіброз легень, ре-стеноз (заявка на міжнародний патент WO 94/09128), альвеоліт (Jones et al., 1992, J. Immunol., 149, 2147) і ядуха. Іншими захворюваннями, в патології яких, як вважають, бере участь MCP-1, є атеросклероз (напр., Koch et al., 1992, J. Clin. Invest., 90, 772-779), псоріаз (Deleuran et al., 1996, J. Dermatological Science, 13, 228-236), реакції гіперчутливості шкіри уповільненого типу, запальне захворювання кишечника (Grimm et al., 1996, J. Leukocyte Biol., 59, 804-812), множинні склерози і мозкова травма (Berman et al., 1996, J. Immunol., 156, 3017-3023). Інгібітор MCP-1 може бути також придатним для лікування інсульту, реперфузійної травми, ішемії, інфаркту міокарда і відторгнення трансплантату.

MCP-1 діє через рецептор MCP-1 (відомий також як CCR2 рецептор). MCP-2 і MCP-3 також можуть діяти, принаймні, частково через рецептори MCP-1. Тому в даному описі, коли згадується "інгібування або антагонізм MCP-1" або "опосередковувані MCP-1 ефекти", це включає інгібування або антагонізм опосередковуваних MCP-2 і/або MCP-3 ефектів у тому випадку, коли MCP-2 і/або MCP-3 діють через рецептор MCP-1.

Патенти №№ US 005389650A, US 005290798F, EP 0535926A1, EP 0535923A1, US 005190968A, EP 0535924A1, EP 0419049A1, US 5308850, EP 0535925A1, WO 93/16069, WO 93/25546, US 005273980A і US 5272145 розкривають індольні сполуки в якості інгібіторів біосинтезу лейкотрієнів з бензильним фрагментом, приєднаним до азоту індольного кільця. Схожі сполуки також розкриті в патенті WO 93/20078 (важка травма голови), EP 0186367 (протиалергічна дія), EP 0275667 (інгібітори біосинтезу лейкотрієнів), US 4965369A (патентування способу), WO 94/14434 (антагонізм рецепторів ендотеліну), EP 0480659 A2 (лікування гіперурикемі) і WO 96/03377A1 (алостеричні ефектори мускаринових рецепторів).

Даний винахід ґрунтується на відкритті класу сполук, що містять індольний фрагмент, який має інгібіторну активність відносно MCP-1.

Відповідно, в одному варіанті даного винаходу пропонується застосування сполуки формули (I) для одержання лікарського препарату, який перешкоджає опосередковуваній MCP-1 дії у теплокровної тварини, такої як людина;

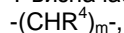


де:

R^1 являє собою незалежно вибраний з трифторметилу, C_{1-4} алкілу, галоїду, гідрокси, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алканолу, C_{1-4} алканоліокси, карбокси, трифторметокси, аміно, ціано, C_{1-4} алкіламіно, ди(C_{1-4} алкіл) аміно, C_{1-4} алканоліламіно, нітро, ка-рбамоїлу, C_{1-4} алкоксикарбонілу, тіолу, C_{1-4} алкілсульфанілу, C_{1-4} алкілсульфінілу, C_{1-4} алкілсульфонілу, сульфонамідо, карбамо-іл C_{1-4} алкілу, N-(C_{1-4} алкіл) карбамоїл C_{1-4} алкілу, N-(C_{1-4} алкіл) $_2$ карбамоїл- C_{1-4} алкілу, гідрокси C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкокси C_{1-4} алкілу, морфоліно, піролідінілу, карбокси C_{1-4} алкіламіно, R^3 і $-OR^3$ (де R^3 є необов'язково заміщеним арилом або необов'язково заміщеним 5- або 6-членним гетероарильним кільцем);

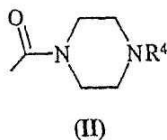
p дорівнює 0-4 і R^1 може набувати однакових чи різних значень, коли p дорівнює 2-4, за умови, що не більше одного R^1 може бути вибрано з групи аміно, C_{1-4} алкіламіно, ди(C_{1-4} алкіл) аміно, морфоліно і піролідінілу;

T визначається формулою:

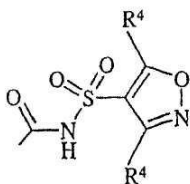


де R^4 незалежно вибирають з водню або C_{1-4} алкілу і ні = 1-3 і R^4 може набувати різних значень, коли m дорівнює 2 або 3;

X являє собою CO_2R^4 , SO_3H , ціано, $-SO_2NHR^4$ (де R^4 являє собою наведені вище значення), $-SC_2NHA_g$ (де A_g являє собою необов'язково заміщений фенол або необов'язково заміщене 5 або 6-членне гетероарильне кільце), $-CONHR^5$ (де R^5 являє собою H, ціано, C_{1-4} алкіл, OH, $-SO_2-C_{1-4}$ алкіл, $-SO_2CF_3$, $-SO_2$ -феніл, $-(CHR^4)_g$, $COOH$, (де g дорівнює 1-3 і R^4 (має значення зазначені вище) може набувати різних значень, коли g дорівнює 2-3)), або X являє собою групу формули (II):



або X являє собою групу формули (III) :



(III)

де групи, визначені як R^4 , можуть набувати різних значень в межах поданого вище визначення R^4 ;

A вибирають з фенілу, нафтилу, фурилу, піридилу і тієнілу;

R^2 незалежно вибирають з трифторметилу, C_{1-4} алкілу, галоїду, гідрокси, CF_3O- , C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алканолу, C_{1-4} алканоліокси, аміно, ціано, C_{1-4} алкіламіно, $(C_{1-4}$ алкіл) гаміно, C_{1-4} алканоліламіно, нітро, карбокси, карбамоїлу, C_{1-4} алкоксикарбо-нілу, тіолу, C_{1-4} алкілсульфанілу, C_{1-4} алкілсульфінілу, C_{1-4} алкілсульфонілу, сульфонамідо, карбамоїл C_{1-4} алкілу, $N-(C_{1-4}$ алкіл) карбамоїл- C_{1-4} алкілу, $N-(C_{1-4}$ алкіл) 2карбамоїл- C_{1-4} алкілу, гідрокси C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкокси C_{1-4} алкілу або два значення R^2 спільно можуть утворювати двовалентний радикал формули $O(CH_2)_{1-4}O-$, приєднаний до сусідніх атомів вуглецю в кільці A ;

q дорівнює 0-4 і R^2 може набувати однакових чи різних значень, коли q дорівнює 2-4;

Z являє собою водень, фтор, хлор, бром, йод, метил, три-фторметил, гідроксиметил, ацетил, карбокси C_{3-6} циклоалкіл або $-(CHR^4)_r-NR^6R^7$ (де r дорівнює 0-2, R^6 і R^7 незалежно вибирають з H та C_{1-4} алкілу або R^6 і R^7 разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють 5 або 6-членне неароматичне кільце, яке необов'язково містить один додатковий гетероатом, що вибирається з O , N або S);

або її фармацевтично прийнятної солі, або гідролізованого *in vivo* складного ефіру.

В іншому варіанті даного винаходу пропонується застосування сполуки формули (I) для одержання лікарського препарату в якості антагоніста дії, що опосередковується MCP-1, у теплокровної тварини, такої як людина, де R^1 незалежно вибирають з трифторметилу, C_{1-4} алкілу, галоїду, гідрокси, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алканолу, C_{1-4} алканоліокси, аміно, ціано, C_{1-4} алкіламіно, ди $(C_{1-4}$ алкіл) аміно, C_{1-4} алканоліламіно, нітро, карбамоїлу, C_{1-4} алкоксикарбонілу, тіолу, C_{1-4} алкілсульфанілу, C_{1-4} алкілсульфі-нілу, C_{1-4} алкілсульфонілу, сульфонамідо, карбамоїл C_{1-4} алкілу, $N-(C_{1-4}$ алкіл) карбамоїл C_{1-4} алкілу, $N-(C_{1-4}$ алкіл) 2карбамоїл- C_{1-4} алкілу, гідрокси C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкокси C_{1-4} алкілу, морфоліно, піролідінілу, карбокси C_{1-4} алкіламіно, R^3 і $-OR^3$ (де R^3 є необов'язково заміщенням фенілом або необов'язково заміщенням 5- або 6-членним гетероарильним кільцем);

p дорівнює 0-4 і R^1 може набувати однакових чи різних значень, коли p дорівнює 2-4 за умови, що не більше одного R^1 можна вибрати з групи аміно, C_{1-4} алкіламіно, ди $(C_{1-4}$ алкіл)аміно, морфоліно і піролідінілу; Z являє собою водень, фтор, хлор, бром, йод, метил, трифторметил, гідроксиметил, карбокси C_{3-6} Диклоалкіл або $-(CHR^4)_r-NR^6R^7$ (де r дорівнює 0-2, R^6 і R^7 незалежно вибирають з H і C_{1-4} алкілу або R^6 і R^7 разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють 5 або 6-членне неароматичне кільце, яке необов'язково містить один додатковий гетероатом, що вибирається з O , N або S); X , T , A , R та q мають значення, зазначені вище; або її фармацевтично прийнятну сіль або гідролізуваний *in vivo* складний ефір.

В цьому описі термін "алкіл" включає лінійні ланцюги, розгалужені структури і кільцеві системи. Наприклад, " C_{1-4} алкіл" включає пропіл, ізопропіл, трет-бутил і циклопропан. Однак, посилання на індивідуальні алкільні групи, такі як "пропіл", спеціально вживаються лише для варіанту з лінійним ланцюгом, посилання на індивідуальні алкільні групи з розгалуженим ланцюгом, такі як "ізопропіл", спеціально вживаються лише для варіанту з розгалуженим ланцюгом, і посилання на циклічні групи, такі як циклопропан, спеціально вживаються лише стосовно циклічних груп. Схожий принцип застосовується до інших радикалів, наприклад, "гідрокси C_{1-4} алкіл", включає 1-гідроксіетил і 2-гідроксіетил. Термін "галоїд" означає фтор, хлор, бром та йод.

Придатними необов'язковими замісниками для арилу і гетероарилу є будь-які з зазначених вище для R^1 і R^2 . "Арил" означає феніл або нафтил, більш прийнято феніл. "Гетероарил" означає ароматичний моно- або біциклічне 5-10-членне кільце, що містить до трьох або п'яти гетероатомів циклу (в моно- і біциклічних кільцях відповідно), які вибираються з азоту, кисню і сірки. Приклади "гетероарилу" включають тієніл, піроліл, фураніл, імідазоліл, тіазоліл, піримідиніл, піридиніл, індоліл, бензімідазоліл, бензтіазоліл, хіноліл і ізохіноліл.

Прикладом " C_{1-4} алканоліокси" є ацетокси. Приклади " C_{1-4} алкоксикарбонілу" включають метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, n - та трет-бутоксикарбоніл. Приклади " C_{1-4} алкокси" включають метокси, етокси і пропокси. Приклади " C_{1-4} алканоліламіно" включають формамідо, ацетамідо і пропіоніла-міно. Приклади " C_{1-4} алкілсульфанілу" включають метилтіо й етилтіо. Приклади " C_{1-4} алкілсульфінілу" включають метилсульфініл і етилсульфініл. Приклади " C_{1-4} алкілсульфонілу" включають метилсульфоніл та етилсульфоніл. Приклади " C_{1-4} алканолу" включають пропанол і етанол. Приклади " C_{1-4} алкіламіно" включають метиламіно та етиламіно. Приклади "ди $(C_{1-4}$ алкіл) аміно" включають N,N -диметиламіно, ди $(N$ -етил)аміно і N -етил- N -метиламіно. Приклади " C_{1-4} алкокси C_{1-4} алкілу" включають метоксиметил і пропоксіетил. Прикладами "карбамоїл C_{1-4} алкілу" є метилкарбоксамід та етилкарбоксамід. Прикладами " C_{3-6} циклоалкілу" є 2-карбоксциклопропіл і 3-карбоксциклопентил. Прикладами " $N-(C_{1-4}$ алкіл) карбамоїл C_{1-4} алкілу" є метиламінокарбонілетил і етиламінокарбонілпропіл. Прикладами " $N-(C_{1-4}$ алкіл)карбамоїл- C_{1-4} алкілу" є диметиламінокарбонілетил і метилетиламінокарбонілпропіл. Прикладами "карбокси C_{1-4} алкіламіно" є карбоксиметил і карбоксипропіл.

Зокрема, значення R^1 включають, наприклад, трифторметил, $(1-4C)$ алкіл, галоген, гідрокси, $(1-4C)$ алкокси, $(1-4C)$ алканол, карбокси, трифторметокси, аміно, $(1-4C)$ алканоліламіно, нітро, $(1-4C)$ алкілсульфоніл, карбокси C_{1-4} алкіламіно, ацетил, фенокси, феніл, який необов'язково містить диметиламіно, трифторметильну, фтор, хлор, метокси, метильну або аміно групу, нафтил, тієн-2-іл, 5-галогентієн-2-іл, тієн-3-іл і піридил.

Окреме значення p становить 0, 1 або 2.

Окреме значення Z включає, наприклад, водень, фтор, хлор, бром, йод, метил, трифторметил, гідроксиметил, 2-карбоксциклопропіл, аміно і ацетил.

Окреме значення X включає, наприклад, карбокси, $(1-4C)$ алкоксикарбоніл, ціано, $-CONHR^5$, де R^5 являє

собою $-\text{SO}_2\text{CF}_3$, або $-\text{SO}_2$ феніл.

Окреме значення R^2 включає, наприклад, трифторметил, (1-4C)алкіл, галоген, трифторметокси, (1-4C)алкокси і нітро.

Більш прийнятними значеннями для R^1 , p, Z, X, T, A R^2 і q є такі.

Більш прийнятними значеннями R^1 є C_{1-4} алкокси, галоїд, нітро, аміно, фенокси або трифторметил, ще більш прийнятними є хлор і/або C_{1-4} алкокси. Інші більш прийнятні значення R^1 включають, наприклад, карбоксиметиламіно. В тому випадку, коли R^1 являє собою галоїд, більш прийнятними є фтор, хлор або бром. Коли R^1 являє собою C_{1-4} алкокси, більш прийнятними є метокси або етокси, особливо метокси. Більш прийнятно, щоб в положенні 7 не було замісника, і більш прийнятно, щоб було не більше однієї C_{1-4} алкоксигрупи.

Більш прийнятним є те, щоб p дорівнювало 1 або 2.

Більш прийнятними комбінаціями p і R^1 є такі.

Коли p=1, то R^1 більш прийнятно є 4-метокси, 4-феніл, 4-аміно, 5-хлор, 5-метокси, 5-нітро, 5-бром, 5-фенокси, 5-фтор, 5-аміно, 6-фтор, 6-трифторметил, 6-нітро або 6-хлор, ще більш прийнятними є 4-аміно, 5-аміно, 5-хлор або 6-хлор.

T більш прийнятно є $-\text{CH}_2-$

X більш прийнятно є карбокси або $-\text{CONHR}^5$ (де R^5 визначено вище). Більш прийнятним R^5 є $-\text{SO}_2\text{CF}_3$. Найбільш прийнятним X є карбокси.

Більш прийнятним A є феніл, нафтил, фурил і тієніл, особливо феніл або тієніл. Коли A являє собою тієніл, це більш прийнятно тієн-2-іл. Найбільш прийнятним A є феніл.

R^2 більш прийнятно є хлором, бромом, метилом, метокси, нітро, трифторметилом або трифторметокси групою. Інша більш прийнятна структура для R^2 включає, наприклад, фтор.

q більш прийнятно дорівнює 1 або 2, особливо 2.

Більш прийнятними комбінаціями A, R і q є такі.

Коли A являє собою феніл і q дорівнює 1, то R^2 є більш прийнятно хлором, особливо 3-хлором або 4-хлором. Інше більш прийнятне значення для R^2 включає, наприклад, 3-фтор, 4-фтор або 3-трифторметил.

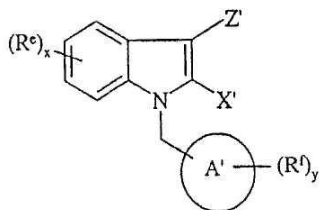
Коли A являє собою феніл, і q дорівнює 2, то R^2 більш прийнятно є хлором особливо, 3,4-дихлором. Інше більш прийнятне значення R^2 включає, наприклад, фтор, особливо 3,4-дифтор.

Коли A являє собою феніл, то положення "орто-" відносно до T є більш прийнятно заміщеними.

Коли A являє собою тієн-2-іл, то більш прийнятним R^2 є хлор, особливо 5-хлор.

Більш прийнятним Z є водень, бром або метил, особливо, водень.

Більш прийнятним класом сполук в об'ємі формули (I) для застосування в цьому винаході є клас формули (I') :



(I')

де:

R^e являє собою метокси, фтор, хлор, бром, нітро, аміно, фенокси, трифторметил, карбокси або гідрокси;

x дорівнює 1 або 2 за умови, що не більше однієї метоксигрупи;

X' являє собою карбокси, $-\text{CONHSO}_2\text{CF}_3$, $-\text{CONHEt}$ або $-\text{CONHMe}$;

A' являє собою феніл або тієніл;

R^f являє собою хлор, бром, метил, метокси, нітро, трифторметил або трифторметокси;

y дорівнює 1 або 2;

V являє собою водень, метил, бром або карбоксициклопро-піл;

або її фармацевтично прийнятна сіль чи гідролізовуваний in vivo складний ефір.

R^e конкретно являє собою метокси, фтор, хлор, бром, нітро, аміно, фенокси або трифторметил.

Більш прийнятним R^e є хлор, аміно, фтор, нітро або метокси. Більш прийнятним є те, щоб в положенні 7 не було замісника.

Більш прийнятними комбінаціями x і R^e є такі.

Коли x=1, R^2 більш прийнятно є хлором, аміно, фтором, нітро або, особливо, метокси. 4-Метокси, 4-аміно, 5-хлор, 5-метокси, 5-нітро, 5-бром, 5-фтор, 5-аміно, 6-фтор, 6-нітро або 6-хлор і, особливо, 4-метокси або 4-аміно.

Коли x=4, то R^e більш прийнятно є F.

V більш прийнятно є воднем.

X' більш прийнятно є карбокси.

A' більш прийнятно є фенілом. Коли A' є тієнілом, то це більш прийнятно тієн-2-іл.

Більш прийнятними комбінаціями A' , R^f та y є такі.

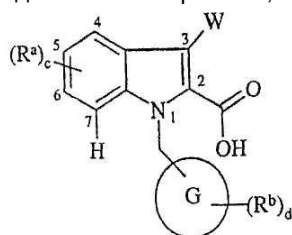
Коли A' є фенілом і y дорівнює 1, то R^f більш прийнятно є хлором, особливо 3-хлорфенілом або 4-хлорфенілом.

Коли A' є фенілом і y дорівнює 2, то R^f більш прийнятно є хлором, особливо 3,4-дихлорфенілом.

Коли A' є фенілом, то положення орто відносно до CH_2 групи, приєднаної до індольного кільця, більш прийнятно є воднем.

Коли A' є тієн-2-ілом, то R^f більш прийнятно є хлором, особливо 5-хлором.

Іншим варіантом даного винаходу є нова сполука формули (I) або (I'), як зазначено вище. Згідно з іншим варіантом, в цьому винаході пропонується нова сполука формули (A):



(A)

яка є інгібітором хемоатрактантного білка-1 моноцитів і в якій:

R^a являє собою 4-метокси, 4-феніл, 4-аміно, 4-тієн-2-іл, 5-хлор, 5-метокси, 5-нітро, 5-бром, 5-фенокси, 5-фтор, 5-кар-боксиметиламіно, 5-аміно, 6-фтор, 6-трифторметил, 6-нітро або 6-хлор;
с дорівнює 0, 1 або 2, за умови, що є не більше однієї метоксигрупи;

W являє собою водень, бром, метил або транс-циклопропіл-2-карбонову кислоту;

G являє собою феніл або тієн-2-іл;

Коли G являє собою феніл, то R^b є 3-хлором, 3-трифторметилом, 3-нітро, 3-метокси, 4-трифторметилом, 4-трифторметокси або 4-хлором;

Коли G являє собою тієн-2-іл, то R^b є 5-хлором;

d дорівнює 1 або 2;

або її фармацевтично прийнятна сіль, або гідролізовува-ний *in vivo* складний ефір.

Більш прийнятними значеннями для R^a , c , G , R^b , W , A і d є такі.

Більш прийнятними значеннями R^a є 4-метокси, 4-аміно, 5-фтор, 5-хлор, 6-хлор або 5-метокси, ще більш прийнятними є 4-аміно або 5-фтор.

Більш прийнятним c є 0 або 1, ще більш прийнятно 1.

Більш прийнятними комбінаціями c і R^a є такі.

Коли c дорівнює 1, то R^a більш прийнятно є 4-аміно, 4-тієн-2-іл, 4-метокси, 5-хлор, 5-фтор, 5-аміно, 6-фтор або 6-хлор, але найбільш прийнятними є 4-аміно, 4-тієн-2-іл і 5-фтор.

W більш прийнятно є бромом або воднем, особливо воднем.

Більш прийнятним G є феніл.

Більш прийнятно d дорівнює 2.

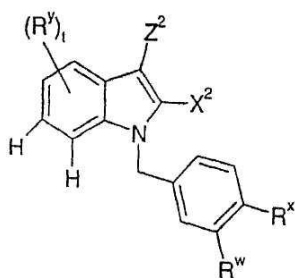
Коли G є фенілом, більш прийнятний R^b являє собою 3-хлор, 3-трифторметил або 4-хлор.

Більш прийнятними комбінаціями G , d і R^b є такі.

Коли G являє собою феніл і d дорівнює 1, то G разом з R^b більш прийнятно є 3-хлорфенілом, 4-хлорфенілом, 3-йодфенілом, 4-йодфенілом або 3-трифторметилфенілом і особливо 3-хлорфенілом, 4-хлорфенілом, або 3-трифторметилфенілом.

Коли G являє собою феніл і d дорівнює 2, то G разом з R^b більш прийнятно є 3,4-дихлорфенілом або 3,4-дифторфенілом, особливо 3,4-дихлорфенілом.

В іншому варіанті даного винаходу пропонується нова сполука формули (B):



(B)

де X^2 являє собою карбокси, -CONHSO₂CH₃ або -CONHSO₂-феніл; Z^2 має будь-які значення, включаючи конкретні і більш прийнятні величини для Z і Z' , зазначені тут; R^w і R^x незалежно є галогеном; R^y незалежно вибирають з значень, включаючи конкретні величини і величини, яким віддається перевага, для R^1 або R^e , зазначені вище; і t дорівнює 1 або 2; або її фармацевтично прийнятна сіль. В обсязі цієї групи сполук, сполуки, в яких R^w і R^x є в обох випадках фтором або в обох випадках хлором, особливо прийнятні, і особливо прийнятні ті, в яких R^w і R^x є в обох випадках хлором. Сполуки, X^2 є карбокси, також особливо прийнятні.

Сполуки формул (I), (I'), (A) і/або (B), що представляють особливий інтерес, включають, наприклад, конкретні варіанти здійснення, наведені тут нижче у відповідних прикладах, особливо в прикладах 3 і з 3.01 до 3.111 включно, і ці сполуки і/або застосування цих сполук пропонуються в якості додаткової ознаки винаходу. Серед них більш прийнятні сполуки включають сполуки, описані в прикладах 3, 3.01, 3.02, 3.03, 3.04, 3.08, 3.10, 3.11, 3.12, 3.13, 3.14, 3.16, 3.17, 3.18, 3.19, 3.20, 3.21, 3.22, 3.24, 3.25, 3.27, 3.28, 3.29, 3.30, 3.32, 3.33, 3.34, 3.35, 3.43, 3.44, 3.45, 3.46, 3.47, 3.48, 3.49, 3.50, 3.51, 3.52, 3.54, 3.55, 3.57, 3.58, 3.59, 3.60, 3.61, 3.62, 3.63, 3.64, 3.65, 3.66, 3.67, 3.68, 3.69, 3.70, 3.71, 3.72, 3.73, 3.75, 3.76, 3.77, 3.78, 3.79, 3.80, 3.81, 3.82, 3.83, 3.85, 3.86, 3.87, 3.88, 3.89, 3.90, 3.91, 3.92, 3.93, 3.94, 3.95, 3.97, 3.98, 3.99, 3.100, 3.101, 3.102, 3.103, 3.104, 3.105, 3.106, 3.107, 3.108, 3.109, 3.110 і 3.111, або їх фармацевтично прийнятну сіль, або гідролізовуваний *in vivo* складний ефір. З них особливо прийнятні сполуки включають сполуки, описані в прикладах 3.02, 3.03,

3.11, 3.12, 3.14, 3.22, 3.30, 3.46, 3.54, 3.58, 3.59, 3.60, 3.61, 3.68, 3.69, 3.73, 3.82, 3.83, 3.86, 3.88, 3.90, 3.92, 3.93, 3.94, 3.100, 3.105, 3.106, 3.107, 3.108, 3.109 і 3.111, або їх фармацевтично прийнятну сіль, або гідролізовувани in vivo складний ефір.

Підході фармацевтично прийнятні солі включають адитивні солі кислоти, такі як метансульфонат, fumarat, гідрохлорид, гідробромід, цитрат, малеат і солі, утворені з фосфорною і сірчаною кислотою. В іншому варіанті підході солі є основними солями, такими як сіль лужного металу, наприклад, натрію, сіль лужноземельного металу, наприклад, кальцію чи магнію, сіль органічного аміну, наприклад, триетиламіну, морфоліну, N-метилпіперидину, N-етилпіперидину, прокаїну, дибензиламіну, N,N-дибензилетиламіну або амінокислот, наприклад, лізину. Залежно від кількості заряджених функцій і валентності катіонів або аніонів може бути більше одного катіону або аніону. Більш прийнятною фармацевтично прийнятною сіллю є натрієва сіль.

Деякі сполуки формули (I) можуть мати хіральні центри. Повинно бути зрозуміло, що винахід охоплює всі такі оптичні ізомери та діастереомери сполук формули (I).

Винахід далі стосується всіх таутомерних форм сполук формули (A), (B) або формули (I).

Має бути зрозуміло, що певні сполуки формули (A), формули (B) або формули (I) можуть існувати у вигляді сольватованих а також несольватованих форм таких як, наприклад, гідратовані форми. Повинно бути зрозуміло, що винахід охоплює всі такі сольватовані форми.

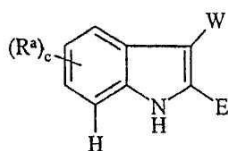
Гідролізовуваним in vivo складним ефіром сполуки формули (A) або формули (I), що містить карбокси або гідроксигрупу, є, наприклад, фармацевтично прийнятний складний ефір, який гідролізується в організмі людини або тварини з утворенням кислоти або спирту, з якого його одержано.

Підході фармацевтично прийнятні складні ефіри для карбокси групи включають C₁₋₆алкоксиметилкові ефіри, наприклад, метоксиметилкові, C₁₋₆алканілоксиметилкові ефіри, наприклад, пі-валілоксиметилкові, фталідилкові ефіри, C₃₋₈Диклоалкоксикарбо-нілоксиC₁₋₆алкілові ефіри, наприклад, 1-циклогексилкарбонілоксіетилкові; 1,3-діоксолен-2-онілметилкові ефіри, наприклад, 5-метил-1,3-діоксолен-2-онілметилкові; і C₁₋₆алкоксикарбонілоксі-етилкові ефіри, наприклад, 1-метоксикарбонілоксіетилкові, і можуть бути утворені по будь-якій карбоксильній групі сполук даного винаходу.

Гідролізовуваний in vivo складний ефір сполуки формули (A) або формули (I), яка містить гідроксильну групу, включає неорганічні ефіри, такі як фосфатні ефіри і α-ацилоксіалкілові ефіри та споріднені сполуки, які в результаті гідролізу ефіру in vivo розпадаються з утворенням батьківської гідроксильної групи. Приклади α-ацилоксіалкілових ефірів включають ацетоксиметокси і 2,2-диметилпропіонілоксиметокси. Складні ефіри, що гідролізуються in vivo з утворенням гідроксильних груп, вибирають з алканолу, бензоїлу, фенілацетилю і заміщеного бензоїлу і фенілацетилю, алкоксикарбонілу (для одержання алкілкарбонатних ефірів), діалкілкарбамоїлу і N-(діалкіламіноетил)-N-алкілкарбамоїлу (для одержання карба-матів), діалкіламіноацетилю і карбоксіацетилю.

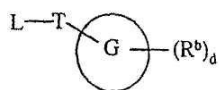
Інший варіант даного винаходу пропонує спосіб одержання сполуки формули (A) або її фармацевтично прийнятної солі, або гідролізованого in vivo складного ефіру, який включає:

a) взаємодію сполук формули (IV):



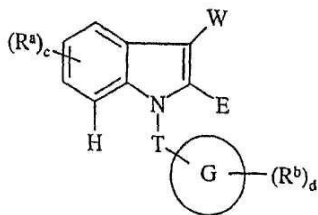
(IV)

де E являє собою карбокси групу, захищену у формі складного ефіру, а інші групи визначені в формулі (A), з сполукою формули (V):



(V)

де L являє собою групу, що вилучається, а інші групи визначені в формулі (A), з утворенням сполуки формули (VI):



(VI)

де E являє собою карбокси групу, захищену у формі складного ефіру,

b) необов'язкове, перетворення сполуки формули (VI) для утворення іншої сполуки формули (VI), в якій будь-які функціональні групи, якщо це необхідно, захищені і, необов'язково,

i) вилучення будь-яких захисних груп;

ii) необов'язкове утворення фармацевтично прийнятної солі або гідролізованого in vivo складного ефіру.

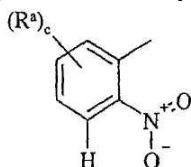
Сполуки формули (VI) можуть бути перетворені одна на одну, наприклад, як описано тут або за допомогою відомих способів, таких як модифікація функціональної групи або ароматичне заміщення.

Більш прийнятними значеннями L є хлор або бром. Більш прийнятними значеннями E є $-\text{CO}_2\text{Et}$ і $-\text{CO}_2\text{Me}$.

Сполуки формули (IV) і (V) можуть вводитися в реакцію разом з інертним розчинником і основою, такою як N,N-диметилформамід/гідрид натрію або дихлорметан/гідроксид натрію (необов'язково, в присутності каталізатора фазового переносу, такого як гідросульфат тетра-н-бутиламонію), протягом 1-6 годин, більш прийнятно 1-3 годин, при температурі 15-30°C, більш прийнятно при 20-25°C з утворенням сполуки формули (VI).

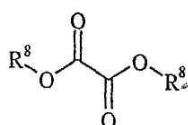
Сполуки формули (IV) є в продажу, або їх одержують з наявних в продажу сполук формули (IV) модифікацією за допомогою відомих способів або їх готують шляхом:

а) взаємодії сполуки формули (VII):



(VII)

де R^1 та r визначені у формулі (A), з сполукою формули (VIII):

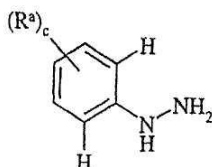


(VIII)

де R є C_{1-4} алкілом.

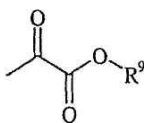
Сполуки формули (VII) і (VIII) взаємодіють між собою в умовах реакції Рейссера, таких як в інертному розчиннику (такому, як тетрагідрофуран), в присутності основи (такої, як етилат калію), в діапазоні температур 15-30°C, більш прийнятно 20-25°C, протягом 10-20 годин, більш прийнятно 15-17 годин. Одержану сполуку виділяють і розчиняють в спирті, такому як етанол, та додають органічну кислоту (таку, як оцтова кислота), каталізатор перехідного металу (такий, як Pd/C) і цик-логексен. Суміш нагрівають при температурі 60-120°C, більш прийнятно при 70-90°C, протягом 15-25 годин, більш прийнятно 16-20 годин для одержання сполуки формули (VI); або

б) взаємодії сполуки формули (IX):



(IX)

де R^1 та r визначені в формулі (A), з сполукою формули (X):



(X)

де R^9 є C_{1-4} алкілом.

Сполуки формули (IX) і (X) реагують між собою в умовах реакції Фішера, таких як з органічною кислотою (такою, як оцтова кислота), в спирті (такому, як етанол), при температурі 60-90°C, більш прийнятно при 75-85°C, протягом 1-5 годин, більш прийнятно 1-3 годин. Одержану сполуку змішують з сильною кислотою (такою, як поліфосфорна кислота) і нагрівають при 90-150°C, більш прийнятно при 100-120°C, протягом 0,5-4 годин, більш прийнятно 0,5-2 годин для одержання сполуки формули (IV), в якій W є воднем. Потім, якщо бажано, W може бути необов'язково перетворено на інше значення W як визначено формулою (A) за допомогою методів відомого рівня техніки, таких, як описані нижче.

Сполуки формул (V), (VII), (VIII), (IX) і (X) відомі або є в продажу, або їх одержують у способи відомого рівня техніки за допомогою стандартної обробки наявних у продажу або відомих матеріалів.

R^8 та R^9 є C_{1-4} алкілом. Більш прийнятними R^8 і R^9 є метил або етил.

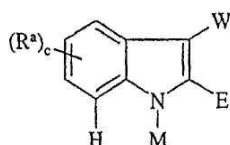
Повинно бути зрозуміло, що процедури, аналогічні описаним вище, можуть використовуватись для одержання сполук формул (I), (I') і (B).

Має бути також зрозуміло, що деякі з необов'язкових замісників в сполуках формул (A), (B), (I) і (I') можуть бути введені за допомогою стандартних реакцій ароматичного заміщення чи одержані традиційними модифікаціями функціональних груп, або перед, або відразу після зазначених вище процесів і як такі включені у варіант способу винаходу. Такі реакції і модифікації включають, наприклад, введення замісника за

допомогою реакції ароматичного заміщення, відновлення замісників, алкілування замісників і окислення замісників. Реагенти і умови реакцій для таких процедур добре відомі в хімічній науці. Конкретні приклади реакцій ароматичного заміщення включають введення нітрогрупи за допомогою концентрованої азотної кислоти, введення ацильної групи за допомогою, наприклад, ацилгалогеніду та кислоти Льюїса (такої, як хлорид алюмінію) в умовах реакції Фридель-Крафтса; введення алкільної групи за допомогою алкілгалогеніду та кислоти Льюїса (такої, як хлорид алюмінію) в умовах реакції Фридель-Крафтса; та введення галогену. Конкретні приклади модифікацій включають відновлення нітрогрупи до аміногрупи за допомогою, наприклад, каталітичної гідрогенізації з нікелевим каталізатором або обробки залізом в присутності соляної кислоти при нагріванні; окислення алкілію до алкілсульфінілу або алкілсульфонілу. Окремі приклади реакцій заміщення і модифікації перед або відразу після процесів, описаних вище, ілюструються, але не обмежуються наведеними далі прикладами, в яких змінні групи визначені як в формулі (A), якщо не стверджується інше.

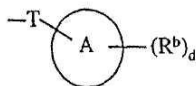
1) Модифікація R^a .

а) Для $R^a = \text{Ar}$ (фенілу або тієнілу): сполуки формули (XI):

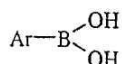


(XI)

де E являє собою захищену у вигляді складного ефіру кар-боксі групу і M є H, групу, що захищає азот, або групу:



і $R^a \in \text{Br}$, зв'язують з сполуками формули (XII):



(XII)

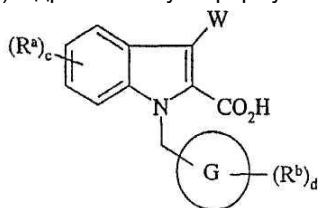
для одержання сполук формули (XI), де $R^a = \text{Ar}$. Слід розуміти, що аналогічна процедура може застосовуватись для одержання сполук формули (I), в яких R^1 є необов'язково заміщеним фенілом або необов'язково заміщеним 5 або 6-членним гетероарильним кільцем. Підході умови реакції наведені нижче.

Сполуки формули (XI), де $R^a = \text{Br}$, і (XII) піддають сумісній взаємодії в присутності каталізатора перехідного металу (наприклад, тетракіс(трифенілфосфін)паладію(O)), інертного розчинника (такого, як толуол) і спирту (такого, як етанол), з водною основою (такою, як карбонат калію), більш прийнятно в інертній атмосфері, при температурі 60-100°C, більш прийнятно 75-85°C, протягом 14-20 годин, більш прийнятно 15-17 годин.

б) Для $R^a = \text{NH}_2$; сполуки формули (XI), в яких $R^a = \text{NO}_2$, відновлюють у стандартних умовах з утворенням сполуки формули (XI), в якій $R^a = \text{NH}_2$. Підході умови реакції наводяться нижче.

Сполуки формули (XI), в яких $R^a = \text{NH}_2$, піддають взаємодії з відновним агентом (таким, як борпдрид) і дигідратом дихло-риду олова в спирті (такому, як етанол) при температурі 30-80°C, більш прийнятно при 50-70°C, протягом 2-10 годин, більш прийнятно 4-6 годин.

2) Гідроліз сполуки формули (VI), як визначено вище, з утворенням сполуки формули (XIII):



(XIII)

Підході умови реакції наведено нижче.

i) Загальний випадок, коли X^a являє собою захищену у вигляді складного ефіру карбокси групу - в інертному розчиннику (такому, як тетрагідрофуран) і спирті (такому, як метанол), в присутності основи (наприклад, гідроксиду натрію), при температурі в діапазоні 10-50°C, більш прийнятно 20-30°C, протягом 1-25 годин, більш прийнятно 15-20 годин, з подальшим доданням води і кислоти (такої, як оцтова кислота).

ii) Особливо у випадку, коли X^a являє собою $-\text{CO}_2\text{Me}-$ з сіллю (такою, як йодистий літій), в органічній основі (такій, як піридин), при температурі в діапазоні 100-125°C, особливо 115-120°C, протягом 3-10 годин, більш прийнятно 5-7 годин, з подальшим доданням водного розчину кислоти (наприклад, 2M соляної кислоти).

3) Модифікація W.

а) При $W = \text{Br}$: сполуки формули (XI), в яких $W = \text{галоген}$, можуть бути бромовані в стандартних умовах з утворенням сполуки формули (XI), в якій $W = \text{Br}$. Підході умови реакції наведені нижче.

Сполуки формули (XI), в яких $W = \text{бром}$, можуть бути одержані шляхом взаємодії сполуки формули (XI), в якій $\text{ЭД} = \text{галоген}$, в інертному розчиннику (такому, як N,N-диметилформамід) з бромом протягом 5-55 хвилин, особливо 25-35 хвилин, при 10-30°C, більш прийнятно 20-25°C.

Деталі синтезу бензиліндольних сполук наведені в патентах №№ US 005389650A, US 005290798A, EP 0535926A1, EP 0535923A1, US 005190968A, EP 0535924A1, EP 0419049A1, US 5308850, EP 0535925A1, WO 93/16069, WO 93/25546, US 005273980A і US 5272145, WO/93/20078, EP 0186367, EP 0275667, US 4965369A (заявка на стадії розгляду), WO 94/14434, EP 0480659 A2 і WO 96/03377A.

Слід також розуміти, що в деяких зазначених тут реакціях може бути необхідність/бажаність захисту чутливих груп сполук. Випадки, коли захист необхідний або бажаний і підхожі способи захисту відомі для фахівців. Так, якщо реагенти включають такі групи, як аміно, карбокси або гідрокси, може бути бажаним захистити цю групу в деяких з зазначених тут реакцій.

Підхожою захисною групою для аміно або алкіламіногрупи є, наприклад, ацильна група, наприклад, алканоїльна група, така, як ацетильна, алкоксикарбонільна група, наприклад, метоксикарбонільна, етоксикарбонільна або третбутоксикарбонільна група, арилметоксикарбонільна група, наприклад, бензилоксикарбонільна, або ароїльна група, наприклад, бензоїльна. Умови зняття захисту для зазначених вище захисних груп необхідним чином змінюються залежно від вибору захисної групи.

Так, наприклад, ацильну групу, таку, як алканоїльна або алкоксикарбонільна група, або ароїльну групу можна вилучити, наприклад, гідролізом за допомогою підхожої основи, такої, як гідроксид лужного металу, наприклад, гідроксид літію або натрію. В іншому варіанті ацильна група, така, як третбутоксикарбонільна група, може бути вилучена, наприклад, обробкою підхожою кислотою, такою, як соляна, сірчана або фосфорна кислота, або фтороцтовою кислотою, а арилметоксикарбонільна група, така, як бензоілоксикарбонільна група, може бути вилучена, наприклад, гідрогенізацією над каталізатором, такому, як паладій на вугіллі, або обробкою кислотою Льюїса, наприклад, трис(трифторацетатом) бору. Підхожа захисна група для первинної аміногрупи, наприклад, фталоїльна група, може бути вилучена обробкою алкіламіном, наприклад, диметиламінопропіламіном, або підразином.

Підхожою захисною групою для гідроксигрупи є, наприклад, ацильна група, наприклад, алканоїльна група, така, як ацетильна, ароїльна група, наприклад, бензоїльна, або арилметильна група, наприклад, бензильна. Умови зняття захисту для зазначених вище захисних груп необхідним чином змінюються залежно від вибору захисної групи. Так, наприклад, ацильну групу, таку, як алканоїльна або ароїльна група, можна вилучити, наприклад, гідролізом за допомогою підхожої основи, такої, як гідроксид лужного металу, наприклад, гідроксид літію або натрію. В іншому варіанті арилметильна група, така, як бензильна група, може бути вилучена, наприклад, гідрогенізацією над каталізатором, такому, як паладій на вугіллі.

Підхожою захисною групою для карбоксигрупи є, наприклад, етерифікувальна група, наприклад, метильна або етильна група, яку може бути вилучено, наприклад, гідролізом за допомогою основи, такої, як гідроксид натрію, або, наприклад, трет-бутильна група, яку може бути вилучено, наприклад, обробкою кислотою, наприклад, органічною кислотою, такою, як трифтороцтова кислота, або, наприклад, бензильна група, що її може бути вилучено, наприклад, гідрогенізацією над каталізатором, такому, як паладій на вугіллі.

Захисні групи можуть бути вилучені на будь-якій зручній стадії синтезу за допомогою узвичаєних методів, добре відомих в хімічній науці.

Коли необхідна фармацевтично прийнятна сіль сполуки формули (A), формули (B) або формули (I), її можна одержати, наприклад, за допомогою реакції зазначеної сполуки з підхожою кислотою (що дає фізіологічно прийнятний аніон) або з підхожою основою (що дає фізіологічно прийнятний катіон) або у будь-який інший традиційний спосіб.

Коли необхідна оптично активна форма сполуки формули (I), вона може бути одержана, наприклад, проведенням однієї з зазначених вище процедур з використанням оптичних активного вихідного матеріалу, або шляхом поділу рацемічної форми зазначеної сполуки за допомогою традиційного методу.

Згідно з іншим варіантом даного винаходу, пропонується спосіб антагонізму опосередкованої MCP-1 дії у теплокровної тварини, такої, як людина, яка потребує такого лікування, що включає введення зазначеній тварині ефективної кількості сполуки формули (A), формули (B) або формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі чи гідролізованого *in vivo* складного ефіру.

Відповідно до іншого варіанту винаходу, пропонується спосіб лікування захворювань або патологічних станів, які опосередковуються MCP-1, що включає введення теплокровній тварині ефективної кількості сполуки формули (A), формули (B) або формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі чи гідролізованого *in vivo* складного ефіру. Згідно з іншим варіантом винаходу, пропонується застосування сполуки формули (I), (A) або (B) для одержання ліків для застосування при лікуванні захворювання або патологічного стану, що опосередковується MCP-1. Такі захворювання можуть включати, наприклад, будь-яке з названих тут раніше. Відповідно до іншого варіанту винаходу, пропонується сполука формули (A) або (B) або її фармацевтично прийнятна сіль чи складний ефір, що гідролізується *in vivo*, для застосування в способі терапевтичного лікування організму людини або тварини. Згідно з іншим варіантом винаходу, пропонується спосіб інгібування зв'язування MCP-1 з його рецептором у теплокровної тварини, яка потребує цього, що включає введення зазначеній теплокровній тварині ефективної кількості сполуки формули (A), формули (B) чи формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, чи гідролізованого *in vivo* складного ефіру. Відповідно до іншого варіанту винаходу, пропонується застосування сполуки формули (I), (A) або (B) для одержання лікарського препарату для застосування при інгібуванні зв'язування MCP-1 з його рецептором.

Для застосування сполуки формули (A), формули (B) або формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі або складного ефіру, що гідролізується *in vivo*, для терапевтичного лікування ссавців, включаючи людей, особливо для лікування запалення, її зазвичай вводять до складу лікарської форми згідно зі стандартною фармацевтичною практикою у вигляді фармацевтичної композиції. В зв'язку з цим в іншому варіанті даного винаходу пропонується фармацевтична композиція, яка включає сполуку формули (A) або її фармацевтично прийнятну сіль, чи гідролізовану *in vivo* складний ефір і фармацевтично прийнятний розріджувач або носій. В іншому варіанті даний винахід пропонує фармацевтичну композицію, що включає сполуку формули (B) або її фармацевтично прийнятну сіль і фармацевтично прийнятний розріджувач чи носій.

Композиції винаходу можуть бути у формі, підхожій для перорального застосування (наприклад, у вигляді

таблеток, лепішок, твердих або м'яких капсул, водних або олійних суспензій, емульсій, дисперсних порошків або гранул, сиропів чи еліксирів), для місцевого застосування (наприклад, у вигляді кремів, мазей, гелів або водних чи олійних розчинів або суспензій), для введення шляхом інгаляції (наприклад, у вигляді тонко здрібненого порошку або рідкого аерозолі), для введення шляхом вдихання (наприклад, у вигляді тонко здрібненого порошку) або для парентерального введення (наприклад, у вигляді стерильного водного або олійного розчину внутрішньовенного, підшкірного, внутрішньом'язового або внутрішньом'язового введення або супозиторію для ректального введення).

Композиції винаходу можуть бути одержані за допомогою традиційних способів з використанням традиційних наповнювачів, добре відомих з рівня техніки. Так, композиції, призначені для перорального застосування, можуть містити, наприклад, один чи більше забарвлюючих, підсолоджувальних, ароматизуючих і/або консервувальних агентів.

Підходи фармацевтично прийнятні наповнювачі для складу таблеток включають, наприклад, інертні розріджувачі, такі, як лактоза, карбонат натрію, фосфат кальцію або карбонат кальцію, гранулюючі і роздрібнювальні агенти, такі, як кукурудзяний крохмаль або альгінова кислота; зв'язувальні агенти, такі, як крохмаль; змашувальні агенти, такі, як стеарат магнію, стеаринова кислота або тальк; агенти, що консервують, такі, як етил- або пропіл-п-гідроксибензоат, і антиоксиданти, такі, як аскорбінова кислота. Склади таблеток можуть бути не покриті або покриті або для модифікації їх роздрібнення і подальшої абсорбції активного інгредієнту в шлунково-кишковому тракті, або для покращення їх стабільності і/або зовнішнього вигляду, застосовуючи в будь-якому випадку традиційні агенти, що покривають, та способи, добре відомі для рівня техніки.

Суміші для перорального застосування можуть бути у формі твердих желатинових капсул, в яких активний інгредієнт змішаний з інертним твердим наповнювачем, наприклад, карбонатом кальцію, фосфатом кальцію або каоліном, або у формі м'яких желатинових капсул, в яких активний інгредієнт змішаний з водою чи маслом, таким, як арахісова олія, рідкий парафін чи оливкова олія.

Водні суспензії звичайно містять активний інгредієнт у формі тонкого порошку разом з одним чи більше суспендувальних агентів, таких, як карбоксиметилцелюлоза натрію, метилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, альгінат натрію, полівінілпіролідон, трагакантова камедь та аравійська камедь; диспергувальних або зволожуючих агентів, таких, як лецитин або продукти конденсації епоксиду з жирними кислотами (наприклад, стеарат поліоксетилену) або продукти конденсації окису етилену з довголанцюжковими аліфатичними спиртами, наприклад, геп-тадекаетиленоксидетанол, або продукти конденсації окису етилену з неповними складними ефірами багатоатомних спиртів, одержаних з жирних кислот і гекситолу, такі, як моноолеат поліоксетиленсорбітолу, або продукти конденсації окису етилену з довголанцюжковими аліфатичними спиртами, наприклад, гептадекаетиленоксидетанол, або продукти конденсації окису етилену з неповними складними ефірами багатоатомних спиртів, одержаних з жирних кислот і гекситолу, такі, як моноолеат поліоксетиленсорбітолу, або продукти конденсації окису етилену з неповними складними ефірами багатоатомних спиртів, одержаних з жирних кислот і ангідридів гекситолу, наприклад, моноолеат поліетиленсорбітану. Водні суспензії можуть також містити один чи більше консервантів (таких, як етил- або пропіл-п-гідроксибензоат), антиоксидантів (таких, як аскорбінова кислота), забарвлюючих агентів, віддушок і/або підсолоджувачів (таких, як сахароза, сахарин або аспартам).

Олійні суспензії можуть бути складені суспендуванням активного інгредієнта в рослинній олії (такій, як арахісова олія, оливкова олія, кунжутна олія або кокосова олія) або в мінеральному маслі (такому, як рідкий парафін). Олійні суспензії можуть також містити роздрібнювальний агент, такий, як бджолиний віск, твердий парафін або цетиловий спирт. Для надання пероральному препарату приємного смаку можуть додаватися підсолоджувачі, такі, як вказані вище, і віддушки. Такі композиції можуть бути консервовані доданням антиоксиданту, такого, як аскорбінова кислота.

Сипкі порошки і гранули, підходи для одержання водної суспензії шляхом додання води, звичайно містять активний інгредієнт разом з диспергувальним або зволожуючим агентом, суспендувальним агентом і одним чи більше консервантами. Підходи диспергувальні або зволожуючі агенти та суспендувальні агенти подані прикладами, які вже згадувалися вище. Могуть також бути наявними додаткові наповнювачі, такі, як підсолоджувачі, віддушки і забавлюючі агенти.

Фармацевтичні композиції винаходу можуть також перебувати у формі емульсій масло у воді. Масляною фазою може служити рослинна олія, така, як оливкова олія або арахісова олія, або мінеральне масло, таке, як, наприклад, рідкий парафін чи суміш будь-яких з них. Підходящими емульгувальними агентами можуть бути, наприклад, природні смоли, такі, як аравійська камедь або трагакантна камедь, природні фосфатиди, такі, як соєвий лецитин, складні ефіри або неповні складні ефіри, одержані з жирних кислот і ангідридів гекситолу (наприклад, моно-олеат сорбітану), і продукти конденсації зазначених неповних складних ефірів з окисом етилену, такі, як моноолеат поліок-сетиленсорбітану. Емульсії можуть також містити підсолоджувачі, віддушки і консервуючі агенти.

Сиропа і еліксири можуть складатися з застосуванням підсолоджувачів, таких як гліцерин, пропіленгліколь, сорбітол, аспартам або сахароза, і можуть також містити зм'якшувальний, консервуючий агент, віддушку і/або забарвлюючий агент.

Фармацевтичні композиції можуть також перебувати у формі стерильної водної або олійної суспензії для ін'єкцій, яка може складатися згідно з відомими процедурами з використанням одного чи більше підходящих диспергувальних або зволожуючих агентів і суспендувальних агентів, що згадувалися вище. Стерильним препаратом для ін'єкцій може також бути стерильний розчин або суспензія для ін'єкцій в нетоксичному, підходящому для парентерального введення розріджувачі або розчиннику, наприклад, в 1,3-бутандіолі.

Супозиторні склади можуть бути одержані змішуванням активного інгредієнта з підходящим не подразнюючим наповнювачем, твердим при звичайній температурі і рідким при ректальній температурі, і який, таким чином, повинен плавитися в прямій кишці з виділенням ліків. Підходи наповнювачі включають, наприклад, масло какао і поліетиленгліколи.

Склади для місцевого застосування, такі як креми, мазі, гелі та водні або масляні розчини або суспензії, звичайно можуть бути одержані шляхом змішування активного інгредієнта з узвичаєним, прийнятним для місцевого введення наповнювачем або розріджувачем з застосуванням традиційної процедури, добре відомої з рівня техніки.

Композиції для введення за допомогою вдуння можуть бути у формі тонко здрібненого порошку, що містить частинки з середнім діаметром, наприклад, 30мкм або значно менше, причому сам по собі порошок включає або тільки активний інгредієнт, або активний інгредієнт, розведений одним або більше фізіологічно прийнятними носіями, такими, як лактоза. Далі, порошок для вдуння звичайно приміщують в капсулу, що містить, наприклад, від 1 до 50мг активного інгредієнта для застосування за допомогою турбоінгальаторного пристрою, такого, як той, що використовується для вдуння відомого агента хромоглікату натрію.

Композиції для введення шляхом інгаляції можуть бути у формі звичайного стисненого аерозолі, пристосованого для вивільнення активного інгредієнта або у вигляді аерозолі, що містить тонко здрібнену тверду речовину, або рідкі крапельки. Можуть застосовуватися традиційні аерозольні розприскувачі, такі як леткі фторовані вуглеводні або вуглеводні, і аерозольні пристрої, традиційно пристосовані для вивільнення дозованої кількості активного інгредієнта.

Додаткова інформація щодо складання препаратів докладно наводиться в главі 25.2 тому 5 Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

Кількість активного інгредієнта, що об'єднують з одним чи більше наповнювачем, для одержання одиниці лікарської форми, необхідно варіювати залежно від суб'єкту лікування і конкретного шляху введення. Наприклад, суміш, призначена для перорального введення людині, повинна звичайно містити, наприклад, від 0,5мг до 2г активного агента, в складі з підходящою і узвичаєною кількістю наповнювачів, які можуть складати від приблизно 5 до приблизно 98 відсотків за вагою від ваги сумарної композиції. Одиниця лікарських форм повинна звичайно містити від приблизно 1мг до приблизно 500мг активного інгредієнта. Додаткова інформація щодо шляхів введення і дозування наводиться в главі 25.3 тому 5 Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

Розмір і доза сполуки формули I для терапевтичних або профілактичних цілей природно повинні змінюватись згідно з природою і тяжкістю станів, віком і статтю тварини або хворої людини і способом введення, відповідно до добре відомих принципів медицини. Як вказувалося вище, сполуки формули I придатні для лікування захворювань або патологічних станів, які повністю або частково зумовлені ефектами фарнезилювання у щурів.

При застосуванні сполуки формули I для терапевтичних або профілактичних цілей, її звичайно слід вводити таким чином, щоб одержувана добова доза знаходилась в діапазоні, наприклад, від 0,5мг до 75мг на кг ваги тіла, при необхідності поділена на кілька прийомів. В цілому, при використанні парентерального способу введення слід вводити більш низькі дози. Так, наприклад, для внутрішньовенного введення звичайно слід застосовувати дози в діапазоні, наприклад, від 0,5мг до 30мг на кг ваги тіла. Подібним чином при введенні шляхом інгаляції слід використовувати дозу в діапазоні, наприклад, від 0,5мг до 25мг на кг ваги тіла. Більш прийнятним є, однак, пероральне введення.

Подане нижче ілюструє, але не обмежує характерні фармацевтичні лікарські форми винаходу, як тут вказано, (при цьому активний інгредієнт позначено як "сполука X") для терапевтичного або профілактичного застосування у людини:

(a)

Таблетка I	мг на таблетку
Сполука X.	100
Лактоза Ph. Eur	182,75
Кроскармелоза натрію	12,0
Паста з маїсового крохмалю (5% ваг/об паста)	2,25
Стеарат магнію	3,0

(b)

Таблетка II	мг на таблетку
Сполука X.	50
Лактоза Ph. Eur	223,75
Кроскармелоза натрію	6,0
Маїсовий крохмаль	15,0
Полівінілпіролідон (5% ваг/об паста)	2,25
Стеарат магнію	3,0

(c)

Таблетка III	мг на таблетку
Сполука X.	1,0
Лактоза Ph. Eur	93,25
Кроскармелоза натрію	4,0
Паста з маїсового крохмалю (5% ваг/об паста)	0,75
Стеарат магнію	1,0

(d)

Капсула	мг на капсулу
Сполука Х.	10
Лактоза Ph. Eur	488,5
Магній	1,5

(e)

Ін'єкція І	(50мг/мл)
Сполука Х.	5,0% ваг/об
1М Розчин гідроксиду натрію	15,0% об/об
0,1М Соляна кислота	для доведення рН до 7,6
Поліетиленгліколь 400	4,5% ваг/об
Вода для ін'єкцій	До 100%

(f)

Ін'єкція ІІ	(10мг/мл)
Сполука Х.	1,0% ваг/об
Фосфат натрію ВР	3,6% ваг/об
0,1М розчин гідроксиду натрію	15% об/об
Вода для ін'єкцій	До 100%

(g)

Ін'єкція ІІІ	(1мг/мл, забуферено до рН6)
Сполука Х.	0,1% ваг/об
Фосфат натрію ВР	2,26% ваг/об
Лимонна кислота	0,38% ваг/об
Поліетиленгліколь 400	3,5% ваг/об
Вода для ін'єкцій	До 100%

(h)

Аерозоль І	мг/мл
Сполука Х	10,0
Триолеат сорбітану	13,5
Трихлорфторметан	910,0
Дихлордифторметан	490,0

(i)

Аерозоль ІІ	мг/мл
Сполука Х	0,2
Триолеат сорбітану	0,27
Трихлорфторметан	70,0
Дихлордифторметан	280,0
Дихлортетрафторетан	1094,0

(j)

Аерозоль ІІІ	мг/мл
Сполука Х	2,5
Триолеат сорбітану	3,38
Трихлорфторметан	67,5
Дихлордифторметан	1086,0
Дихлортетрафторетан	191,6

(к)

Аерозоль ІV	мг/мл
Сполука Х	2,5
Лецитин сої	2,7
Трихлорфторметан	67,5
Дихлордифторметан	1086,0
Дихлортетрафторетан	191,6

(l)

Мазь	мл
Сполука Х	40мг
Етанол	300мкл
Вода	300мкл
1-Додецилазациклопентан-2-він	50мкл
Пропіленгліколь	до 1мл

Примітка

Зазначені вище складки можуть бути одержані у традиційні способи, добре відомі в фармацевтиці. Таблетки (а)-(с) можуть покриватися оболонкою для розсисання в кишечнику, яка наноситься узвичасними способами, наприклад, пропонується покриття з фталату ацетату целюлози. Аерозольні складки (h)-(к) можуть використовуватись в поєднанні зі стандартними контролюючими дозування аерозольними дозаторами, і суспендувальні агенти триолеат сорбітану та лецитин сої можуть бути замінені на інший суспендувальний агент, такий як моноолеат сорбітану, пів-тораолеатний сорбітан, полісорбат 80, олеат полігліцеролу або олеїнова кислота.

Біологічне тестування

Для ілюстрації даного винаходу служать подані далі методи біологічного тестування, дані і приклади.

Скорочення

ATCC	Американська колекція типів культур, Rockville, США
BCA	Біцинхронінова кислота, (що використовується з сульфатом міді для визначення білка)
DMEM	Середовище Ігла, модифіковане за Дульбеко
EGTA	Етиленбіс(оксіетиленнітрило)-тетраоцтова кислота
FCS	Сироватка плодів телят
HBSS	Збалансований сольовий розчин Хенка
hMCP-1	Хемоатрактантний білок-1 моноцитів людини
PBS	Забуферений фосфатом сольовий розчин
PCR	Полімеразна ланцюгова реакція

AMPLITAQ™, наявний в фірмі Perkin-Elmer Cetus, застосовують в якості джерела термостабільної ДНК-полімерази.

Буфером для зв'язування є 50мМ HEPES, 1мМ CaCl₂, 5мМ MgCl₂, 0,5% сироватка плодів телят, з доведенням рН до 7,2 за допомогою 1М NaOH.

Набір замісних амінокислот (100 X концентрат) включає:

L-аланін, 890мг/л; L-аспарагін, 1320мг/л; L-аспарагінова кислота, 1330мг/л; L-глутамінова кислота, 1470мг/л; гліцин, 750мг/л; L-пролін, 1150мг/л та L-серин, 1050мг/л.

Домішка гіпоксантину і тимідину (50 x концентрат) містить: гіпоксантин, 680мг/л і тимідин, 194мг/л.

Пеніцилін-стрептоміцин включає: пеніцилін G (натрієва сіль), 5000 одиниць/мл; стрептоміцину сульфат, 5000мкг/мл).

Лінія клітин THP-1 моноцитів людини доступна в ATCC, номер реєстрації ATCC TIB-202.

Збалансований сольовий розчин Хенка (HBSS) одержували з Gibco; дивись Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1949, 71, 196.

Синтетичне культуральне середовище для клітин RPMI 1640 одержували з Gibco; вона містить неорганічні солі [Ca(NO₃)₂·4H₂O 100мг/л; KCl 400мг/л; MgSO₄·7H₂O 100мг/л; NaCl 6000мг/л; NaHCO₃ 2000мг/л і Na₂HPO₄ (безводн.) 800мг/л], D-глюкозу 2000мг/л, відновлений глутатіон 1мг/л, амінокислоти і вітаміни.

FURA-2/AM являє собою

пентаацетометиллової ефір 1-[2-(5-карбоксіоксазол-2-іл)-6-амінобензофуран-5-окси]-2-(2'-аміно-5'-метилфенокси)етан-N,N,N',N'-тетраоцтової кислоти і його одержували від Molecular Probes, Eugene, Орегон, США.

Загальні методи молекулярної біології можуть бути почерпнуті з будь-яких методів, описаних в "Molecular Cloning - A Laboratory Manual" Second Edition, Sambrook, Fritsch and Maniatis (Cold Spring Harbor Laboratory, 1989).

Біологічні тести для антагоністів hMCP-1

а) Тест на зв'язування рецептором hMCP-1

i) Клонування і експресія рецептора hMCP-1 Рецептор B hMCP-1 (CCR2B) клонували за допомогою PCR з РНК клітин THP-1, використовуючи підхожі олігонуклеотидні праймери по опублікованим послідовностям рецептора MCP-1 (Charo et al., 1994, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91, 2752). Одержані продукти PCR клонували у вектор PCR-II™ (InVitrogen, Сан Дієго, CA.). Вільну від помилок кДНК CCR2B субклонували у вигляді Hind III-Not I фрагменту в еукаріотичний експресійний вектор pCDNA3 (InVitrogen) для одержання, відповідно, pCDNA3/CC-CR2A і pCDNA3/CCR2B.

Лінеаризовану ДНК pCDNA3/CCR2B трансфекували в клітини CHO-K1 за допомогою преципітації фосфатом кальцію (Wigler et al., 1979, Cell, 16, 111). Трансфеговані клітини піддавали селекції додаванням сульфату генетицину (G418, Gibco BRL) в концентрації 1 мг/мл через 24 години після трансфекції клітин. Одержання РНК і Нозерн блотинг проводили як описане раніше (Needham et al., 1995, Prot. Express. Purific, 6, 134). Клон 7 клітин CHO-K1 (CHO-CCR2B) ідентифікували за найбільшою експресією рецептора B MCP-1.

ii) Одержання фрагментів мембран

Клітини CHO-CCR2B вирощували в середовищі DMEM з додаванням 10% сироватки плодів телят, 2мМ глутаміну, 1-кратного розчину замісних амінокислот, 1-кратного розчину добавки гіпоксантину і тимідину та пеніцилін-стрептоміцину (при концентрації стрептоміцину 50мкг/мл, Gibco BRL). Фрагменти мембран одержували за допомогою методів лізису клітин/диференційного центрифугування, як описано раніше.

(Siciliano et al., 1990, J. Biol. Chem., 265, 19658). Концентрацію білка визначали методом тестування білка ВСА (Pierce, Rockford, Іллінойс) згідно з інструкціями виробника.

iii) Тестування

¹²⁵I-MCP-1 одержували за допомогою кон'югації за Bolton і Hunter (Bolton et al., 1973, Biochem. J., 133, 529; Amersham International Pic]. Тестування рівноважного зв'язування проводили з застосуванням методу Ernst et al., 1994, J. Immunol., 152, 3541. Коротко кількість, що варіює, ¹²⁵I-міченого MCP-1 додавали до 10мг очищених мембран клітин (CHO-CCR2B) в 100мл буферу для зв'язування. Через 1 годину інкубації при кімнатній температурі реакційну суміш зв'язування фільтрували і промивали 5 разів на промивальному планшеті (Packard Harvester Filtermate™ 196). В кожну лунку додавали сцинтиляційну рідину (20мкл, Microscmt™-20, високоефективна рідка сцинтиляційна суміш для лічби у водних зразках) і планшет накривали плоскою плівкою і вимірювали радіоактивність (Packard Top Count™). Дослідження з неміченим конкурентом проводили як вказано вище з використанням 100пМ ¹²⁵I-міченого MCP-1 в присутності концентрацій, що варіюють, неміченого MCP-1. Неспецифічне зв'язування визначали при внесенні до реакції 200-кратного молярного надлишку неміченого MCP-1.

Дослідження зв'язування ліганду з фрагментами мембран, одержаними з клітин CHO-CCR2B, показали, що CHO-CCR2B присутній в концентрації 0,2пмоль/мг мембранного білка і зв'язує MCP-1 вибірково і з високою спорідненістю (1020=110пМ, K_d=120пМ). Зв'язування з цими мембранами було повністю оборотним і досягало рівноваги через 45 хвилин при кімнатній температурі і між зв'язуванням MCP-1 та концентрацією мембран клітин CHO-CCR2B є лінійна залежність при концентраціях MCP-1 між 100пМ і 500пМ.

Тестовані сполуки, розчинені в ДМСО (5мкл), тестували за конкуренцією з 100пМ міченого MCP-1 в діапазоні концентрацій (0,1-200мкМ) з двома паралельними, використовуючи вісім точок для кривої доза-ефект і розраховували концентрації 1C₅₀.

b) Опосередковування MCP-1 приток кальцію в клітини THP-1

Клітини лінії THP-1 моноцитів людини вирощували в синтетичному культуральному середовищі для клітин RPMI 1640 з доданням 10% сироватки плодів телят, 2мМ глутаміну і пеніциліну-стрептоміцину (при концентрації стрептоміцину 50мкг/мл, Gibco BRL). Клітини THP-1 промивали в HBSS (що не містить Ca²⁺ Mg²⁺) + 1мг/мл БСА (бичачого сироваткового альбуміну) і ресуспендували в тому ж буфері при щільності клітин 3x10⁶/мл. Клітини потім насичували 1мМ FURA-2/AM протягом 30хв при 37°C, промивали двічі HBSS і ресуспендували при щільності клітин 1x10⁶/мл. Суспензію клітин THP-1 (0,9 мл) додавали в 5мл кювету одноразового застосування, що містить магнітну розмішувальну паличку і 2,1мл заздалегідь нагрітого (37°C) HBSS, що містить 1мг/мл БСА, 1мМ МдCl₂ і 2мМ СаCl₂. Кювету приміщували у флуоресцентний спектрофотометр (Perkin Elmer, Norwalk, CT) і проінкубували 4хв при 37°C при перемішуванні. Флуоресценцію записували протягом 70 ек і через 10сек клітини піддавали стимуляції доданням в кювету hMCP-1.

[Ca²⁺]_i (концентрація внутрішньоклітинного кальцію) вимірювали за допомогою поперемінного збудження при 340нм і 380нм та подальшого вимірювання інтенсивності флуоресцентної емісії при 510нм. Розраховували співвідношення між інтенсивностями випромінюваного флуоресцентного світла, викликаного збудженням при 340нм і 380нм, і (R), та використовували цю величину для виявлення і оцінки цитоплазматичного [Ca²⁺]_i згідно з рівнянням:

$$[Ca^{2+}]_i = K_d \frac{(R - R_{min})}{(R_{max} - R)} (Sf2 / Sb2)$$

де K_d для комплексу FURA-2 з Ca²⁺ при 37°C прийнято за 224нМ. R_{max} являє собою максимальне відношення флуоресценції, визначене після додання 10мМ іономіцину, R_{min} являє собою мінімальне відношення, визначене шляхом подальшого додання розчину вільного від Ca²⁺, що містить 5мМ EGTA, і Sf2/Sb2 являє собою відношення величин флуоресценції при збудженні при 380нм, змріаних при R_{min} і R_{max}, відповідно.

Стимуляція клітин THP-1 за допомогою hMPC-1 викликала швидке специфічне і залежне від дози тимчасове зростання [Ca²⁺]_i. Крива доза-відповідь виявили приблизну величину EC₅₀ 2нМ. Випробовувані сполуки, розчинені в ДМСО (10мкл), тестували на їх здатність гальмувати вивільнення кальцію при їх доданні до клітинної суспензії за 10сек до додання ліганду шляхом вимірювання зниження тимчасового зростання [Ca²⁺]_i. Тестовані сполуки також перевіряли на відсутність агоністичної активності шляхом їх додання замість hMPC-1.

c) Тест на опосередкований hMPC-1 хемотаксис

Тест на хемотаксис *in vitro* проводили з використанням або лінії клітин THP-1 моноцитів людини, або змішаних моноцитів периферійної крові, одержаних з свіжої крові людини і очищених осадженням еритроцитів з подальшим центрифугуванням в градієнті щільності через 9,6% (ваг/об) метризоат натрію і 5,6% (ваг/об) полісахарид з щільністю 1,077г/мл (Lymphorper™ Nycomed). Рух клітин через полікарбонатні мембрани визначали шляхом підрахунку клітин, що проходять через мембрани, або прямо за допомогою Coulter лічильника, або у непрямий спосіб з використанням колориметричного тесту на життєздатність з вимірювання розкладу солі тетразолію мітохондріальним дихальним ланцюгом (Scudiero D. A. et al. 1988, Cancer Res., 48, 4827-4833).

Хемоатрактанти вносили в 96-лунковий планшет для мікро-титрування, що служив нижньою частиною камери для хемотаксису, забезпеченої вільною від PVP полікарбонатною адгезивною фільтрувальною мембраною відповідного розміру з розміром пор 5мкм (NeuroProbe MB series. Cabin John, MD 20818, США) згідно з інструкціями виробника. Хемоатрактант розводили відповідним чином в синтетичному культуральному середовищі для клітин RPMI 1640 (Gibco) з доданням 2мМ глутаміну і 0,5% БСА. Кожне розведення дегазували під вакуумом протягом 30хв і приміщували (400мкл) в нижні комірки камери, а THP-1 клітини (5x10⁵ в 100мкл RPMI 1640+0,5% БСА) інкубували в кожному осередку верхньої камери. Для гальмування хемотаксису хемоатрактант в постійній субмаксимальній концентрації, визначеній заздалегідь для кожного

хемокіну, вносили в нижню комірку разом з тестованими сполуками, розчиненими в ДМСО (кінцева концентрація ДМСО <0,05%об/об), взятими в різних концентраціях. Камеру інкубували протягом 2 годин при 37°C в атмосфері 5% CO₂. Середовище з верхніх комірок вилучали і ці осередки потім відмивали 200мкл фізіологічного сольового розчину перед відкриттям камери, витиранням досуха поверхні мембрани і центрифугуванням 96-лункового планшета при 600g протягом 5хв для збору клітин. Супернатант (150 мкл) відсасали і в комірки додавали по 10мкл реагенту проліферації клітин, WST-1, {дисульфат 4-[3-(4-йодфеніл)-2-(4-нітрофеніл)-2H-5-тетразол]-1,3-бензолу}, разом з реагентом сполучення електронів (Boehringer Mannheim, кат. №1644807). Планшет інкубували при 37°C протягом 3 годин і зчитували поглинальну здатність розчинного формазанового продукту на планшет рідері для мікротитрування при 450нм. Дані вносили в таблицю, вносили поправку на випадкову міграцію за відсутності хемоатрактанту і обчислювали середні величини поглинання, середню стандартну помилку і показники значущості. Максимальна величина індукованої mMCP-1 залежної від концентрації міграції клітин з характерною двофазною відповіддю становила 0,5-1,0нМ.

Тестовані сполуки даного винаходу в цілому мали величини IC₅₀ менше 50мкМ в описаному тут тесті зв'язування hMCP-1 рецептором. Наприклад, сполука прикладу 3.23 мала IC₅₀ 7,38мкМ.

Винахід далі ілюструється, але не обмежується такими прикладами.

Загальні процедури

N,N-диметилформамід (ДМФ) сушили над молекулярними ситами 4 Å. Безводний тетрагідрофуран (ТГФ) одержували в посудинах від Aldrich SURECEAL™. Інші наявні в продажу реагенти і розчинники використовували без додаткової очистки, якщо це спеціально не застережено. Екстракти в органічних розчинниках сушили над безводним MgSO₄. ¹H, ¹³C та ¹⁹F спектри ЯМР записували на апаратах Bruker WM200, WM250, WM300 або WM400, використовуючи в якості внутрішнього стандарту відповідно Me₂SO-d₆ з Me₄Si або CCl₃F, якщо це спеціально не застережено. Хімічні зсуви наведені в 8 (м.ч.) і множини піків позначаються так: с - синглет; д - дублет; дд - подвійний дублет; т - триплет; дт - дублет триплетів; кв - кватет; м - мультиплет; шир - широкий. Мас-спектри записували на почетвереному VG 12-12, VG 70-250 SE, VG ZAB 2-SE або VG, модифікованому AEI/Kratos MS 9, спектрометрах. Для ТШХ аналізу використовували заздалегідь покриті пластини для ТШХ Merck (силікагель 60 F254, d=0,25мм). Миттєву хроматографію проводили на двоокису кремнію (Merck Kieselgel: Art. 9385). Визначення точок плавлення проводили на апараті Kofier або за допомогою апарату для визначення точки плавлення Bushi, 1 поправки не вносили. Всі температури виражені в градусах за 100-градусною шкалою. В прикладі 3.11 і подальших прикладах, в який вихід виражений, наприклад, як "вихід 52% (2 стадії)", це означає, що зазначений відсоток виходу є загальним виходом для двох стадій алкілювання відповідного індолу з подальшим гідролізом ефіру.

Приклад 1 Етиловий ефір N-(4-хлорбензил)індол-2-карбонової кислоти

Етиловий ефір індол-2-карбонової кислоти (0,5г) розчиняли в ДМФ і додавали гідрид натрію (0,116 г) у вигляді однієї порції. Реакційну суміш перемішували протягом 1 години, потім краплями додавали хлорид 4-хлорбензилу (0,468г). Перемішування продовжували протягом ще 2 годин і потім реакцію гасили шляхом додання води. Реакційну суміш поділяли між водою і етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти сушили (MgSO₄) і концентрували у вакуумі та залишок очищали колонковою хроматографією, застосовуючи в якості елюенту ізогексан -5% етилацетат, для одержання бажаного кінцевого продукту у вигляді білої твердої речовини (0,61г, 74%), т. пл. 107-108°; ЯМР δ (CD₃SOCD₃) 1,25 (т, 3H), 4,3 (кв, 2H), 5,8 (с, 2H), 7,1 (т, 1H), 7,3 (м, 4H), 7,55 (д, 1H), 7,7 (д, 1H); M/z (+) 314 (M⁺).

Приклади 1.01-1.09

Процедуру, описану в прикладі 1, повторювали, застосовуючи відповідний складний ефір індол-2-карбонової кислоти і галогенід бензилу. Таким чином, одержали описані нижче сполуки.

Приклад 1.01: Етиловий ефір N-(3-хлорбензил)індол-2-карбонової кислоти з 58% виходом; M/z (+) 314 (M⁺).

Приклад 1.02: Етиловий ефір N-(3,4-дихлорбензил)індол-2-карбонової кислоти з 60% виходом; M/z (+) 349 (M⁺).

Приклад 1.03: Етиловий ефір N-(3,4-дихлорбензил)-5-нітро-індол-2-карбонової кислоти з 93% виходом; т. пл. 133-4°; ЯМР δ (CD₃SOCD₃) 1,26 (т, 3H), 4,24 (кв, 2H), 5,86 (с, 2H), 6,80-8,80 (м, 7H); M/z (-) 393 (M⁺), 391, 250, 136, 113.

Приклад 1.04: Етиловий ефір 5-бром-N-(3,4-дихлорбензил)індол-2-карбонової кислоти з 85% виходом; т. пл. 95-96°; ЯМР δ (CD₃SOCD₃) 1,24 (т, 3H), 4,28 (кв, 2H), 5,82 (с, 2H), 6,84 (д, 1H), 7,30-7,63 (м, 5H), 7,98 (с, 1H).

Приклад 1.05: Етиловий ефір N-(3,4-дихлорбензил)-5-феніл-індол-2-карбонової кислоти з 3 6% виходом; ЯМР δ (CD₃SOCD₃) 1,23 (т, 3H), 4,28 (кв, 2H), 5,82 (с, 2H), 6,90 (д, 1H), 7,24-7,68 (м, 11H), 7,96 (с, 1H); M/z (+) 423 (M⁺), 350, 220, 159.

Приклад 1.06: Етиловий ефір N-(3,4-дихлорбензил)-5-(N-морфоліно)індол-2-карбонової кислоти з 57% виходом; ЯМР δ (CD₃SOCD₃) 1,24 (т, 3H), 3,03 (т, 4H), 3,73 (т, 4H), 4,25 (кв, 2H), 5,76 (с, 2H), 6,87 (д, 1H), 7,05-7,30 (м, 4H), 7,48 (т, 2H); M/z (+) 433 (M⁺), 364.

Приклад 1.07: Етиловий ефір N-(3,4-дихлорбензил)-5-(N-піролідіно)індол-2-карбонової кислоти з 100% виходом; M/z (+) 417 (M⁺).

Приклад 1.08: Етиловий ефір N-(3,4-дихлорбензил)-5-феноїксиіндол-2-карбонової кислоти з 75% виходом; M/z (+) 440 (M⁺).

Приклад 1.09: Етиловий ефір N-(3,4-дихлорбензил)-5-метокси-3-(транс-2-метоксикарбонілциклопропан-і)індол-2-карбонової кислоти з 85% виходом; ЯМР δ (CDCl₃) 1,34 (т, 3H), 1,47 (м, 1H), 1,75 (м, 1H), 2,02 (м, 1H), 2,83 (м, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,88 (с, 3H), 4,22-4,48 (м, 2H), 5,63 (с, 2H), 6,80-7,35 (м, 6H); M/z (+) 476 (M⁺), 444, 430, 163, 123, 102.

Приклад 1.10: Метилловий ефір 3-бром-5-хлор-N-(3,4-дихлорбензил)індол-2-карбонової кислоти з 43% виходом; ЯМР δ (CD₃SOCD₃) 3,85 (с, 3H), 5,8 (с, 2H), 6,88 (д, 1H), 7,37 (д, 1H), 7,43 (дд, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,615

(д, 1H), 7,72 (д, 1H).

Приклад 1.11: Етиловий ефір 3-ацетил-N-(3,4-дихлорбензил) індол-2-карбонової кислоти з 47% виходом; ЯМР δ (CD_3SOCD_3) 1,25 (т, 3H), 2,6 (с, 3H), 4,4 (кв, 2H), 5,6 (с, 2H), 7,0 (м, 1H), 7,4 (м, 5H), 8,0 (д, 1H); M/z (+) 390 (M^+).

Приклад 1.12: Етиловий ефір 5-ацетил-N-(3,4-дихлорбензил) індол-2-карбонової кислоти з 78% виходом; ЯМР δ (CD_3SOCD_3) 1,25 (т, 3H), 2,6 (с, 3H), 4,3 (кв, 2H), 5,85 (с, 2H), 6,9 (м, 1H), 7,3 (м, 1H), 7,5 (м, 2H), 7,7 (д, 1H), 7,9 (м, 1H), 8,45 (м, 1H); M/z (+) 390 (M^+).

Приклад 1.13: Ізопропіловий ефір N-(3,4-дихлорбензил)-3-метиліндол-2-карбонової кислоти з 79% виходом; ЯМР δ (CD_3SOCD_3) 1,25 (д, 6H), 2,55 (с, 3H), 5,1 (м, 1H), 5,7 (с, 2H), 6,85 (м, 1H), 7,1 (м, 1H), 7,3 (м, 2H), 7,5 (м, 2H), 7,7 (д, 1H); M/z (+) 376 (M^+).

Приклад 2

Етиловий ефір 3-бром-N-(3,4-дихлорбензил)індол-2-карбонової кислоти

Порошок гідроксиду натрію (0,5г) додавали у вигляді однієї порції до ретельно перемішаного розчину етилового ефіру 3-броміндол-2-карбонової кислоти (0,3г), броміду 3,4-дихлорбензилу (0,32г) і гідросульфату тетра-н-бутиламонію (50мг) в дихлорметані. Реакційну суміш перемішували протягом 3 годин, потім поділяли між 2М HCl і етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти сушили (MgSO_4) і концентрували у вакуумі і залишок очищали колонковою хроматографією, застосовуючи в якості елюенту ізогексан -5% етилацетат, для одержання бажаного кінцевого продукту у вигляді безбарвного масла (0,35г, 73%), ЯМР δ (CDCl_3) 1,42 (т, 3H), 4,41 (кв, 2H), 5,73 (с, 2H), 6,84 (д, 1H), 7,18-7,40 (м, 5H), 7,74 (д, 1H); M/z (+) 428 (MH^+), 426, 346, 159.

Приклади 2.01-2.02

Процедуру, описану в прикладі 2, повторювали, застосовуючи відповідний складний ефір індол-2-карбонової кислоти і галогенід бензилу. Таким чином, одержали описані нижче сполуки.

Приклад 2.01: Етиловий ефір N-(3,4-дихлорбензил)-6-нітроіндол-2-карбонової кислоти з 67% виходом; ЯМР δ (CDCl_3) 1,40 (т, 3H), 4,38 (кв, 2H), 5,83 (с, 2H), 6,88 (м, 1H), 7,13 (м, 1H), 7,37 (д, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,80 (д, 1H), 8,04 (дд, 1H), 8,32 (с, 1H); M/z (+) 393 (M^+), 339, 246, 171, 138.

Приклад 2.02: Етиловий ефір N-(3,4-дихлорбензил)-4-нітроіндол-2-карбонової кислоти з 69% виходом; ЯМР δ (CDCl_3) 1,44 (т, 3H), 4,42 (кв, 2H), 5,84 (с, 2H), 6,84 (м, 1H), 7,12-7,68 (м, 4H), 8,07 (с, 1H), 8,22 (д, 1H); M/z (+) 393 (M^+), 339, 246, 171, 138.

Приклад 2.03: Етиловий ефір N-(3,4-дихлорбензил)-5,7-дифторіндол-2-карбонової кислоти з 83% виходом; ЯМР δ (CDCl_3) 1,4 (т, 3H), 4,4 (кв, 2H), 5,9 (с, 2H), 6,8-6,9 (м, 2H), 7,1-7,4 (м, 4H); M/z (+) 386 (MH^+), 385, 384, 383.

Приклад 2.04: Етиловий ефір N-(3,4-дихлорбензил)-4-трифторметиліндол-2-карбонової кислоти з 71% виходом; M/z (+) 416 (MH^+).

Приклад 2.05: Етиловий ефір N-(3,4-дихлорбензил)-5-трифторметиліндол-2-карбонової кислоти з 71% виходом; M/z (+) 416 (MH^+).

Приклад 2.06: Етиловий ефір N-(3,4-дихлорбензил)-7-трифторметиліндол-2-карбонової кислоти з 53% виходом; M/z (+) 416 (MH^+).

Приклад 2.07: Етиловий ефір 4-хлор-N-(3,4-дихлорбензил)індол-2-карбонової кислоти з 87% виходом; M/z (+) 382

Приклад 2.08: Етиловий ефір 4,5-дихлор-N-(3,4-дихлорбензил)індол-2-карбонової кислоти з 67% виходом; M/z (+) 417 (M^+).

Приклад 2.09: Етиловий ефір N-(3,4-дихлорбензил)-4-фторіндол-2-карбонової кислоти з 86% виходом; M/z (+) 366 (M^+).

Приклад 2.10: Етиловий ефір N-(3,4-дихлорбензил)-6-фторіндол-2-карбонової кислоти з 71% виходом; M/z (+) 366 (M^+).

Приклад 2.11: Етиловий ефір N-(3,4-дихлорбензил)-7-фторіндол-2-карбонової кислоти з 71% виходом; M/z (+) 366 (M^+).

Приклад 2.12: Етиловий ефір 7-бром-N-(3,4-дихлорбензил)індол-2-карбонової кислоти з 74% виходом; M/z (+) 427 (M^+).

Приклад 2.13: Метилловий ефір 3-аміно-N-(3,4-дихлорбензил)індол-2-карбонової кислоти з 64% виходом; ЯМР δ (CD_3SOCD_3) 3,8 (с, 3H), 5,6 (с, 2H), 6,0 (с, 2H), 6,8-7,0 (м, 2H), 7,2-7,5 (м, 4H), 7,8 (д, 1H); M/z (+) 349 (M^+).

Приклад 2.14: Етиловий ефір 5,7-дихлор-N-(3,4-дихлорбензил)індол-2-карбонової кислоти; M/z (+) 415 (M^+), 159.

Приклад 2.15: Етиловий ефір 7-хлор-N-(3,4-дихлорбензил)індол-2-карбонової кислоти; M/z (+) 381 (M^+), 335, 308, 300, 159.

Приклад 2.16: Діетилловий ефір N-(3,4-дихлорбензил)індол-2,5-дикарбонової кислоти; M/z (+) 420 (M^+), 391, 279, 167, 149.

Приклад 2.17: Етиловий ефір N-(3,4-дихлорбензил)-7-метоксиіндол-2-карбонової кислоти; M/z (+) 378 (M^+), 279, 167, 149.

Приклад 2.18: Етиловий ефір 6-бром-N-(3,4-дихлорбензил)індол-2-карбонової кислоти; M/z (+) 425 (M^+), 159.

Приклад 2.19: Етиловий ефір N-(3,4-дихлорбензил)-5-трифторметоксиіндол-2-карбонової кислоти; M/z (+) 431 (M^+), 159.

Приклад 2.20: Етиловий ефір N-(3,4-дихлорбензил)-5-метиліндол-2-карбонової кислоти; M/z (+) 362 (M^+), 279, 167, 149.

Приклад 2.21: Етиловий ефір N-(3,4-дихлорбензил)-4,6-бістрифторметиліндол-2-карбонової кислоти; M/z (+) 483 (M^+), 437, 402, 374, 340, 159.

Приклад 2.22: Етиловий ефір N-(3,4-дихлорбензил)-5-метансульфоніліндол-2-карбонової кислоти; M/z (+)

425 (M⁺), 159.

Приклад 2.23: Етиловий ефір 4,7-дихлор-N-(3,4-дихлорбензил) індол-2-карбонової кислоти; M/z (+) 415 (M⁺), 159.

Приклад 2.24: Етиловий ефір 7-ацетил-N-(3,4-дихлорбензил) індол-2-карбонової кислоти; M/z (+) 390 (M⁺), 232.

Приклад 2.25: Етиловий ефір 5-трет-бутил-N-(3,4-дихлорбензил)індол-2-карбонової кислоти; M/z (+) 404 (M⁺), 391, 279, 242, 167, 149.

Приклад 2.26: Етиловий ефір 6,7-дихлор-N-(3,4-дихлорбензил) індол-2-карбонової кислоти; M/z (+) 415 (M⁺), 371, 344, 334, 159.

Приклад 2.27: Етиловий ефір N-(3,4-дихлорбензил)-7-метиліндол-2-карбонової кислоти; M/z (+) 362 (M⁺), 279, 167, 149.

Приклад 2.28: Етиловий ефір N-(3,4-дихлорбензил)-6-трифторметиліндол-2-карбонової кислоти; M/z (+) 415 (M⁺), 159.

Приклад 2.29: Етиловий ефір 5,6-дихлор-N-(3,4-дихлорбензил)індол-2-карбонової кислоти; M/z (+) 415 (M⁺), 159.

Приклад 2.30: Етиловий ефір 3-хлор-N-(3,4-дихлорбензил) -5-фторіндол-2-карбонової кислоти з виходом 81%; ЯМР δ (CD₃SOCD₃) 1,26 (т, 3H), 4,32 (кв, 2H), 5,79 (с, 2H), 6,88 (дд, 1H), 7,28-7,39 (м, 2H), 7,44 (дд, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,73 (дд, 1H).

Приклад 2.31: Метилловий ефір 4-ацетокси-N-(3,4-дихлорбензил) індол-2-карбонової кислоти з виходом 91%; ЯМР δ (CD₃SOCD₃) 2,36 (с, 3H), 3,8 (с, 3H), 5,81 (с, 2H), 6,92 (д, 2H), 7,28-7,37 (м, 3H), 7,51 (т, 2H); M/z (+) 394 (M⁺), 392.

Приклад 2.32: Метилловий ефір 4-ацетокси-N-(3,4-дифторбензил) індол-2-карбонової кислоти з виходом 66%; ЯМР δ (CD₃SOCD₃) 2,49 (с, 3H), 3,96 (с, 3H), 5,94 (с, 2H), 6,93-7,0 (м, 1H), 7,04 (д, 1H), 7,23-7,33 (м, 1H), 7,36-7,49 (д, 1H); M/z (+) 360 (M⁺), 318.

Приклад 2.33: Метилловий ефір 4-ацетокси-N-(4-хлорбензил)індол-2-карбонової кислоти з виходом 27%; ЯМР δ (CD₃SOCD₃) 2,37 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 5,81 (с, 2H), 6,90 (д, 1H), 7,06 (д, 2H), 7,12 (м, 4H), 7,49 (д, 1H); M/z (+) 360 (M⁺), 358.

Приклад 2.34: Метилловий ефір 4-ацетокси-N-(3-хлорбензил)індол-2-карбонової кислоти з виходом 88%; ЯМР δ (CD₃SOCD₃) 2,28 (с, 3H), 3,74 (с, 3H), 5,75 (с, 2H), 6,8-6,9 (м, 2H), 7,04 (с, 1H), 7,16-7,27 (м, 4H), 7,38 (д, 1H); M/z (+) 358 (M⁺), 316.

Приклад 2.35: Етиловий ефір 3-аміно-N-(3,4-дихлорбензил) індол-2-карбонової кислоти з виходом 44%; ЯМР δ (CD₃SOCD₃) 1,21 (т, 3H), 4,21 (кв, 2H), 5,56 (с, 2H), 6,0 (с, 2H), 6,86 (дд, 1H), 6,98 (т, 1H), 7,23 (д, 1H), 7,29 (т, 1H), 7,4 (д, 1H), 7,48 (д, 1H), 7,85 (д, 1H); M/z (+) 363 (M⁺).

Приклад 2.36: Етиловий ефір 4-аміно-1-і- (3,4-дихлорбензил)індол-2-карбонової кислоти з виходом 61%; ЯМР δ (CD₃SOCD₃) 1,25 (т, 3H), 4,25 (кв, 2H), 5,7 (2 х с, 4H), 6,2

(д, 1H), 6,6 (д, 1H), 6,9 (д, 1H), 7,0 (дд, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,5 (д, 1H), 7,6 (с, 1H); M/z (+) 365 (M⁺), 363.

Приклад 3 N- (3-хлорбензил)індол-2-карбонова кислота

Етиловий ефір N-(3-хлорбензил)індол-2-карбонової кислоти (0,47г) розчиняли в ТГФ/МеОН (1:1) і додавали гідроксид натрію (2М, 4,5мл) та реакційну суміш перемішували протягом 16 годин. Реакційну суміш потім концентрували досуха в вакуумі і залишок розчиняли у воді. Розчин підкислювали до рН3, додаючи краплями оцтову кислоту, в результаті осаджувалася біла тверда речовина, яку відфільтровували, промивали водою і сушили у вакуумі для одержання бажаного кінцевого продукту (0,35 г, 82%), т. пл. 188-189°; ЯМР δ (CD₃SOCD₃) 5,85 (с, 2H), 6,90 (д, 1H), 7,1 (м, 2H), 7,3 (м, 4H), 7,55 (д, 1H), 7,70 (д, 1H); M/z (-) 284 (M-H⁺).

Приклад 3.01-3.66

Процедуру, описану в прикладі 3, повторювали, застосовуючи відповідний складний ефір індол-2-карбонової кислоти. Таким чином, одержали описані нижче сполуки.

Приклад 3.01: N-(4-хлорбензил)індол-2-карбонова кислота з виходом 85%, т. пл. 206-207°; ЯМР δ (CD₃SOCD₃) 5,85 (с, 2H), 7,00 (д, 2H), 7,1 (т, 1H), 7,3 (м, 4H), 7,55 (д, 1H), 7,70 (д, 1H); M/z (-) 284 (M-H⁺).

Приклад 3.02: N- (3,4-дихлорбензил)індол-2-карбонова кислота з виходом 77%, т. пл. 198-198°; ЯМР δ (CD₃SOCD₃) 5,85 (с, 2H), 6,9 (д, 2H), 7,1 (т, 1H), 7,3 (м, 3H), 7,5 (т, 2H), 7,70 (д, 1H); M/z (-) 318 (M-H⁺).

Приклад 3.03: N-(3,4-дихлорбензил)-5-нітроіндол-2-карбонова кислота з виходом 27%, т. пл. 275-276°; ЯМР δ (CD₃SOCD₃) 5,93 (с, 2H), 6,90 (дд, 1H), 7,38 (д, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,80 (д, 1H), 8,14 (дд, 1H), 8,78 (д, 1H); M/z (-) 365 (M⁺), 363, 319, 175, 159, 139, 108.

Приклад 3.04: 6-бром-N-(3,4-дихлорбензил)індол-2-карбонова кислота з виходом 70%, т. пл. 232-233°; ЯМР δ (CD₃SOCD₃) 5,83 (с, 2H), 7,80 (дд, 1H), 7,23-7,58 (м, 5H), 7,90 (с, 1H); M/z (-) 399 (M⁺), 398, 354, 145.

Приклад 3.05: N-(3,4-дихлорбензил)-5-феніліндол-2-карбонова кислота з виходом 84%; ЯМР δ (CD₃SOCD₃) 5,88 (с, 2H), 6,95 (д, 1H), 7,20-7,70 (м, 1H), 7,95 (с, 1H); M/z (-) 396 (M⁺), 394, 350.

Приклад 3.06: N-(3,4-дихлорбензил)-5-(N-морфоліно)індол-2-карбонова кислота з виходом 73%; ЯМР δ (CD₃SOCD₃) 3,02 (т, 4H), 3,73 (т, 4H), 5,80 (с, 2H), 6,92 (д, 1H), 7,12 (м, 3H), 7,29 (с, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,52 (д, 1H); M/z (-) 405 (M⁺), 364.

Приклад 3.07: N- (3,4-дихлорбензил)-5-(N-піролідіно)індол-2-карбонова кислота з виходом 28%; M/z (-) 389 (M⁺).

Приклад 3.08: N-(3,4-дихлорбензил)-5-феноксиіндол-2-карбонова кислота з виходом 8 3%; M/z (-) 412 (M⁺).

Приклад 3.09: N-(3,4-дихлорбензил)-5-(4-диметиламінофе-ніл)індол-2-карбонова кислота з виходом 8 3%; M/z (-) 439 (M⁺).

Приклад 3.10: N-(3,4-дихлорбензил)-5-метокси-3-(транс-2-карбоксициклопропан-1-іл)індол-2-карбонова кислота з виходом 81%; ЯМР δ (CDCl₃) 1,39 (м, 1H), 1,77 (м, 1H), 1,92 (м, 1H), 2,80 (м, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,88 (с, 3H), 5,64 (с, 2H), 6,80-7,30 (м, 6H); M/z (-) 434 (M⁺), 432.

Приклад 3.11: N-(3-метилбензил)-5-нітроіндол-2-карбонова кислота з виходом 56% (2 стадії); M/z (-) 309

(M-H⁺), 265.

Приклад 3.12: N-(3-хлорбензил)-5-нітроіндол-2-карбонова кислота з виходом 51% (2 стадії); M/z (-) 329 (M-H⁺), 285.

Приклад 3.13: N-(3-метоксибензил)-5-нітроіндол-2-карбонова кислота з виходом 22% (2 стадії); M/z (-) 325 (M-H⁺), 281, 205, 161.

Приклад 3.14: 5-нітро-N-(3-трифторметилбензил)індол-2-карбонова кислота з виходом 5 6% (2 стадії); M/z (-) 363 (M-H⁺), 319.

Приклад 3.15: N-(4-метоксибензил)-5-нітроіндол-2-карбонова кислота з виходом 36% (2 стадії); M/z (-) 325 (M-H⁺), 281, 205, 161, 151, 107.

Приклад 3.16: N-(3-нітробензил)-5-нітроіндол-2-карбонова кислота з виходом 43% (2 стадії); M/z (-) 340 (M-H⁺), 296.

Приклад 3.17: N-([5-хлортієн-2-іл]метил)-5-нітроіндол-2-карбонова кислота з виходом 65% (2 стадії); M/z (-) 335 (M-H⁺), 255, 161.

Приклад 3.18: 5-нітро-N-(4-трифторметоксибензил)індол-2-карбонова кислота з виходом 49% (2 стадії); M/z (-) 379 (M-H⁺), 335.

Приклад 3.19: 5-фтор-N-(3-метилбензил)індол-2-карбонова кислота з виходом 15% (2 стадії); M/z (-) 282 (M-H⁺), 238, 146.

Приклад 3.20: N-(3-хлорбензил)-5-фторіндол-2-карбонова кислота з виходом 87% (2 стадії); M/z (-) 302 (M-H⁺), 258.

Приклад 3.21: 5-фтор-N-(3-метоксибензил)індол-2-карбонова кислота з виходом 83% (2 стадії); M/z (-) 298 (M-H⁺), 254, 146.

Приклад 3.22: 5-фтор-N-(3-трифторметилбензил)індол-2-карбонова кислота з виходом 10 0% (2 стадії); M/z (-) 336 (M-H⁺), 292.

Приклад 3.23: 5-фтор-N-(4-метоксибензил)індол-2-карбонова кислота з виходом 7 3% (2 стадії); M/z (-) 298 (M-H⁺), 254.

Приклад 3.24: 5-фтор-N-(3-нітробензил)індол-2-карбонова кислота з виходом 100% (2 стадії); M/z (-) 313 (M-H⁺), 269.

Приклад 3.25: N-([5-хлортієн-2-іл]метил)-5-фторіндол-2-карбонова кислота з виходом 53% (2 стадії); M/z (-) 308 (M-H⁺), 228.

Приклад 3.26: N-(6-хлорпіпероніл)-5-фторіндол-2-карбонова кислота з виходом 100% (2 стадії); M/z (-) 346 (M-H⁺), 302, 272.

Приклад 3.27: 5-фтор-N-(4-трифторметоксибензил)індол-2-карбонова кислота з виходом 21% (2 стадії); M/z (-) 352 (M-H⁺), 308.

Приклад 3.28: N-(3-хлорбензил)-6-фторіндол-2-карбонова кислота з виходом 44% (2 стадії); M/z (-) 302 (M-H⁺), 258.

Приклад 3.29: 6-фтор-N-(3-метоксибензил)індол-2-карбонова кислота з виходом 45% (2 стадії); M/z (-) 298 (M-H⁺), 254.

Приклад 3.30: 6-фтор-N-(3-трифторметилбензил)індол-2-карбонова кислота з виходом 58% (2 стадії); M/z (-) 336 (M-H⁺), 292.

Приклад 3.31: 6-фтор-N-(4-метоксибензил)індол-2-карбонова кислота з виходом 52% (2 стадії); M/z (-) 298 (M-H⁺), 254.

Приклад 3.32: 6-фтор-N-(3-нітробензил)індол-2-карбонова кислота з виходом 72% (2 стадії); M/z (-) 313 (M-H⁺), 269.

Приклад 3.33: N-([5-хлортієн-2-іл]метил)-6-фторіндол-2-карбонова кислота з виходом 67% (2 стадії); M/z (-) 308 (M-H⁺), 228.

Приклад 3.34: N-(6-хлорпіпероніл)-6-фторіндол-2-карбонова кислота з виходом 64% (2 стадії); M/z (-) 346 (M-H⁺), 302.

Приклад 3.35: 6-фтор-N-(4-трифторметоксибензил)індол-2-карбонова кислота з виходом 55% (2 стадії); M/z (-) 352 (M-H⁺), 308.

Приклад 3.36: N-(3-хлорбензил)-4,6-диметоксиіндол-2-карбонова кислота з виходом 99% (2 стадії); M/z (-) 344 (M-H⁺), 300.

Приклад 3.37: 4,6-диметокси-N-(3-трифторметилбензил)індол-2-карбонова кислота з виходом 96% (2 стадії); M/z (-) 378 (M-H⁺), 334.

Приклад 3.38: N-([5-хлортієн-2-іл]метил)-4,6-диметоксиіндол-2-карбонова кислота з виходом 92% (2 стадії); M/z (-) 350 (M-H⁺), 270.

Приклад 3.39: 4,6-диметокси-N-(4-трифторметоксибензил)індол-2-карбонова кислота з виходом 88% (2 стадії); M/z (-) 394 (M-H⁺), 350.

Приклад 3.40: 5,6-диметокси-N-(3-метилбензил)індол-2-карбонова кислота з виходом 66% (2 стадії); M/z (-) 324 (M-H⁺), 280.

Приклад 3.41: N-(3-хлорбензил)-5,6-диметоксиіндол-2-карбонова кислота з виходом 76% (2 стадії); M/z (-) 344 (M-H⁺), 300.

Приклад 3.42: 5,6-диметокси-N-(3-трифторметилбензил)індол-2-карбонова кислота з виходом 66% (2 стадії); M/z (-) 378 (M-H⁺), 334.

Приклад 3.43: 3-бром-N-(3-метилбензил)індол-2-карбонова кислота з виходом 100% (2 стадії); M/z (-) 344 (M-H⁺), 342, 300, 298.

Приклад 3.44: 3-бром-N-(3-хлорбензил)індол-2-карбонова кислота з виходом 92% (2 стадії); M/z (-) 364 (M-H⁺), 362, 320, 318.

Приклад 3.45: 3-бром-N-(3-метоксибензил)індол-2-карбонова кислота з виходом 85% (2 стадії); M/z (-) 360 (M-H⁺), 358, 316, 314, 195.

Приклад 3.46: 3-бром-N-(3-трифторметилбензил)індол-2-карбонова кислота з виходом 91% (2 стадії); M/z

(-) 396 (M-H⁺), 354, 352.

Приклад 3.47: 3-бром-N-(4-метоксибензил)індол-2-карбонова кислота з виходом 54% (2 стадії); M/z (-) 358 (M-H⁺), 316, 314.

Приклад 3.48: 3-бром-N-(3-нітробензил)індол-2-карбонова кислота з виходом 59% (2 стадії); M/z (-) 373 (M-H⁺), 331, 329, 249.

Приклад 3.49: 3-бром-N-([5-хлортієн-2-іл]метил)індол-2-карбонова кислота з виходом 82% (2 стадії); M/z (-) 370 (M-H⁺), 368, 290, 288.

Приклад 3.50: 3-бром-N-(6-хлорпіпероніл)індол-2-карбонова кислота з виходом 55% (2 стадії); M/z (-) 408 (M-H⁺), 406, 196, 194.

Приклад 3.51: 3-бром-N-(4-трифторметоксибензил)індол-2-карбонова кислота з виходом 24% (2 стадії); M/z (-) 414 (M-H⁺), 412, 370, 368.

Приклад 3.52: N-(3,4-дихлорбензил)-4-феніліндол-2-карбонова кислота з виходом 62%; M/z 396 (M⁺), 394, 352, 350, 213.

Приклад 3.53: N-(3,4-дихлорбензил)-4-(4-диметиламінофе-ніл)індол-2-карбонова кислота з виходом 73%; M/z 439 (M⁺), 437, 395, 393.

Приклад 3.54: N-(3,4-дихлорбензил)-4-(тієн-2-іл)індол-2-карбонова кислота з виходом 36%; M/z 402 (M⁺), 400, 358, 356, 320, 318, 276, 274.

Приклад 3.55: N-(3,4-дихлорбензил)-5-(тієн-2-іл)індол-2-карбонова кислота з виходом 54%; M/z 402 (M⁺), 400, 358, 356, 212, 113.

Приклад 3.56: N-(3,4-дихлорбензил)-6-(тієн-2-іл)індол-2-карбонова кислота з виходом 57%; M/z 402 (M⁺), 400, 358, 356, 322.

Приклад 3.57: N-(3,4-дихлорбензил)-5-метоксиіндол-2-карбонова кислота з виходом 76%, т. пл. 206-207°; M/z 350 (M⁺), 348, 306, 304.

Приклад 3.58: N-(3,4-дихлорбензил)-3-(транс-2-карбокси-циклопропіл)індол-2-карбонова кислота з виходом 60%, т. пл. 185-185°; M/z 404 (M⁺), 402, 360, 358.

Приклад 3.59: 5-хлор-N-(3,4-дихлорбензил)індол-2-карбонова кислота з виходом 79%, т. пл. 227-228°; ЯМР δ (CD₃SOCD₃) 5,82 (с, 2H), 6,89 (д, 1H), 7,28 (м, 3H), 7,49 (д, 1H), 7,58 (д, 1H), 7,77 (с, 1H); M/z 354 (M⁺), 352, 308, 145.

Приклад 3.60: 6-хлор-N-(3,4-дихлорбензил)індол-2-карбонова кислота з виходом 68%, т. пл. 219-220°; M/z 354 (M⁺), 352, 310, 308, 145.

Приклад 3.61: N-(3,4-дихлорбензил)-4-метоксиіндол-2-карбонова кислота з виходом 58%, т. пл. 220-221°; M/z 350 (M⁺), 348, 306, 304.

Приклад 3.62: N-(3,4-дихлорбензил)-4-трифторметиліндол-2-карбонова кислота з виходом 52%, т. пл. 238-239°; M/z 388 (M⁺), 386, 344, 342, 196.

Приклад 3.63: N-(3,4-дихлорбензил)-6-метоксиіндол-2-карбонова кислота з виходом 74%, т. пл. 165-166°; M/z 350 (M⁺), 348, 306, 304.

Приклад 3.64: N-(3,4-дихлорбензил)-6-нітроіндол-2-карбонова кислота з виходом 78%, т. пл. 256-257°; M/z 365 (M⁺), 363, 321, 319, 173, 145.

Приклад 3.65: N-(3,4-дихлорбензил)-4-нітроіндол-2-карбонова кислота з виходом 39%, т. пл. 296-297°; M/z 365 (M⁺), 363, 321, 319, 173, 145.

Приклад 3.66: N-(3,4-дихлорбензил)-5-(карбоксиметиламіно)індол-2-карбонова кислота з виходом 55%, т. пл. 206-207°; M/z (-) 393 (M⁺), 391, 347, 333, 226, 139.

Приклад 3.67: 5, 7-дихлор-N-(3,4-дихлорбензил)індол-2-карбонова кислота з виходом 32% (2 стадії); M/z (-) 388 (M⁺), 344.

Приклад 3.68: 7-хлор-N-(3, 4-дихлорбензил)індол-2-карбонова кислота з виходом 81% (2 стадії); M/z (-) 354 (M⁺), 308.

Приклад 3.69: N-(3,4-дихлорбензил)індол-2,5-дикарбонова кислота з виходом 49% (2 стадії); M/z (-) 364 (M⁺), 362, 332, 318, 202, 180.

Приклад 3.70: N-(3,4-дихлорбензил)-7-метоксиіндол-2-карбонова кислота з виходом 66% (2 стадії); M/z (-) 350 (M⁺), 348, 304.

Приклад 3.71: 6-бром-N-(3,4-дихлорбензил)індол-2-карбонова кислота з виходом 79% (2 стадії); M/z (-) 398 (M⁺), 354.

Приклад 3.72: N-(3,4-дихлорбензил)-5-трифторметоксиіндол-2-карбонова кислота з виходом 68% (2 стадії); M/z (-) 404 (M⁺), 402, 358.

Приклад 3.73: N-(3,4-дихлорбензил)-5-метиліндол-2-карбонова кислота з виходом 59% (2 стадії); M/z (-) 334 (M⁺), 332, 288.

Приклад 3.74: N-(3,4-дихлорбензил)-4,6-біс-трифторметиліндол-2-карбонова кислота з виходом 62% (2 стадії); M/z (-) 456 (M⁺), 454, 410.

Приклад 3.75: N-(3,4-дихлорбензил)-5-метансульфоніліндол-2-карбонова кислота з виходом 74% (2 стадії); M/z (-) 398 (M⁺), 396, 352.

Приклад 3.76: 4,7-дихлор-N-(3,4-дихлорбензил)індол-2-карбонова кислота з виходом 76% (2 стадії); M/z (-) 389 (M⁺), 344.

Приклад 3.77: 7-ацетил-N-(3,4-дихлорбензил)індол-2-карбонова кислота з виходом 57% (2 стадії); M/z (-) 362 (M⁺), 360, 316.

Приклад 3.78: 5-трет-бутил-N-(3,4-дихлорбензил)індол-2-карбонова кислота з виходом 59% (2 стадії); M/z (-) 376 (M⁺), 374, 330.

Приклад 3.79: 6,7-дихлор-N-(3,4-дихлорбензил)індол-2-карбонова кислота з виходом 86% (2 стадії); M/z (-) 388 (M⁺), 386, 344, 342.

Приклад 3.80: N-(3,4-дихлорбензил)-7-метиліндол-2-карбонова кислота з виходом 55% (2 стадії); M/z (-) 334 (M⁺), 332, 290, 288.

Приклад 3.81: N- (3,4-дихлорбензил)-6-трифторметиліндол-2-карбонова кислота з виходом 74% (2 стадії); M/z (-) 388 (M⁺), 386, 344, 342.

Приклад 3.82: 5,6-дихлор-N-(3,4-дихлорбензил)індол-2-карбонова кислота з виходом 76% (2 стадії); M/z (-) 388 (M⁺), 386, 344, 342.

Приклад 3.83: N-(3,4-дихлорбензил)-3-метиліндол-2-карбонова кислота з виходом 84%; ЯМР δ (CD₃SOCD₃) 2,55 (с, 3H), 5,8 (с, 2H), 6,85 (д, 1H), 7,1 (т, 1H), 7,3 (м, 2H), 7,5 (м, 2H), 7,7 (м, 1H), M/z (-) 332 (M-H⁺).

Приклад 3.84: 3-ацетил-N-(3,4-дихлорбензил)індол-2-карбонова кислота з виходом 46%, т. пл. 163-164°; ЯМР δ (CD₃SOCD₃) 2,65 (с, 3H), 5,6 (с, 2H), 7,05 (м, 1H), 7,3 (м, 2H), 7,5 (м, 1H), 7,6 (м, 3H), 8,05 (м, 1H), M/z (-) 362 (M⁺).

Приклад 3.85: 5-ацетил-N- (3, 4 -дихлорбензил) індол-2-карбонова кислота з виходом 92%, т. пл. 261-262°; ЯМР δ (CD₃SOCD₃) 2,6 (с, 3H), 5,9 (с, 2H), 6,9 (м, 1H), 7,3 (м, 1H), 7,5 (м, 2H), 7,65 (д, 1H), 7,9 (м, 1H), 8,45 (м, 1H), M/z (-) 360 (M-H⁺).

Приклад 3.86: N- (3,4-дихлорбензил)-4-гідроксиіндол-2-карбонова кислота з виходом 81%; ЯМР δ (CD₃SOCD₃) 5,7 8 (с, 2H), 6,43 (д, 1H), 6,88-6,94 (м, 2H), 7,08 (т, 1H), 7,27 (д, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,52 (д, 1H), 9,89 (с, 1H) ; M/z (-) 336 (M⁺), 334, 292, 290.

Приклад 3.87: N- (3,4-дихлорбензил)-4-трифторметиліндол-2-карбонова кислота з виходом 85%; M/z (-) 388 (M⁺).

Приклад 3.88: N- (3,4-дихлорбензил)-5-трифторметиліндол-2-карбонова кислота з виходом 79%; M/z (-) 388 (M⁺).

Приклад 3.89: N- (3,4-дихлорбензил)-7-трифторметиліндол-2-карбонова кислота з виходом 82%; M/z (-) 388 (M⁺).

Приклад 3.90: 4-хлор-N-(3,4-дихлорбензил)індол-2-карбонова кислота з виходом 60%; M/z (-) 354 (M⁺).

Приклад 3. 91: 4,5-дихлор-N- (3,4-дихлорбензил) індол-2-карбонова кислота з виходом 87%; M/z (-) 389 (M⁺).

Приклад 3.92: N- (3,4-дихлорбензил)-4-фшоріндол-2-карбонова кислота з виходом 71%; M/z (-) 338 (M⁺).

Приклад 3.93: N- (3,4-дихлорбензил)-6-фторіндол-2-карбонова кислота з виходом 95%; M/z (-) 338 (M⁺).

Приклад 3.94: N- (3,4-дихлорбензил)-7-фторіндол-2-карбонова кислота з виходом 87%; M/z (-) 338 (M⁺).

Приклад 3.95: 7-бром-N-(3,4-дихлорбензил)індол-2-карбонова кислота з виходом 63%; M/z (-) 399 (M⁺).

Приклад 3.96: N-(3,4-дихлорбензил)-4-(3-трифторметил-феніл)індол-2-карбонова кислота з виходом 68%; M/z (-) 462 (M-H⁺).

Приклад 3.97: N-(3,4-дихлорбензил)-4-(4-трифторметилфе-ніл)індол-2-карбонова кислота з виходом 8 5%; M/z (-) 462 (M-H⁺).

Приклад 3.98: N-(3,4-дихлорбензил)-4-(2-фторфеніл)індол-2 -карбонова кислота з виходом 4 5%; M/z (-) 412 (M-H⁺).

Приклад 3.99: N-(3,4-дихлорбензил)-4-(3-метилфеніл)індол-2 -карбонова кислота з виходом 65%; M/z (-) 408 (M-H⁺).

Приклад 3.100: 4-(3-амінофеніл)-N-(3,4-дихлорбензил)індол-2 -карбонова кислота з виходом 51%; M/z (-) 409 (M-H⁺).

Приклад 3.101: 4-(4-хлорфеніл)-N-(3,4-дихлорбензил)індол-2 -карбонова кислота з виходом 65%; M/z (-) 428 (M-H⁺).

Приклад 3.102: N- (3,4-дихлорбензил)-4-(4-метоксифеніл)індол-2-карбонова кислота з виходом 83%; M/z (-) 424 (M-H⁺).

Приклад 3.103: N- (3, 4-дихлорбензил) -4- (2-нафтил) індол-2-карбонова кислота з виходом 84%; M/z (-) 444 (M-H⁺).

Приклад 3.104: 4-(5-хлортієн-2-іл)-N-(3,4-дихлорбензил) індол-2 -карбонова кислота з виходом 78%; M/z (-) 434 (M-H⁺).

Приклад 3.105: N- (3,4-дихлорбензил)-4-(тієн-3-іл)індол-2-карбонова кислота з виходом 84%; M/z (-) 400 (M-H⁺).

Приклад 3.106: N-(3,4-дихлорбензил)-4-(2-піридил)індол-2-карбонова кислота з виходом 70%; M/z (-) 397 (M⁺).

Приклад 3.107: N- (3,4-дихлорбензил)-4-(3-піридил)індол-2-карбонова кислота з виходом 50%; M/z (-) 397 (M⁺).

Приклад 3.108: 3-бром-5-хлор-N-(3,4-дихлорбензил)індол-2-карбонова кислота з виходом 93%; ЯМР δ (CD₃SOCD₃) 5,82 (с, 2H), 6,91 (дд, 1H), 7,3-7,4 (м, 2H), 7,52 (д, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,66 (д, 1H) ; M/z (-) 430 (M-H⁺), 386.

Приклад 3.109: 3-хлор-N-(3,4-дихлорбензил)-5-фторіндол-2-карбонова кислота з виходом 94%; ЯМР δ (CD₃SOCD₃) 5,81 (с, 2H), 6,90 (дд, 1H), 7,24 (т, 1H), 7,34-7,40 (м, 2H), 7,67 (дд, 1H); M/z (+) 374 (M-H⁺), 372, 370, 330, 328, 326.

Приклад 3.110: 5-аміно-N-(3,4-дихлорбензил)індол-2-карбонова кислота з виходом 78%; ЯМР δ (CD₃SOCD₃) 5,70 (с, 2H), 6,70 (м, 2H), 6,88 (дд, 1H), 7,0 (с, 1H), 7,22 (м, 2H), 7,49 (д, 1H); M/z (-) 335, 333, 289.

Приклад 3.111: 4-аміно-N- (3, 4-дихлорбензил) індол-2-карбонова кислота з виходом 61%; M/z (-) 335, 333, 291, 289.

Приклад 4 N-(3,4-дихлорбензил)-5-ацетиламіноіндол-2-карбонова кислота

Метилловий ефір N-(3,4-дихлорбензил)-5-ацетиламіноіндол-2-карбонової кислоти (88мг) і йодистий літій (300мг) розчиняли в піридині та нагрівали із зворотним холодильником протягом 8 годин, потім охолоджували до кімнатної температури, виливали в 2M HCl і екстрагували діетиловим ефіром. Об'єднані органічні екстракти сушили (MgSO₄) та концентрували у вакуумі для одержання масла, яке очищали колонковою хроматографією, застосовуючи в якості елюенту ДХМ-2% метанол, для одержання бажаного кінцевого продукту у вигляді білої

твердої речовини (19мг, 22%), т. пл. 245-246°; ЯМР δ (CD_3SOCD_3) 2,02 (с, 3H), 5,82 (с, 2H), 6,90 (д, 1H), 7,20-7,55 (м, 5H), 8,02 (с, 1H), 9,83 (с, 1H); M/z (+) 377 (MH^+), 278.

Приклад 5

Етиловий ефір N-(3,4-дихлорбензил)-5- (4- [N,N-диметиламіно]феніл)індол-2-карбонової кислоти

Етиловий ефір 5-бром-N-(3,4-дихлорбензил)індол-2-карбонової кислоти (0,3г), 4-диметиламінобензолборонову кислоту (0,13г) і тетракіс трифенілфосфінпаладію (O) (20мг) розчиняли в суміші дегазований толуол/етанол/2 М карбонат калію (2:2:1) в атмосфері аргону і нагрівали при 80°C протягом 16 годин. Реакційну суміш потім охолоджували до кімнатної температури і розподіляли між 2М HCl та етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти сушили (MgSO_4) і концентрували у вакуумі. Залишок очищали колонковою хроматографією, застосовуючи в якості елюенту ізогексан-15% етилацетат, для одержання бажаного кінцевого продукту у вигляді блідо-коричневої твердої речовини (0,25г, 76%); ЯМР δ (CDCl_3) 1,38 (т, 3H), 2,98 (с, 6H), 4,38 (кв, 2H), 5,78 (с, 2H), 6,80-7,80 (м, 11H); M/z (+) 467 (M^+), 319, 280, 239.

Приклади 5.01-5.05

Процедуру, описану в прикладі 5, повторювали, застосовуючи відповідний броміндол і боронову кислоту. Таким чином, одержали описані нижче сполуки.

Приклад 5.01: Етиловий ефір N-(3,4-дихлорбензил)-4-феніліндол-2-карбонової кислоти з виходом 100%; M/z (+) 424 (M^+) 390, 130, 116.

Приклад 5.02: Етиловий ефір N-(3,4-дихлорбензил)-4-(4-[N,N-диметиламіно]феніл)індол-2-карбонової кислоти з виходом 100%; M/z (+) 467 (M^+), 241, 198, 131, 130, 118.

Приклад 5.03: Етиловий ефір N-(3,4-дихлорбензил)-4-(тієн-2-іл)індол-2-карбонової кислоти з виходом 79%; M/z (+) 430 (M^+), 350, 348, 215.

Приклад 5.04: Етиловий ефір N-(3,4-дихлорбензил)-5-(тієн-2-іл)індол-2-карбонової кислоти з виходом 30%; M/z (+) 430 (M^+), 398, 396, 350, 348, 130.

Приклад 5.05: Етиловий ефір N-(3,4-дихлорбензил)-6-(тієн-2-іл)індол-2-карбонової кислоти з виходом 61%; M/z (+) 430 (M^+), 350, 348, 215.

Приклад 5.06: Етиловий ефір N-(3,4-дихлорбензил)-4-(3-трифторметилфеніл)індол-2-карбонової кислоти з виходом 87%; ЯМР δ (CD_3SOCD_3) 1,2 (т, 3H), 4,3 (кв, 2H), 5,9 (с, 2H), 6,95 (м, 1H), 7,3 (м, 2H), 7,4 (м, 2H), 7,5 (м, 1H), 7,7 (м, 1H), 7,8 (м, 2H), 7,9 (с, 1H), 8,0 (м, 1H); M/z (+) 492 (M^+).

Приклад 5.07: Етиловий ефір N-(3,4-дихлорбензил)-4-(4-трифторметилфеніл)індол-2-карбонової кислоти з виходом 81%; ЯМР δ (CD_3SOCD_3) 1,3 (т, 3H), 4,3 (кв, 2H), 5,9 (с, 2H), 6,9 (м, 1H), 7,3 (д, 1H), 7,4 (м, 2H), 7,5 (м, 2H), 7,70 (д, 1H), 7,9 (с, 4H); M/z (+) 492 (M^+).

Приклад 5.08: Етиловий ефір N-(3,4-дихлорбензил)-4-(2-фторфеніл)індол-2-карбонової кислоти з виходом 97%; ЯМР δ (CD_3SOCD_3) 1,25 (т, 3H), 4,3 (кв, 2H), 5,9 (с, 2H), 6,9 (м, 1H), 7,1 (м, 1H), 7,2 (д, 1H), 7,4 (м, 7H), 7,7 (м, 1H); M/z (+) 442 (M^+).

Приклад 5.09: Етиловий ефір N-(3,4-дихлорбензил)-4-(3-метилфеніл)індол-2-карбонової кислоти з виходом 78%; ЯМР δ (CD_3SOCD_3) 1,25 (т, 3H), 2,4 (с, 3H), 4,25 (кв, 2H), 5,85 (с, 2H), 6,9 (м, 1H), 7,1 (м, 1H), 7,2 (м, 2H), 7,3 (с, 1H), 7,4 (м, 5H), 7,5 (м, 2H); M/z (+) 438 (M^+).

Приклад 5.10: Етиловий ефір 4-(3-амінофеніл)-N-(3,4-дихлорбензил)індол-2-карбонової кислоти з виходом 52%; ЯМР δ (CD_3SOCD_3) 1,3 (т, 3H), 4,3 (кв, 2H), 5,9 (с, 2H), 6,6 (м, 1H), 6,75 (м, 1H), 6,9 (м, 2H), 7,15 (м, 2H), 7,4 (м, 3H), 7,55 (т, 2H); M/z (+) 439 (M^+).

Приклад 5.11: Етиловий ефір 4-(4-хлорфеніл)-N-(3,4-дихлорбензил)індол-2-карбонової кислоти з виходом 81%; ЯМР δ (CD_3SOCD_3) 1,2 (т, 3H), 4,3 (кв, 2H), 5,9 (с, 2H), 6,9 (м, 1H), 7,2 (д, 1H), 7,5 (м, 9H); M/z (+) 458 (MH^+).

Приклад 5.12: Етиловий ефір N-(3,4-дихлорбензил)-4-(4-метоксифеніл)індол-2-карбонової кислоти з виходом 57%; ЯМР δ (CD_3SOCD_3) 1,25 (т, 3H), 3,8 (с, 3H), 4,3 (кв, 2H), 5,9 (с, 2H), 6,9 (м, 1H), 7,1 (д, 1H), 7,4 (м, 3H), 7,6 (м, 4H); M/z (+) 454 (MH^+).

Приклад 5.13: Етиловий ефір N-(3,4-дихлорбензил)-4-(2-нафтил)індол-2-карбонової кислоти з виходом 78%; ЯМР δ (CD_3SOCD_3) 1,2 (т, 3H), 4,3 (кв, 2H), 5,9 (с, 2H), 7,05 (м, 2H), 7,5 (м, 6H), 7,6 (м, 1H), 7,8 (м, 1H), 8,0 (м, 3H), 8,2 (с, 1H); M/z (+) 474 (MH^+).

Приклад 5.14: Етиловий ефір 4-(5-хлортієн-2-іл)-N-(3,4-дихлорбензил)індол-2-карбонової кислоти з виходом 18%; ЯМР δ (CD_3SOCD_3) 1,3 (т, 3H), 4,3 (кв, 2H), 5,85 (с, 2H), 6,9 (м, 1H), 7,25 (м, 1H), 7,3 (м, 3H), 7,5 (м, 4H); M/z (+) 466 (MH^+).

Приклад 5.15: Етиловий ефір N-(3,4-дихлорбензил)-4-(тієн-3-іл)індол-2-карбонової кислоти з виходом 73%; ЯМР δ (CD_3SOCD_3) 1,3 (т, 3H), 4,3 (кв, 2H), 5,9 (с, 2H), 6,9 (м, 1H), 7,4 (м, 3H), 7,5 (м, 4H), 7,7 (м, 1H), 7,9 (м, 1H); M/z (+) 430 (MH^+).

Приклад 6

Етиловий ефір N-(3,4-дихлорбензил)-4-(2-піридил)індол-2-карбонівих кислоти

Етиловий ефір 4-бром-N-(3,4-дихлорбензил)індол-2-карбонової кислоти (0,15г), 2- (три-н-бутилстаніл)піридин (0,155г), хлорид літію (30мг) і тетракіс трифенілфосфінпаладій (O) (15мг) розчиняли у безводному дегазованому толуолі в атмосфері аргону і нагрівали при 105°C протягом 16 годин. Реакційну суміш потім охолоджували до кімнатної температури і поділяли між водою і дихлорметаном. Об'єднані органічні екстракти сушили (MgSO_4) та концентрували у вакуумі. Залишок очищали колонковою хроматографією, застосовуючи в якості елюенту ізогексан-30% етилацетат, для одержання бажаного кінцевого продукту у вигляді білої твердої речовини (0,08г, 54%); M/z (+) 425 (M^+).

Приклад 6.01

Процедуру, описану в прикладі 6, повторювали, застосовуючи відповідний броміндол і арилстанан. Таким чином, одержали описану нижче сполуку.

Етиловий ефір N-(3,4-дихлорбензил)-4-(3-піридил)індол-2-карбонової кислоти з виходом 34%; M/z (+) 425 (M^+).

Приклад 7

1-(3,4-дихлорбензил)-N-(фенілсульфоніл)індол-2-карбоксамід

Розчин N-(3,4-дихлорбензил)індол-2-карбонової кислоти (0,23г), бензолсульфонаміду (129мг), диметиламінопіридину (0,22г) і 1-етил-3- (3-диметиламінопропіл) карбодіімід гідро-хлориду (0,19г) в дихлорметані перемішували протягом 24 годин при кімнатній температурі. Додавали 2Н НСІ і реакційну суміш ретельно перемішували протягом 2 годин і потім екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні екстракти сушили (MgSO₄) та концентрували для одержання бажаного кінцевого продукту у вигляді білої кристалічної твердої речовини (122мг, 32%); ЯМР δ (CD₃SOCD₃) 5,65 (с, 2Н), 6,73 (дд, 1Н), 7,12 (м, 2Н), 7,30 (т, 1Н), 7,38 (д, 1Н), 7,56 (м, 4Н), 7,70 (м, 2Н), 7,91 (д, 2Н); M/z (-) 457 (M-H⁺).

Приклади 7.01-7.04

Процедуру, описану в прикладі 6, повторювали, застосовуючи відповідний амін або сульфонамід. Таким чином, одержували описані нижче продукти.

Приклад 7.01: 1- (3,4-дихлорбензил)-N-(метансульфоніл)індол-2-карбоксамід з виходом 44%; ЯМР δ (CD₃SOCD₃) 3,30 (с, 3Н), 5,77 (с, 2Н), 6,91 (дд, 1Н), 7,16 (т, 1Н), 7,33 (м, 2Н), 7,51 (д, 1Н), 7,56 (д, 1Н), 7,60 (с, 1Н), 7,74 (д, 1Н); M/z (+) 397 (M-H⁺).

Приклад 7.02: 1- (3,4-дихлорбензил)-N-(3,5-диметилізок-сазол-4-сульфоніл)індол-2-карбоксамід з виходом 37%; ЯМР δ (CD₃SOCD₃) 2,32 (с, 3Н), 2,62 (с, 3Н), 5,68 (с, 2Н), 6,77 (дд, 1Н), 7,13 (с, 1Н), 7,15 (т, 1Н), 7,33 (т, 1Н), 7,42 (д, 1Н), 7,56 (с, 1Н), 7,58 (д, 1Н), 7,71 (д, 1Н); M/z (-) 476 (M-H⁺).

Приклад 7.03: 1-(3,4-дихлорбензил)-2-(4-метилпіперазин-1-ілкарбоніл) індол з виходом 10%; ЯМР δ (CD₃SOCD₃) 2,79 (с, 3Н), 3,17 (с, 2Н), 3,77 (с, 2Н), 5,48 (с, 2Н), 6,87 (с, 1Н), 7,05 (дд, 1Н), 7,11 (т, 1Н), 7,23 (м, 1Н), 7,35 (д, 1Н), 7,45 (с, 1Н), 7,49 (д, 1Н), 7,65 (д, 1Н); M/z (+) 476 (M-H⁺).

Приклад 7.04: 1- (3, 4-дихлорбензил) -N-метиліндол-2-карбоксамід з виходом 54%; ЯМР δ (CD₃SOCD₃) 2,75 (д, 3Н), 5,81 (с, 2Н), 6,99 (дд, 1Н), 7,10 (т, 1Н), 7,14 (с, 1Н), 7,22 (т, 1Н), 7,32 (д, 1Н), 7,50 (м, 2Н), 7,66 (д, 1Н), 8,53 (шир, 1Н); M/z (-) 331 (M-H⁺).

Приклад 8

N-(3,4-дихлорбензил)-2-ціаноіндол і N-(3,4-дихлорбензил) індол-2-карбоксамід

До розчину N-(3,4-дихлорбензил)індол-2-карбонової кислоти (0,23г) в піридині при 0°C додавали метансульфонілхлорид (1мл) і реакційну суміш перемішували протягом 2 годин. Потім через реакційну суміш протягом 15 хвилин барботували газоподібний аміак і потім концентрували в вакуумі. Залишок розчиняли в свіжій порції піридину, охолоджували до 0°C і краплями додавали метансульфонілхлорид (1мл). Реакційну суміш перемішували протягом 16 годин, концентрували в вакуумі і залишок, розподіляли між 1Н НСІ і дихлорметаном. Об'єднані органічні екстракти сушили (MgSO₄) та концентрували, і одержану тверду речовину очищали колонковою хроматографією, застосовуючи в якості елюенту дихлорметан-10% етилацетат, для одержання N-(3,4-дихлорбензил)-2-ціаноіндолу у вигляді жовтих кристалів (58мг, 27%); ЯМР δ (CD₃SOCD₃) 5,82 (с, 2Н), 6,95-7,70 (м, 7Н), 8,03 (м, 1Н); M/z (+) 300 (M⁺) 161, 159; і подальшого N-(3,4-дихлорбензил)індол-2-карбоксаміду у вигляді жовтих кристалів (37мг, 16%); M/z (+) 318 (M⁺), 274, 161, 159, 71, 57.

Приклад 9 Етиловий ефір 5-аміно-N-(3,4-дихлорбензил)індол-2-карбонової кислоти

До етилового ефіру N-(3,4-дихлорбензил)-5-нітроіндол-2-карбонової кислоти (12,4г) і дигідрату хлориду олова (II) (35,6г) в етанолі при 60°C додавали краплями боргідрид натрію (1,19г) в етанолі і реакційну суміш перемішували протягом 5 годин. Суміш потім охолоджували, підлугували 2Н гідроксидом натрію і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти сушили (MgSO₄) і концентрували до одержання масла, яке кристалізували розтиранням з ізоексаном. Фільтрування давало бажаний кінцевий продукт у вигляді біло-коричневої твердої речовини (1,18г, 10%); δ (CDCl₃) 1,32 (т, 3Н), 4,26 (кв, 2Н), 6,69 (с, 2Н), 6,78-7,35 (м, 7Н); M/z (-) 363 (M⁺), 274, 267, 265, 151, 121, 102.

Процедуру, описану вище, повторювали, застосовуючи відповідний нітроіндол. Таким чином, одержали описану нижче сполуку.

Приклад 9.1: Етиловий ефір 4-аміно-N-(3,4-дихлорбен-зил) індол-2-карбонової кислоти з виходом 43%; M/z (+) 364, 362, 203, 159, 131.

Приклад 10

Метилловий ефір 5-ацетиламіно-N- (3,4-дихлорбензил) індол-2-карбонової кислоти

Метилловий ефір N-(3,4-дихлорбензил)-5-аміноіндол-2-кар-бонової кислоти (0,28г) розчиняли в оцтовому ангідриді і нагрівали до 90°C протягом 1 години. Після охолодження сполуку, зазначену в заголовку, викристалізовану у вигляді білих голок, відфільтровували, промивали діетиловим ефіром і сушили у вакуумі для одержання бажаного кінцевого продукту (0,1г, 32%); ЯМР δ (CD₃SOCD₃) 2,03 (с, 3Н), 3,80 (с, 3Н), 5,80 (с, 2Н), 6,88 (м, 1Н), 7,36 (м, 3Н), 7,52 (д, 2Н), 8,08 (с, 1Н), 9,88 (с, 1Н); M/z (-) 391 (M⁺), 389.

Приклад 11

Метилловий ефір N-(3,4-дихлорбензил)-5-(етоксикарбонілметиламіно)індол-2-карбонової кислоти

До метилового ефіру N-(3,4-дихлорбензил)-5-аміноіндол-2-карбонової кислоти (0,16г), етилглюксалату (0,2мл 50% розчину за вагою в толуолі) і оцтовій кислоті (0,1мл) в метанолі (3мл) додавали однією порцією ціаноборгідрид натрію (0,2г). Реакційну суміш перемішували протягом 5 хвилин і потім розподіляли між етилацетатом і 2М НСІ. Об'єднані органічні екстракти сушили (MgSO₄) і концентрували до одержання масла, яке кристалізували розтиранням з ізоексаном. Фільтрування давало бажаний кінцевий продукт у вигляді білуватого порошку (0,136г, 67%); ЯМР δ (CD₃SOCD₃) 1,18 (т, 3Н), 3,79 (с, 3Н), 3,82 (д, 2Н), 4,08 (кв, 2Н), 5,72 (с, 2Н), 6,60-7,50 (м, 7Н); M/z (+) 435 (M⁺), 133.

Одержання вихідних матеріалів

Вихідні матеріали для наведених вище прикладів або є в продажу, або їх легко одержують за допомогою стандартних методів з відомих матеріалів. Наприклад, наступні реакції (способи А-J) служать ілюстраціями, але не обмежують одержання деяких з вихідних матеріалів, що використовуються в наведених вище реакціях.

Спосіб А Етиловий ефір 5-(N-морфоліно)індол-2-карбонової кислоти

До розчину етоксиду калію (1,12г) і діетилоксалату (1,8мл) в ТГФ додавали краплями 5-N-морфоліно-2-нітротолуол (2г) в ТГФ для одержання темно-пурпурного розчину, який перемішували протягом 16 годин, потім концентрували у вакуумі. Залишок розтирали з діетиловим ефіром і фільтрували для одержання пурпурної твердої речовини, яку розчиняли в етанолі, що містить оцтову кислоту (2мл). Додавали циклогексен (2мл) і 10% Pd/C (0,2г) та суміш нагрівали із зворотним холодильником протягом 18 годин, охолоджували до кімнатної температури, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок розтирали з діетиловим ефіром та фільтрували для одержання бажаного вихідного матеріалу у вигляді блідо-коричневої твердої речовини з виходом 50%; ЯМР δ (CD_3SOCD_3) 1,32 (т, 3H), 3,03 (т, 4H), 3,73 (т, 4H), 4,29 (кв, 2H), 7,02 (м, 2H), 7,08 (д, 1H), 7,34 (д, 1H), 11,60 (шир, 1H); M/z (+) 275 (MH^+), 229.

Процедуру, описану вище, повторювали, застосовуючи відповідний 2-нітротолуол. Таким чином, одержували описані нижче сполуки.

Етиловий ефір 5-M-піролідіноіндол-2-карбонової кислоти з виходом 21%; ЯМР δ (CD_3SOCD_3) 1,29 (т, 3H), 1,92 (т, 4H), 3,20 (т, 4H), 4,27 (кв, 2H), 6,60 (д, 1H), 6,76 (дд, 1H), 6,91 (м, 1H), 7,29 (д, 1H), 11,40 (шир, 1H); M/z (+) 259 (MH^+).

Етиловий ефір 5-феноксіндол-2-карбонової кислоти з виходом 36%; ЯМР δ (CD_3SOCD_3) 1,32 (т, 3H), 4,33 (кв, 2H), 6,90-7,48 (м, 9H), 11,85 (шир, 1H); M/z (+) 282 (MH^+), 240, 200, 198.

Проміжні продукти, що використовуються для одержання зазначених вихідних матеріалів, одержували так. 5-N-морфоліно-2-нітротолуол

Суміш 5-фтор-2-нітротолуолу (11г), морфоліну (8,1мл) і карбонату калію (12,8г) в диметилсульфоксиді нагрівали перемішували при 100°C протягом 3 годин, потім охолоджували до кімнатної температури. Реакційну суміш виливали у воду і одержану жовту тверду речовину відфільтровували і перекристалізовували з метанолу для одержання бажаного вихідного матеріалу у вигляді жовтих голок (13,4г, 85%), т. пл. 205-206°;

ЯМР δ (CD_3SOCD_3) 3,28 (с, 3H), 3,37 (т, 4H), 3,71 (т, 4H), 6,87 (м, 2H), 8,00 (д, 1H); M/z (+) 223 (MH^+), 206.

Процедуру, описану вище, повторювали застосовуючи відповідний амін або гідроксильну сполуку. Таким чином одержали описані нижче сполуки.

5-І-піролідіно-2-нітротолуол з виходом 90%; ЯМР δ (CD_3SOCD_3) 1,97 (м, 4H), 2,55 (с, 3H), 3,36 (м, 4H), 6,44 (м, 2H), 8,00 (д, 1H); M/z (+) 207 (MH^+), 190.

5-фенокси-2-нітротолуол з виходом 100%; ЯМР δ (CDCl_3) 2,58 (с, 3H), 6,83 (м, 2H), 7,08 (д, 2H), 7,24 (м, 1H), 7,42 (м, 2H), 8,04 (д, 1H); M/z (+) 230 (MH^+).

Спосіб В Етиловий ефір 5-броміндол-2-карбонової кислоти

4-Бромфенілгідазину гідрохлорид (15г), етилпіруват (11мл) і оцтову кислоту (1мл) розчиняли в етанолі і нагрівали із зворотним холодильником протягом 2 годин, потім охолоджували до кімнатної температури, що приводило до утворення осаду у вигляді жовтої твердої речовини, яку відфільтровували і сушили у вакуумі для одержання етилового ефіру 4-бромфенілгідазон-піровиноградної кислоти (16,3г, 71%), т.пл. 153-154°; ЯМР δ (CD_3SOCD_3) 1,23 (т, 3H), 2,03 (с, 3H), 4,18 (кв, 2H), 7,19 (д, 2H), 7,40 (д, 2H), 9,88 (шир, 1H); M/z (-) 285 (M^+), 283, 171, 169, 113.

Порошкоподібний гідазон змішували з поліфосфорною кислотою (100г) і одержану пасту нагрівали при 110°C протягом 1 години, після чого охолоджували до кімнатної температури. Додавали при перемішуванні воду, і одержану блідо-коричневу тверду речовину відфільтровували і перекристалізовували з етанолу для одержання бажаного вихідного матеріалу у вигляді жовтого порошку (5,80г, 38%), т. пл. 160-161°; ЯМР δ (CD_3SOCD_3) 1,42 (т, 3H), 4,42 (кв, 2H), 7,14 (с, 1H), 7,73-7,40 (м, 2H), 7,80 (с, 1H), 9,21 (шир, 1H); M/z (-) 268 (M^+), 266, 196, 194, 157.

Процедуру, описану вище, повторювали, застосовуючи відповідний гідазин. Таким чином, одержували описані нижче сполуки. (Примітка: у тому випадку, коли утворювалися два регіоізомерні продукти, їх поділяли за допомогою колонкової хроматографії).

Етиловий ефір 4-броміндол-2-карбонової кислоти з виходом 5% (2 стадії); ЯМР δ (CDCl_3) 1,43 (т, 3H), 4,42 (кв, 2H), 7,12-7,40 (м, 4H), 9,20 (шир, 1H); M/z (-) 268 (M^+), 266, разом з етиловим ефіром 6-броміндол-2-карбонової кислоти з виходом 3% (2 стадії); ЯМР δ (CDCl_3) 1,42 (т, 3H), 4,42 (кв, 2H), 7,23 (м, 2H), 7,58 (д, 1H), 7,60 (с, 1H), 9,00 (шир, 1H); M/z (-) 268 (M^+), 266, 109.

Етиловий ефір 4-нітроіндол-2-карбонової кислоти з виходом 19% (2 стадії); т. пл. 225-226°; ЯМР δ (CDCl_3) 1,38 (т, 3H), 4,41 (кв, 2H), 7,50 (т, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,95 (д, 1H), 8/15 (д, 1H), 12,76 (шир, 1H); M/z (+) 235 (MH^+), разом з етиловим ефіром 6-нітроіндол-2-карбонової кислоти з виходом 21% (2 стадії), т. пл. 195-196°; ЯМР δ (CDCl_3) 1,37 (т, 3H), 4,39 (кв, 2H), 7,31 (с, 1H), 7,88 (т, 1H), 7,94 (дд, 1H), 8,35 (д, 1H), 12,61 (шир, 1H); M/z (+) 235 (MH^+).

Етиловий ефір 5,7-дифторіндол-2-карбонової кислоти з виходом 29% (2 стадії); ЯМР δ (CD_3SOCD_3) 1,3 (т, 3H), 4,3 (кв, 2H), 7,1-7,4 (м, 3H), 12,5 (шир. с, 1H).

Етиловий ефір 4-трифторметиліндол-2-карбонової кислоти з виходом 12% (2 стадії), т. пл. 147-148°; ЯМР δ (CD_3SOCD_3) 1,3 (т, 3H), 4,4 (кв, 2H), 7,1 (с, 1H), 7,5 (м, 2H), 7,8 (д, 1H), 12,4 (шир. с, 1H); M/z (+) 257 (M^+), разом з етиловим ефіром 6-трифторметиліндол-2-карбонової кислоти з виходом 8% (2 стадії), т. пл. 181-182°; ЯМР δ (CD_3SOCD_3) 1,35 (т, 3H), 4,4 (кв, 2H), 7,25 (с, 1H), 7,35 (м, 1H), 7,75 (д, 1H), 7,9 (д, 1H), 12,3 (шир. с, 1H); M/z (+) 257 (M^+).

Етиловий ефір 5-трет-бутиліндол-2-карбонової кислоти з виходом 21% (2 стадії), т. пл. 102-103°; ЯМР δ (CD_3SOCD_3) 1,3 (т+с, 12H), 4,3 (кв, 2H), 7,05 (м, 1H), 7,35 (м, 2H), 7,6 (м, 1H), 11,7 (шир. с, 1H); M/z (+) 245 (M^+).

Етиловий ефір 4-метоксиіндол-2-карбонової кислоти з виходом 2% (2 стадії), т. пл. 169-170°; ЯМР δ (CD_3SOCD_3) 1,3 (т, 3H), 3,85 (с, 3H), 4,3 (кв, 2H), 6,5 (д, 1H), 7,0 (м, 2H), 7,2 (т, 1H); M/z (+) 219 (M^+) разом з етиловим ефіром 6-метоксиіндол-2-карбонової кислоти з виходом 2 6% (2 стадії), т. пл. 130-131°; ЯМР δ (CD_3SOCD_3) 1,3 (т, 3H), 3,85 (с, 3H), 4,3 (кв, 2H), 6,7 (д, 1H), 6,85 (с, 1H), 7,05 (с, 1H), 7,5 (д, 1H); M/z (+) 219 (M^+).

Етиловий ефір 4-хлоріндол-2-карбонової кислоти з виходом 16% (2 стадії), т. пл. 141-142°; ЯМР δ

(CD₃SOCD₃) 1,3 (т, 3H), 4,3 (кв, 2H), 7,1 (с, 1H), 7,15 (д, 1H), 7,25 (т, 1H), 7,4 (д, 1H), 12,2 (шир. с, 1H); M/z (+) 223 (M⁺), разом з етиловим ефіром 6-хлоріндол-2-карбонової кислоти з виходом 30% (2 стадії), т. пл. 173-174°; ЯМР δ (CD₃SOCD₃) 1,3 (т, 3H), 4,3 (кв, 2H), 7,05 (д, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,65 (д, 1H), 12,0 (шир. с, 1H); M/z (+) 223 (M⁺).

Етиловий ефір 7-хлоріндол-2-карбонової кислоти з виходом 26% (2 стадії), т. пл. 104-105°; ЯМР δ (CD₃SOCD₃) 1,35 (т, 3H), 4,35 (кв, 2H), 7,05 (т, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,35 (д, 1H), 7,6 (д, 1H), 12,05 (шир. с, 1H); M/z (+) 223 (M⁺).

Етиловий ефір 5-метиліндол-2-карбонової кислоти з виходом 1% (2 стадії), т. пл. 157-158°; ЯМР δ (CO₂ЭОСОЭ) 1,3 (т, 3H), 2,35 (с, 3H), 4,3 (кв, 2H), 7,05 (м, 2H), 7,35 (м, 2H), 11,7 (шир. с, 1H); M/z (+) 203 (M⁺).

Етиловий ефір 6,7-дихлоріндол-2-карбонової кислоти з виходом 18% (2 стадії), т. пл. 134-135°; ЯМР δ (CD₃SOCD₃) 1,3 (т, 3H), 4,3 (кв, 2H), 7,25 (с+д, 2H), 7,65 (д, 1H), 12,24 (шир. с, 1H); M/z (+) 257 (M⁺).

Етиловий ефір 5-метансульфоніліндол-2-карбонової кислоти з виходом 40% (2 стадії), т. пл. 161-162°; ЯМР δ (CD₃SOCD₃) 1,3 (т, 3H), 3,15 (с, 3H), 4,35 (кв, 2H), 7,4 (с, 1H), 7,6 (д, 1H), 7,75 (д, 1H), 8,3 (с, 1H), 12,4 (шир. с, 1H); M/z (+) 268 (M⁺).

Етиловий ефір 7-метиліндол-2-карбонової кислоти з виходом 13% (2 стадії), т. пл. 119-120°; ЯМР δ (CD₃SOCD₃) 1,35 (т, 3H), 2,5 (с, 3H), 4,35 (кв, 2H), 6,95 (д, 1H), 7,05 (д, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,45 (д, 1H), 11,6 (шир. с, 1H); M/z (+) 203 (M⁺).

Етиловий ефір 4,5-дихлоріндол-2-карбонової кислоти з виходом 6% (2 стадії), т. пл. 204-205°; ЯМР δ (CD₃SOCD₃) 1,35 (т, 3H), 4,35 (кв, 2H), 7,1 (с, 1H), 7,4 (м, 2H), 12,42 (шир. с, 1H); M/z (+) 258 (M⁺), разом з етиловим ефіром 5,6-дихлоріндол-2-карбонової кислоти з виходом 30% (2 стадії), т. пл. 210-211°; ЯМР δ (CD₃SOCD₃) 1,35 (т, 3H), 4,35 (кв, 2H), 7,15 (с, 1H), 7,6 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 12,14 (шир. с, 1H); M/z (+) 258 (M⁺).

Етиловий ефір 7-трифторметиліндол-2-карбонової кислоти з виходом 22% (2 стадії), т. пл. 74-75°; ЯМР δ (CD₃SOCD₃) 1,35 (т, 3H), 4,35 (кв, 2H), 7,25 (т, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,6 (д, 1H), 7,95 (д, 1H), 11,9 (шир. с, 1H); M/z (+) 257 (M⁺).

Етиловий ефір 4-фторіндол-2-карбонової кислоти з виходом 3% (2 стадії); ЯМР δ (CD₃SOCD₃) 1,35 (т, 3H), 4,35 (кв, 2H), 6,85 (т, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,25 (м, 2H), 12,2 (шир. с, 1H); M/z (+) 207 (M⁺), разом з етиловим ефіром 6-фторіндол-2-карбонової кислоти з виходом 3% (2 стадії); ЯМР δ (CD₃SOCD₃) 1,35 (т, 3H), 4,35 (кв, 2H), 6,95 (т, 1H), 7,15 (м, 2H), 7,65 (т, 1H), 11,9 (шир. с, 1H); M/z (+) 207 (M⁺).

Етиловий ефір 7-фторіндол-2-карбонової кислоти з виходом 23% (2 стадії), т. пл. 131-132°; ЯМР δ (CD₃SOCD₃) 1,3 (т, 3H), 4,3 (кв, 2H), 7,0 (м, 2H), 7,2 (м, 1H), 7,5 (м, 1H), 12,3 (шир. с, 1H); M/z (+) 207 (M⁺).

Спосіб С Етиловий ефір 3-броміндол-2-карбонової кислоти

До розчину етилового ефіру індол-2-карбонової кислоти в ДМФ додавали краплями протягом 10хв розчин бром (2,72мл) в ДМФ. Реакційну суміш перемішували протягом 20хв, потім виливали в воду для осадження біло-жовтої твердої речовини, яку відфільтровували і перекристалізовували з етилацетату для одержання бажаного вихідного матеріалу у вигляді білих голок (10,2 г, 72%), т. пл. 150-151°; ЯМР δ (CDCl₃) 1,44 (т, 3H), 4,45 (кв, 2H), 7,22 (м, 1H), 7,38 (м, 2H), 7,66 (д, 1H), 9,27 (шир. с, 1H); M/z (-) 268 (M⁺), 266, 196, 194.

Процедуру, описану вище, повторювали застосовуючи відповідний індол. Таким чином, одержували описану нижче сполуку.

Метилловий ефір 3-бром-5-хлоріндол-2-карбонової кислоти з виходом 97%; ЯМР δ (CD₃SOCD₃) 3,91 (с, 3H), 7,36 (дд, 1H), 7,5 (д, 1H), 7,54 (д, 1H), 12,47 (шир. с, 1H); M/z (+) 291, 289 (M⁺).

Спосіб D Етиловий ефір 3-хлоріндол-2-карбонової кислоти

Етиловий ефір 3-хлоріндол-2-карбонової кислоти (3г) і пентахлорид фосфору (9г) нагрівали при 90°C протягом 1 години. Суміш потім охолоджували до кімнатної температури, виливали в воду і одержану відфільтровану тверду речовину очищали колонковою хроматографією з використанням в якості елюенту ізогексан-20% етилацетат для одержання бажаного кінцевого продукту у вигляді білої твердої речовини (1,25г, 35%); ЯМР δ (CD₃SOCD₃) 1,3 (т, 3H), 4,4 (кв, 2H), 7,2 (т, 1H), 7,35 (т, 1H), 7,45 (д, 1H), 7,6 (д, 1H), 12,5 (1H, шир. с); M/z (-) 222 (M-H⁺).

Процедуру, описану вище, повторювали, застосовуючи відповідний індол. Таким чином одержували описану нижче сполуку.

Етиловий ефір 3-хлор-5-фторіндол-2-карбонової кислоти з виходом 60%; ЯМР δ (CD₃SOCD₃) 1,35 (т, 3H), 4,36 (кв, 2H), 7,22 (т, 1H), 7,34 (дд, 1H), 7,48 (дд, 1H), 12,22 (1H, шир. с); M/z (+) 244 (M⁺), 242.

Спосіб E Ізопропіловий ефір 3-метиліндол-2-карбонової кислоти

До перемішаного розчину етилового ефіру 3-форміліндол-2-карбонової кислоти (0,2г) і 10% паладію на вугіллі (0,11г) в ізопропанолі (45мл) додавали боргідрид натрію (0,23г). Розчин нагрівали із зворотним холодильником протягом 4 годин, охолоджували і фільтрували крізь целіт. Розчин розподіляли між етилацетатом і водою. Об'єднані органічні екстракти сушили (MgSO₄) і концентрували у вакуумі, та залишок очищали колонковою хроматографією з використанням в якості елюенту ізо-гексан-10% етилацетат для одержання бажаного кінцевого продукту у вигляді білої твердої речовини (0,05г, 25%); ЯМР δ (CD₃SOCD₃) 1,3 (д, 6H), 2,5 (с, 3H), 5,2 (м, 1H), 7,0 (м, 1H), 7,2 (м, 1H), 7,4 (м, 1H), 7,6 (д, 1H), 11,3 (шир. с, 1H).

Спосіб F

Етиловий ефір 3-ацетиліндол-2-карбонової кислоти, етиловий ефір 5-ацетиліндол-2-карбонової кислоти і етиловий ефір 7-ацетиліндол-2-карбонової кислоти

До суспензії безводного хлориду алюмінію (III) (1,42г) в 1; 2-дихлоретане (20мл) при 0°C додавали ацетилхлорид (0,76мл). Реакційну суміш перемішували протягом 5 хвилин і потім додавали краплями протягом 10 хвилин розчин етилового ефіру індол-2-карбонової кислоти (1г) в 1,2-дихлоретані (20мл). Реакційну суміш нагрівали із зворотним холодильником протягом 1 години, охолоджували і вливали в суміш лід/вода. Розчин розподіляли між етилацетатом і насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію. Об'єднані органічні екстракти сушили (MgSO₄) і концентрували у вакуумі, та залишок очищали колонковою хроматографією з використанням в якості елюенту ізогексан-10% етилацетат для одержання спочатку

етилового ефіру 7-ацетиліндол-2-карбонової кислоти у вигляді білої твердої речовини (0,18г, 15%); ЯМР δ (CD_3SOCD_3) 1,35 (т, 3H), 2,7 (с, 3H), 4,4 (кв, 2H), 7,3 (м, 2H), 8,05 (м, 2H), 10,7 (шир. с, 1H); M/z (+) 232 (MH^+), потім етилового ефіру 3-ацетиліндол-2-карбонової кислоти у вигляді білої твердої речовини (0,2г, 16%); ЯМР δ (CD_3SOCD_3) 1,35 (т, 3H), 2,6 (с, 3H), 4,4 (кв, 2H), 7,2 (т, 1H), 7,3 (т, 1H), 7,5 (д, 1H), 7,9 (д, 1H), 12,4 (шир. с, 1H); M/z (+) 232 (MH^+) і потім етилового ефіру 5-ацетиліндол-2-карбонової кислоти у вигляді білої твердої речовини (0,5 г, 42%); ЯМР δ (CD_3SOCD_3) 1,35 (т, 3H), 2,6 (с, 3H), 4,35 (кв, 2H), 7,3 (с, 1H), 7,5 (д, 1H), 7,85 (д, 1H), 8,4 (с, 1H), 12,2 (шир. с, 1H), M/z (+) 232 (MH^+).

Спосіб G Метилловий ефір 4-гідроксиіндол-2-карбонової кислоти

До розчину метилового ефіру 4-метоксиіндол-2-карбонової кислоти (5г) в ДХМ (200мл), охолоджену до -78°C в атмосфері аргону додавали краплями трибромід бору (73,1мл, 1,0М розчин в ДХМ). Реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури і розподіляли між дихлорметаном і насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію. Об'єднані органічні екстракти сушили (MgSO_4) і концентрували у вакуумі, та залишок очищали колонковою хроматографією з використанням в якості елюенту ізогексан-50% етилацетат для одержання кінцевого продукту у вигляді жовтої твердої речовини (2,98г, 64%); ЯМР δ (CD_3SOCD_3) 3,82 (с, 3H), 6,36 (д, 1H), 6,85 (д, 1H), 7,02 (т, 1H), 7,17 (д, 1H), 9,66 (с, 1H), 11,72 (шир. с, 1H); M/z (+) 192 (MH^+).

Спосіб H Метилловий ефір 4-ацеаюксиіндол-2-карбонової кислоти

Метилловий ефір 4-гідроксиіндол-2-карбонової кислоти (0,5г) і 4-диметиламінопіридин (50мг) розчиняли в оцтовому ангідриді (5мл) і нагрівали при 80°C протягом 3 годин. Реакційній суміші давали охолотитися протягом ночі для осадження білих кристалів, які відфільтровували і сушили в вакуумі (0,44г, 72%); ЯМР δ (CD_3SOCD_3) 2,34 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 6,80 (д, 1H), 7,06 (с, 1H), 7,23 (т, 1H), 7,29-7,35 (м, 1H), 12,1 (шир. с, 1H); M/z (-) 232 (M-H^+).

Спосіб I

Метилловий ефір N-(3,4-дихлорбензил)-4-гідроксиіндол-2-карбонової кислоти

До метилового ефіру 4-ацетокси-N-(3,4-дихлорбензил)індол-2-карбонової кислоти в метанолі (10мл) додавали метоксид натрію (92мг) і реакційну суміш перемішували протягом 4 годин. Реакційну суміш потім підкислювали 2М HCl для осадження білої твердої речовини, яку фільтрували і сушили у вакуумі (0,21г, 77%); ЯМР δ (CD_3SOCD_3) 3,80 (с, 3H), 5,74 (с, 2H), 6,45 (д, 1H), 6,75-6,82 (м, 1H), 6,95 (д, 1H), 7,04-7,15 (м, 2H), 7,30 (м, 1H), 7,41 (с, 1H), 9,89 (с, 1H); M/z (+) 318 (MH^+).

Процедуру, описану вище, повторювали, застосовуючи відповідний індол. Таким чином одержували описані нижче сполуки.

Метилловий ефір N-(4-хлорбензил)-4-гідроксиіндол-2-карбонової кислоти з виходом 77%; ЯМР δ (CD_3SOCD_3) 3,79 (с, 3H), 5,76 (с, 2H), 6,45 (д, 1H), 6,94 (д, 1H), 7,01 (д, 2H), 7,1 (т, 1H), 7,30 (д, 2H), 7,4 (с, 1H), 9,89 (с, 1H); M/z (+) 318 (MH^+), 316.

Метилловий ефір N-(3-хлорбензил)-4-гідроксиіндол-2-карбонової кислоти з виходом 94%; ЯМР δ (CD_3SOCD_3) 3,8 (с, 3H), 5,78 (с, 2H), 6,45 (д, 1H), 6,9-6,96 (м, 2H), 7,03-7,14 (м, 2H), 7,41 (с, 1H), 9,9 (с, 1H); M/z (+) 318 (MH^+), 316.

Спосіб J Етиловий ефір 4-аміноіндол-2-карбонової кислоти

Етиловий ефір 4-нітроіндол-2-карбонової кислоти (2,3г) і 10% паладій на вугіллі (0,5г) в етанолі (400мл) перемішували в атмосфері водню протягом 3 годин.

Реакційну суміш потім фільтрували крізь целіт та концентрували для одержання кінцевого продукту у вигляді блідо-коричневої твердої речовини (1,4г, 70%); ЯМР δ (CD_3SOCD_3) 1,3 (т, 3H), 4,3 (кв, 2H), 5,4 (с, 2H), 6,1 (д, 1H), 6,6 (д, 1H), 6,9 (дд, 1H), 7,3 (с, 1H), 11,4 (шир. с, 1H); M/z (+) 205 (MH^+).