



УКРАЇНА

(19) UA (11) 92000 (13) C2

(51) МПК (2009)

C07D 209/42 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

A61K 31/405 (2006.01)

A61P 43/00

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

(54) ПОХІДНІ 1-БЕНЗИЛІНДОЛ-2-КАРБОКСАМІДУ

1

2

(21) a200709943

(22) 17.03.2006

(24) 27.09.2010

(86) PCT/EP2006/060821, 17.03.2006

(31) 05102217.6

(32) 21.03.2005

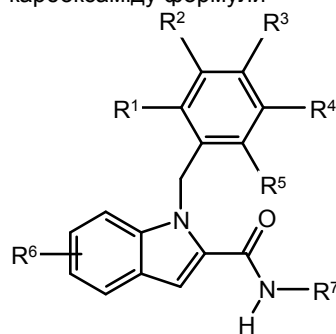
(33) EP

(46) 27.09.2010, Бюл.№ 18, 2010 р.

(72) КОУЛІ ФІЛІП МАРТІН, GB, ГІБСОН СЕМ'ЮЕЛ  
ДЖОРДЖ, GB, ВІШАРТ Г'РАНТ, GB

(73) Н.В. ОРГАНОН, NL

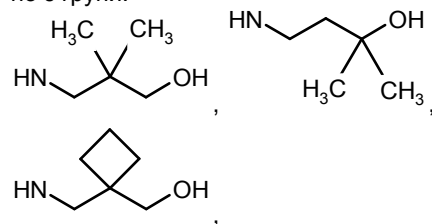
(56) WO 0158869 A

LANGE J H M et al: "Recent advances in CB1  
cannabinoid receptor antagonists" current opinion in  
drug discovery and development, current drugs,  
London, GB, vol.7, no.4, July 2004 (2004-07) pages  
498-506, XP009045300 ISSN: 1367-6733 cited in the  
application the whole documentSALL, DANIEL J.et all: J.MED.CHEM., vol.40,  
1997,pages 2843-2857, XP002342338 abstracts;  
compound 49 \*scheme 10\*(57) 1. Сполука, яка є похідним 1-бензиліндол-2-  
карбоксаміду формули

, формула I

де R<sup>1</sup> - H або F;R<sup>2</sup> - H, галоген, C<sub>1-4</sub>алкіл, C<sub>1-4</sub>алкілоксил, C<sub>3-6</sub>циклоалкіл або C<sub>3-6</sub>циклоалкілC<sub>1-2</sub>алкіл, вказані  
C<sub>1-4</sub>алкіл та C<sub>1-4</sub>алкілоксил необов'язково заміщено  
одним-трьома галогенами, абоR<sup>2</sup> - 5-6-членне гетероарильне кільце, що містить  
один або два гетероатоми, вибрані з N та O, абоR<sup>2</sup> - 5-6-членне насичене гетероциклічне кільце,  
що містить одну або дві гетероатомні частини,  
вибрані з O та NR<sup>8</sup>;R<sup>3</sup> - H або F;R<sup>4</sup> - H, галоген, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub> або CF<sub>3</sub>, або разом з R<sup>5</sup>  
та фенільним кільцем R<sup>4</sup> утворює індол-4-іл або  
хінолін-5-іл;R<sup>5</sup> - H, галоген, C<sub>1-4</sub>алкіл, CF<sub>3</sub>, C<sub>1-4</sub>алкілоксил,  
OCF<sub>3</sub>, або разом з R<sup>4</sup> та фенільним кільцем R<sup>5</sup>  
утворює індол-4-іл або хінолін-5-іл;за умови, що один-три з R<sup>1</sup>-R<sup>5</sup> не являють собою  
H;R<sup>6</sup> - один або два замісники, що вибрано з Cl, Br та  
CN;R<sup>7</sup> - C<sub>1-6</sub>алкіл, необов'язково заміщений одним-  
трьома галогенами, C<sub>3-6</sub>циклоалкіл або C<sub>3-6</sub>  
циклоалкілC<sub>1-2</sub>алкіл, кожний з яких заміщено од-  
ним або двома замісниками, вибраними з групи:  
гідроксил, гідроксис<sub>1-2</sub>алкіл, C<sub>1-4</sub>алкілоксил та C<sub>1-4</sub>  
тіоалкілоксил, абоR<sup>7</sup> - C<sub>4-6</sub>оксациклоалкілC<sub>1-2</sub>алкіл, вказаний C<sub>1-2</sub>  
алкіл необов'язково заміщено гідроксилом або  
гідроксис<sub>1-2</sub>алкілом, або R<sup>7</sup> - C<sub>4-6</sub>оксациклоалкіл, а  
R<sup>8</sup> - H, C<sub>1-4</sub>алкіл або C<sub>1-4</sub>ацил;

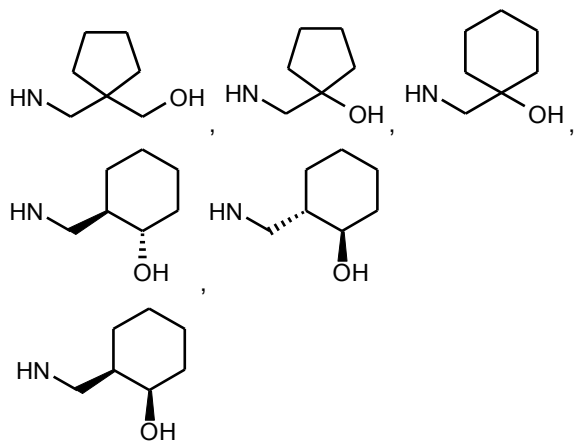
або її фармацевтично прийнятні сіль або сольват.

2. Сполука за п. 1, де R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> та R<sup>4</sup> - H.3. Сполука за п. 1 або за п. 2, де R<sup>2</sup>-CH<sub>3</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>,  
CF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, Br, Cl або F.4. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, де R<sup>5</sup> - H, CH<sub>3</sub>,  
OCH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, Cl або F.5. Сполука за будь-яким з пп. 1-4, де R<sup>6</sup> - CN.6. Сполука за будь-яким з пп. 1-5, де NHR<sup>7</sup> вибра-  
но з групи:

(13) C2

(11) 92000

(19) UA



7. Сполука, яка є похідним 1-бензиліндол-2-карбоксаміду, яку вибрано з групи:

5-хлор-1-(2,5-диметилбензил)-1Н-індол-2-карбонової кислоти (3-гідрокси-2,2-диметилпропіл)амід;  
 5-хлор-1-(2,5-біс-трифлуорметилбензил)-1Н-індол-2-карбонової кислоти (3-гідрокси-2,2-диметилпропіл)амід;  
 5-хлор-1-(2-метокси-5-трифлуорметоксибензил)-1Н-індол-2-карбонової кислоти (3-гідрокси-2,2-диметилпропіл)амід;  
 5-ціано-1-(2-метокси-5-трифлуорметоксибензил)-1Н-індол-2-карбонової кислоти (3-гідрокси-2,2-диметилпропіл)амід;  
 5-ціано-1-(3-трифлуорметоксибензил)-1Н-індол-2-карбонової кислоти (3-гідрокси-2,2-диметилпропіл)амід;

транс-5-ціано-1-(3-трифлуорметоксибензил)-1Н-індол-2-карбонової кислоти (2-гідроксициклогексилметил)амід;  
 5-ціано-1-(5-бром-2-метоксибензил)-1Н-індол-2-карбонової кислоти (3-гідрокси-2,2-диметилпропіл)амід;  
 5-ціано-1-(5-трет-бутил-2-метоксибензил)-1Н-індол-2-карбонової кислоти (3-гідрокси-2,2-диметилпропіл)амід;  
 5-ціано-1-(2-метокси-5-метилбензил)-1Н-індол-2-карбонової кислоти (3-гідрокси-2,2-диметилпропіл)амід;  
 5-ціано-1-(5-хлор-2-метоксибензил)-1Н-індол-2-карбонової кислоти (3-гідрокси-2,2-диметилпропіл)амід;  
 5-ціано-1-(2-метил-5-трифлуорметилбензил)-1Н-індол-2-карбонової кислоти (3-гідрокси-3-метилбутил)амід;  
 5-ціано-1-(3-трифлуорметоксибензил)-1Н-індол-2-карбонової кислоти (1-гідроксиметилциклопентилметил)амід та  
 5-ціано-1-(3-трифлуорметоксибензил)-1Н-індол-2-карбонової кислоти (1-гідроксиметилциклобутилметил)амід;  
 або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват.  
 8. Сполука за будь-яким з пп. 1-7 для застосування у терапії.  
 9. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з пп. 1-7 у суміші з одним або більше фармацевтично прийнятними наповнювачами.  
 10. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-7 для виробництва медикаменту для лікування або попередження ожиріння або нікотинної залежності.

Заявлений винахід стосується похідних 1-бензиліндол-2-карбоксаміду, фармацевтичних композицій, що містять ці сполуки, та їх застосування у терапії.

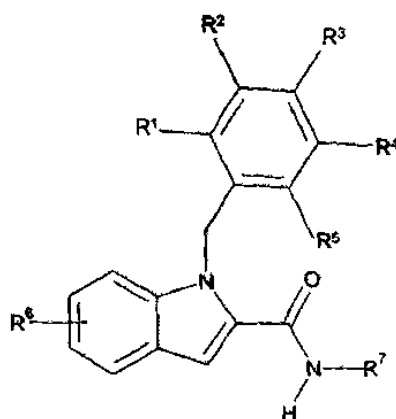
Гашиш застосовано як медичний засіб протягом тисяч років, що викликало велику кількість дослідів активних компонентів (канабіноїди) та їх рецепторів. Два типи канабіноїдних рецепторів нещодавно клоновано та охарактеризовано. Канабіноїдний рецептор CB<sub>1</sub> є локалізованим головним чином у центральній нервовій системі, але також експресується периферійними нейронами та у нижчому ступені в інших периферійних тканинах. З іншого боку, канабіноїдний рецептор CB<sub>2</sub> є головним чином локалізованим в імунних клітинах (Howlett A.C. et al, Pharmacol Rev. 2002, 54,161-202). Рівень техніки канабіноїдних рецепторів та їх лігандів нещодавно описано у Hertzog D.L., Expert Opinion on Therapeutic Patents, 2004,14, 1435-1452.

Кілька антагоністів рецептору CB<sub>1</sub> відомі у рівні техніки. Ці сполуки вказані як корисні у великому

числі терапевтичних застосувань, охоплюючи лікування ожиріння, нікотинної залежності, наркотизму, астми, цирозу печінки, психозу та розладів пам'яті і когнітивних розладів (дивись Lange J.H.M. та Kruse C.G., Current Opinion in Drug Discovery and Development, 2004, 7,498-506 для огляду). Разом з багатьма канабіноїдними лігандами відомі сполуки є ліпофільними з відносно низькою розчинністю у воді. Залишається необхідність у наступних антагоністах рецептору CB<sub>1</sub>, котрі є безпечними та ефективними.

Нещодавно похідні індол-2-карбоксаміду були загалом описані у WO/0158869 (Bristol-Myers Squibb) як активні модулятори канабіноїдного рецептору та як так корисні у лікуванні респіраторних хвороб. WO/0158869, однак, не робить конкретного розкриття будь-якого з похідних 1-бензиліндол-2-карбоксаміду.

Згідно з першим аспектом заявлений винахід стосується похідного 1-бензиліндол-2-карбоксаміду формули I



формула I, де  $R^1$  - H або F;

$R^2$  - H, галоген,  $C_{1-4}$ алкіл,  $C_{1-4}$ алкілоксил,  $C_{3-6}$ циклоалкіл або  $C_{3-6}$ циклоалкіл $C_{1-2}$ алкіл, вказані  $C_{1-4}$ алкіл та  $C_{1-4}$ алкілоксил необов'язково заміщено одним - трьома галогенами або  $R^2$  - 5-6-членне гетероарильне кільце, що містить один або два гетероатоми, вибрані з N та O, або  $R^2$  - 5-6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить одну або дві гетероатомні частини, вибрані з O та  $NR^5$ ;

$R^3$  - H або F;

$R^4$  - H, галоген,  $CH_3$ ,  $OCH_3$ , або  $CF_3$ , або разом з  $R^5$  та фенільним кільцем  $R^4$  утворює індол-4-іл або хінолін-5-іл;

$R^5$  - H, галоген,  $C_{1-4}$ алкіл,  $CF_3$ ,  $C_{1-4}$ алкілоксил,  $OCF_3$  або разом з  $R^4$  та фенільним кільцем  $R^5$  утворює індол-4-іл або хінолін-5-іл;

за умови, що один - три з  $R^1$  -  $R^5$  не являють собою H;

$R^6$  - один або два замісники, що вибрано з Cl, Br та CN;

$R^7$  -  $C_{1-6}$ алкіл необов'язково заміщений одним - трьома галогенами,  $C_{3-6}$ циклоалкіл або  $C_{3-6}$ циклоалкіл $C_{1-2}$ алкіл, кожний з яких заміщено одним або двома замісниками, вибраними з групи: гідроксил, гідрокси $C_{1-2}$ алкіл,  $C_{1-4}$ алкілоксил та  $C_{1-2}$ тіоалкілоксил, або  $R^7$  -  $C_{4-6}$ оксациклоалкіл $C_{1-2}$ алкіл, вказаний  $C_{1-2}$ алкіл необов'язково заміщено гідроксилом або гідрокси $C_{1-2}$ алкілом, або  $R^7$  -  $C_{1-6}$ оксациклоалкіл, а

$R^8$  - H,  $C_{1-4}$ алкіл або  $C_{1-4}$ ацил

або його фармацевтично прийнятної солі або сольвату.

Термін  $C_{1-6}$ алкіл при застосовуванні тут являє собою розгалужений або нерозгалужений алкіл, що має 1-6 атомів карбону. Прикладами таких груп є метил, етил, ізопропіл, третинний бутіл, пентил та гексил. Подібню термін  $C_{1-4}$ алкіл при застосовуванні тут являє собою розгалужений або нерозгалужений алкіл, що має 1-4 атоми карбону.

Термін  $C_{1-4}$ ацил при застосовуванні тут являє собою ацильне похідне карбонової кислоти, що має 1-4 атоми карбону. Ацил може містити вуглеводень, котрий може бути розгалуженим, нерозгалуженим, насиченим або ненасиченим. Приклади таких груп охоплюють форміл, ацетил, пропаноїл, пропеноїл та півалоїл. Також визначення  $C_{1-6}$ ацил охоплює групи, похідні від дикарбонової кислот типу гемі-маланоїлу.

Термін  $C_{1-4}$ алкілоксил при застосовуванні тут являє собою розгалужений або нерозгалужений алкілоксил, що має 1-4 атоми карбону. Прикладами таких груп є метоксил, етоксил, ізопропілоксил та третинний бутилоксил. Так само  $C_{1-2}$ алкілоксил, при застосовуванні тут являє собою розгалужений або нерозгалужений алкілоксил, що має 1-2 атоми карбону.

Термін  $C_{3-6}$ циклоалкіл при застосовуванні тут являє собою розгалужений або нерозгалужений циклічний алкіл, що має 3-6 атомів карбону. Прикладами таких груп є циклопропіл, циклопентил та 2-метилциклопентил. Так само, термін  $C_{4-6}$ циклоалкіл являє собою розгалужений або нерозгалужений циклічний алкіл, що має 4-6 атомів карбону.

Термін  $C_{3-6}$ циклоалкіл $C_{1-2}$ алкіл при застосовуванні тут являє собою  $C_{1-2}$ алкіл, котрий заміщено  $C_{3-6}$ циклоалкілом. Прикладами таких кілець є циклопропілметил та 2-циклобутилметил.

Термін гідрокси $C_{1-2}$ алкіл при застосовуванні тут являє собою  $C_{1-2}$ алкіл, котрий заміщено гідроксигрупою. Прикладами таких груп є гідроксиметил та гідроксietил.

Термін  $C_{1-2}$ тіоалкілоксил при застосовуванні тут являє собою  $C_{1-2}$ алкілоксил, де у атом оксигену замінено на сульфур (тобто,  $SC_{1-2}$ алкіл). Прикладами таких груп є тіометоксил та тіоексил.

Термін  $C_{4-6}$ оксациклоалкіл при застосовуванні тут являє собою розгалужений або нерозгалужений циклічний алкіл, що має 4-6 атомів карбону, у котрому один з кільцевих атомів карбону замінено на оксиген. Приклади таких груп охоплюють тетрагідрофураніл та 3-метил-тетрагідрофураніл.

Термін  $C_{4-6}$ оксациклоалкіл $C_{1-2}$ алкіл при застосовуванні тут являє собою  $C_{1-2}$ алкіл, котрий заміщено  $C_{4-6}$ оксациклоалкілом. Приклади таких груп охоплюють тетрагідропіран-4-ілметил та 2-[3-метилтетрагідрофуран-2-іл]етил.

Термін галоген при застосовуванні тут являє собою атом F, Cl, Br або I.

Приклади 5-6-членного гетероарильного кільця, що містить один або два гетероатоми, вибрані з N та O, охоплюють фураніл, піроліл, піридиніл, оксазоліл, імідазоліл та піримідиніл.

Приклади 5-6-членного насиченого гетероциклічного кільця, що містить одну або дві гетероатомні частини, вибрані з O та  $NR^8$ , при застосовуванні тут, де  $R^8$  визначено вище, охоплюють піперидиніл, гомопіперидиніл, морфолініл та 4-метилпіперазиніл.

В одному втіленні заявленого винаходу  $R^1$  - H.

У ще одному втіленні  $R^2$  -  $C_{1-4}$ алкіл або  $C_{1-4}$ алкілоксил, що необов'язково заміщено галогеном або галогеном. У наступному втіленні  $R^2$  -  $CH_3$ ,  $CH(CH_3)_3$ ,  $CF_3$ ,  $OCH_3$ ,  $OCH(CH_3)_2$ ,  $OCHF_2$ ,  $OCF_3$ , Br, Cl або F. У наступному втіленні  $R^2$  -  $CF_3$  або  $OCF_3$ .

У ще одному втіленні  $R^3$  - H.

У ще одному втіленні  $R^4$  - H,  $CH_3$ ,  $OCH_3$ , F або Cl. У наступному втіленні  $R^4$  - H.

У ще одному втіленні  $R^5$  - H,  $CH_3$ ,  $OCH_3$ ,  $OCF_3$ , Cl або F. У наступному втіленні  $R^5$  - H,  $CH_3$  або  $OCH_3$ .

У наступному втіленні  $R^1$ ,  $R^3$  та  $R^4$  - H.

У ще одному втіленні  $R^6$  - Cl.

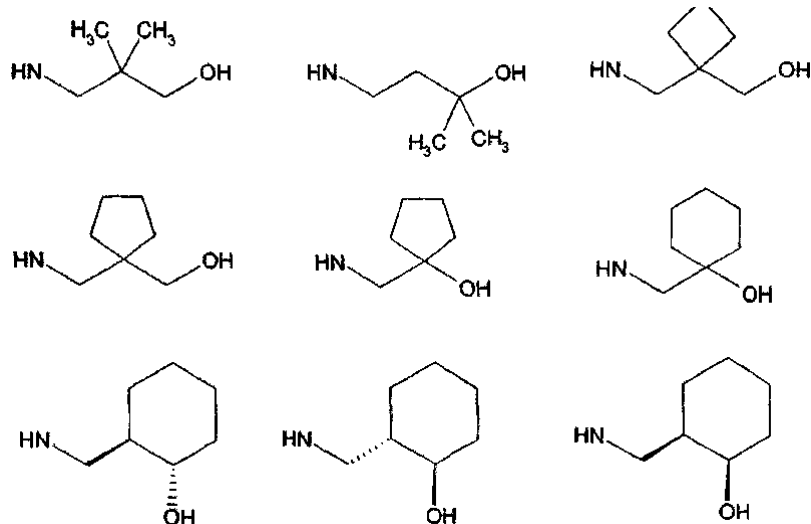
У ще одному втіленні  $R^6$  - CN.

У наступному втіленні  $R^6$  локалізовано у 5-позиції індольного кільця.

У ще одному втіленні  $R^7$  -  $C_{1-6}$ алкіл, що необов'язково заміщено одним - трьома галогена-

ми,  $C_{3-6}$ циклоалкіл або  $C_{3-6}$ циклоалкіл $C_{1-2}$ алкіл, що заміщено одним або двома замісниками, вибраними з групи: гідроксил, гідрокси $C_{1-2}$ алкіл,  $C_{1-4}$ алкілоксил та  $C_{1-2}$ тіоалкілоксил. У наступному втіленні  $R^7$  -  $C_{1-6}$ алкіл або  $C_{3-6}$ циклоалкіл $C_{1-2}$ алкіл, що заміщено гідроксил або гідроксиметил. В іншому втіленні  $R^7$  -  $C_{4-6}$ алкіл або  $C_{4-6}$ циклоалкіл $C_{1-2}$ алкіл.

У наступному втіленні  $NHR^7$  вибрано з групи:



У ще одному втіленні  $R^7$  -  $C_{4-6}$ циклоалкіл $C_{1-2}$ алкіл, вказаний  $C_{1-2}$ алкіл необов'язково заміщено гідроксильом або гідрокси $C_{1-2}$ алкілом.

У наступному втіленні  $R^7$  -  $C_{4-6}$ оксациклоалкіл.

У наступному втіленні похідне 1-(бензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти амідів вибрано з групи:

5-хлор-1-(2,5-диметилбензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти (3-гідрокси-2,2-диметилпропіл)амід;

5-хлор-1-(2,5-біс-трифлуорметилбензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти (3-гідрокси-2,2-диметилпропіл)амід;

5-хлор-1-(2-метокси-5-трифлуорметоксибензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти (3-гідрокси-2,2-диметилпропіл)амід;

5-ціано-1-(2-метокси-5-трифлуорметоксибензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти (3-гідрокси-2,2-диметилпропіл)амід;

5-ціано-1-(3-трифлуорметоксибензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти (3-гідрокси-2,2-диметилпропіл)амід;

транс-5-ціано-1-(3-трифлуорметоксибензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти (2-гідроксициклогексилметил)амід;

5-ціано-1-(5-бром-2-метоксибензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти (3-гідрокси-2,2-диметилпропіл)амід;

5-ціано-1-(5-трет-бутил-2-метоксибензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти (3-гідрокси-2,2-диметилпропіл)амід;

5-ціано-1-(2-метокси-5-метилбензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти (3-гідрокси-2,2-диметилпропіл)амід;

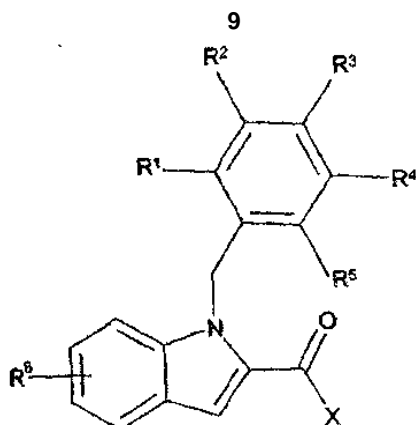
5-ціано-1-(5-хлор-2-метоксибензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти (3-гідрокси-2,2-диметилпропіл)амід;

5-ціано-1-(2-метил-5-трифлуорметилбензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти (3-гідрокси-3-метилбутил)амід;

5-ціано-1-(3-трифлуорметоксибензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти (1-гідроксиметилциклопентилметил)амід та

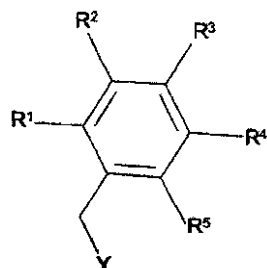
5-ціано-1-(3-трифлуорметоксибензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти (1-гідроксиметилциклобутилметил)амід.

Похідні амідів 1-(бензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти формули I отримують способами, добре відомими у рівні техніки органічної хімії, дивись наприклад, J. March, 'Advanced Organic Chemistry' 4 Edition, John Wiley та Sons. Наприклад, сполуки формули I можна отримати конденсацією сполук формули II, де  $R^1$ - $R^6$  визначені раніше, а  $C(O)X$  являє собою карбонову кислоту або її активоване похідне, як-то галогенангідрид карбонової кислоти, переважно хлорангідрид або бромангідрид, з амінами формули  $NHR^7$ , де  $R^7$  визначено раніше. Коли  $C(O)X$  являє собою карбонову кислоту (тобто X - гідроксил) реакцію конденсації можна провести за допомогою засобу сполучення, як-то карбонілдіімідазол, дициклогексилкарбодіімід тощо, у розчиннику, як-то диметилформамід або дихлорметан.



Формула II

Коли  $C(O)X$  являє собою галогенангідрид карбонової кислоти (тобто  $X$  - галогенід) конденсацію з похідним аміну II можна проводити при наявності основи, наприклад, триетиламіну, у розчиннику, як-то дихлорметан. Галогенангідрид, наприклад, хлорангідрид карбонової кислоти можна отримати обробкою відповідної карбонової кислоти, наприклад, оксалілхлоридом або тіонілхлоридом, у розчиннику, як-то толуол або дихлорметан. Аміни  $NHR^7$  отримані з комерційних дже-



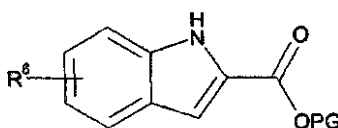
Формула III

Сполуки формули III можна отримати з комерційних джерел, отримати літературними способами або модифікаціями літературних способів, відомих спеціалістам. Наприклад, сполуки формули III можна отримати галогенуванням пов'язаних з бензиловим спиртом похідних способами, добре відомими у рівні техніки. Наприклад, хлорування можна здійснювати застосуванням, наприклад, тіонілхлориду або оксалілхлориду, а бромовання можна здійснювати застосуванням фосфор триброміду або комбінації карбон тетраброміду та трифенілфосфіну. Бензильові спирти можна отримати способами, добре відомими у рівні техніки, наприклад, відновленням відповідного естеру бензойної кислоти застосуванням відновнику, як-то комплекс боран-тетрагідрофуран або літій алюмогідрид.

Сполуки формули IV можна отримати з комерційних джерел, отримати літературними способами або модифікаціями літературних способів, відомих спеціалістам, дивись наприклад, WO 199639384 стор. 100-101 та EP 0655439 A2 стор. 34, 48-49, отримуючи сполуку, де  $R^6$  - CN.

рел, отримані літературними способами або модифікаціями літературних способів, відомих спеціалістам, наприклад, відновленням нітрилу застосуванням літій алюмогідриду.

Сполуки формули II можна отримати реакцією сполук формули III, де  $R^1$ - $R^5$  визначені раніше, а  $Y$  - придатна відщеплювана група, зі сполуками формули IV, де  $R^6$  визначено раніше, а PG - придатна захисна група, при наявності основи, як-то натрій гідрид. Придатними відщеплюваними групами є, наприклад, галогенід або алкілсульфонат. Приклади звичайних захисних груп описані у T.W. Greene та P.G.M. Wutts 'Protective Groups in Organic Synthesis' 2<sup>nd</sup> Edition, John Wiley та Sons, 1991. Наприклад, захист PG як естеру карбонової кислоти можна здійснювати способами, добре відомими у рівні техніки, наприклад, реакцією карбонової кислоти з гідрогенхлоридом в етанолі при підвищеній температурі. Після реакції захисну групу PG можна зручно видаляти способами, також добре відомими у рівні техніки, наприклад, коли PG - естер карбонової кислоти, незахищену карбонову кислоту можна отримати каталізованим основою гідролізом застосуванням натрій гідроксиду при підвищеній температурі.



Формула IV

Заявлений винахід також охоплює у своїх рамках усі стереоізомерні форми утворених сполук внаслідок конфігураційної ізомерії, як-то енантіомери та діастереомери. Наприклад, у випадку, де  $NHR^7$  - 2-метил-3-гідроксипропіламіно, сполука існує як пара енантіомерів. У випадку окремих енантіомерів сполук формули I або їх солей або сольватів, заявлений винахід охоплює вищезгадані енантіомер по суті вільні, тобто, асоційовані з менше 5%, переважно менше 2% та зокрема, менше 1% іншого енантіомеру. Суміші стереоізомерів у будь-якій пропорції, наприклад, рацемічна суміш, що містить по суті рівні кількості двох енантіомерів є також у рамках заявленого винаходу.

Для хіральних сполук способи асиметричного синтезу, за допомогою чого отримані чисті стереоізомери, добре відомі у рівні техніки, наприклад, синтез із хіральною індукцією, синтез, починаючи з хіральних інтермедіатів, енантіоселективні ферментативні перетворення, розділення стереоізомерів хроматографією на хіральному середовищі. Такі способи описані у ChiralityIn Industry

(edited by A.N. Collins, G.N. Sheldrake and J. Crosby, 1992; John Wiley).

Похідні 1-бензиліндол-2-карбоксамід заявленого винаходу у формі вільної основи виділяють з реакційних сумішей як фармацевтично прийнятні солі. Ці солі також отримують обробкою вказаної вільної основи органічною або неорганічною кислотою, як-то гідрогенхлорид, гідрогенбромід, гідрогенйодид, сульфатна кислота, фосфатна кислота, оцтова кислота, трифлуороцтова кислота, пропіонова кислота, гліколева кислота, малеїнова кислота, маленова кислота, метансульфонова кислота, фумарова кислота, бурштинова кислота, винна кислота, лимонна кислота, бензойна кислота та аскорбінова кислота. Усі солі, фармацевтично прийнятні або ні, є у рамках заявленого винаходу.

1-бензиліндол-2-карбоксамідні похідні заявленого винаходу існують у сольватованій та несольватованій формі, охоплюючи гідратовані форми. Усі ці форми є у рамках заявленого винаходу.

1-бензиліндол-2-карбоксамідні похідні заявленого винаходу також існують як аморфні форми. Багато кристалічних форми є також можливими. Усі ці фізичні форми є у рамках заявленого винаходу.

В іншому аспекті 1-бензиліндол-2-карбоксамідні похідні заявленого винаходу корисні у терапії. Зокрема, 1-бензиліндол-2-карбоксамідні похідні заявленого винаходу корисні у терапії людей або тварин. Як такі 1-бензиліндол-2-карбоксамідні похідні заявленого винаходу корисні для виробництва медикаменту для лікування або попередження розладів, характеризованих модуляцією активності рецептори CB<sub>1</sub>.

Згідно з наступним аспектом 1-бензиліндол-2-карбоксамідні похідні заявленого винаходу корисні для виробництва медикаменту для лікування або попередження потреби в їжі, збільшення маси, ожиріння, метаболічного синдрому або діабету. Спеціалісту зрозуміло, що таке збільшення маси могло б бути в результаті лікування іншими ліками, як-то лікування антипсихотичним засобом або антидепресантом.

Згідно з наступним аспектом 1-бензиліндол-2-карбоксамідні похідні заявленого винаходу корисні для виробництва медикаменту для лікування або попередження залежності від речовин або маніакального жадання. Спеціалісту зрозуміло, що залежність від речовин може охоплювати різні форми, як-то залежність від нікотину або паління, опіоїдів (наприклад, героїну або морфіну), стимуляторів (наприклад, кокаїну або амфетаміну), спирту або гашишу. Лікування або попередження залежності від речовин крім того охоплює допомогу відмові від застосування, лікування симптомів припинення зловживання (охоплюючи жадання і де проблематичне збільшення маси) та попередження рецидиву у реакції на піддавання дії середовища або ліків чи стресу.

Згідно з наступним аспектом 1-бензиліндол-2-карбоксамідні похідні заявленого винаходу корисні у виробництві медикаменту для лікування або попередження розладів з імпульсивністю.

Згідно з ще одним аспектом 1-бензиліндол-2-карбоксамідні похідні згідно з винаходом корисні для виробництва медикаменту для застосування у лікуванні когнітивних розладів, шизофренії або депресії.

Заявлений винахід крім того, охоплює спосіб лікування ссавця, охоплюючи людину, яка потерпає або схильна потерпати від будь-як з вищезгаданих хвороб або розладів, спосіб полягає у застосуванні ефективної кількості сполуки заявленого винаходу або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату.

Кількість сполуки заявленого винаходу або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату, також позначених тут як активний інгредієнт, котра є потрібною для досягнення терапевтичної дії, безумовно, варіюватиме з конкретною сполукою, шляхом застосування, віком та станом реципієнта та конкретним розладом або хворобою, що лікують.

Придатна добова доза для будь-якого з вищезгаданих розладів буде у діапазоні 0,001-50 мг/кг маси тіла реципієнта (наприклад, людини) на добу, переважно у діапазоні 0,01-20 мг/кг маси тіла на добу. Потрібну дозу можна представити як багатократні субدوزи, застосовувані з прийнятними інтервалами протягом доби.

Хоча можливо застосовувати активний інгредієнт сам по собі, його переважно представляють як фармацевтичну композицію. Заявлений винахід тому також стосується фармацевтичної композиції, що містить сполуку згідно з заявленим винаходом у суміші з одним або більше фармацевтично прийнятними наповнювачами, як-то описаними у Gennaro et. al., Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20<sup>th</sup> Edition, Lippincott, Williams та Wilkins, 2000; дивись особливо частину 5: фармацевтичне виробництво. Придатні наповнювачі описані наприклад, у Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2nd Edition; Editors A. Wade and P.J. Weller, American Pharmaceutical Association, Washington, The Pharmaceutical Press, London, 1994. Композиції охоплюють придатні для перорального, назального, місцевого (охоплюючи букальне, сублінгвальне та трансдермальне), парентерального (охоплюючи підшкірне, внутрішньовенне та внутрішньом'язове) або ректального застосування.

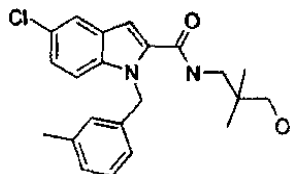
Суміші сполуки згідно з винаходом та одного або більше фармацевтично прийнятних наповнювачів можна пресувати у тверді дозовані одиниці, як-то таблетки, або обробляти у капсули або супозиторії. За допомогою фармацевтично придатних рідин сполуки можна також застосовувати ін'єкціями у формі розчину, суспензії, емульсії, або як розпилюваний розчин, наприклад, назальний або букальний розпилюваний розчин. Для створення дозованих одиниць наприклад, таблеток, застосовують звичайні добавки, як-то наповнювачі, барвники, полімерні зв'язуючі тощо. Загалом, можна застосовувати будь-яку фармацевтично прийнятну добавку. Сполуки винаходу також придатні для застосування у імплантаті, пластірі, гелі або будь-якому іншому препараті для негайного та/або безперервного вивільнення.

Придатні наповнювачі, з котрими можна отримати та застосовувати фармацевтичну композицію, охоплюють лактозу, крохмаль, целюлозу та її похідні тощо, або їх суміші у придатній кількості.

Винахід далі ілюстровано наступними прикладами:

Приклад 1

5-Хлор-1-(3-метилбензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти (3-гідрокси-2,2-диметилпропіл)амід



Натрій гідрид (60% дисперсія у мінеральному маслі, 0,44 г, 7,45 ммоль) додавали до суспензії 5-хлор-1H-індол-2-карбонової кислоти етил-естеру (2,00 г, 8,94 ммоль) у N,N'-диметилформаміді (ДМФ) (20 мл) під азотом. Суміш перемішували протягом години перед додаванням 3-метилбензилброміду (2,07 г, 2,48 мл) та реакційну суміш перемішували протягом 17,5 годин. Воду додавали до реакційної суміші, що осаджувало смолистий твердий продукт. Супернатант декантували та твердий продукт промивали водою. Продукт розчиняли у дихлорметані (ДХМ), промивали водою, сушили магній сульфатом та концентрували. Хроматографія на силікагелі застосуванням ДХМ як елюентом, дала 5-хлор-1-(3-метилбензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти етил-естер (3,03 г, 95%).

Розчин 4 М водного натрій гідроксиду (0,29 мл) додавали до розчину 5-хлор-1-(3-метилбензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти етил-естеру (2,90 г, 8,85 ммоль) в етанолі (30 мл) та реакційну суміш гріли при 45°C протягом 3 годин. Після концентрування суміші до 5 мл, розчин 2 М водної HCl (2 мл) додавали для осадження білого твердого продукту, котрий фільтрували, промивали водою (3x30 мл) та сушили під вакуумом, отримуючи 5-хлор-1-(3-метилбензил)-1H-індол-2-карбонову кислоту (2,57 г, 89%).

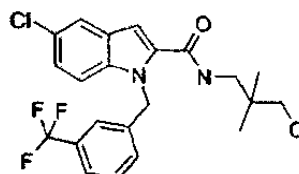
1-(3-Диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід гідроклорид (EDCI) (0,14 г, 0,57 ммоль) та 1-гідроксибензотриазол гідрат (НОВТ) (0,11 г, 0,59 ммоль) додавали до розчину 5-хлор-1-(3-метилбензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти (0,20 г, 0,67 ммоль) у ДХМ (10 мл). Після перемішування протягом 10 хвил. додавали 3-аміно-2,2-диметилпропан-1-ол (0,083 г, 0,80 ммоль). Після перемішування протягом 17,5 годин, додавали воду (10 мл), шари відокремлювали, органічну фазу промивали водою (3x15 мл) та сушили магній сульфатом. Очищали хроматографією на силікагелі застосуванням суміші ДХМ:метанол (3:1) як елюенту. Кристалізація сирого продукту дала 5-хлор-1-(3-метилбензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти (3-гідрокси-2,2-диметилпропіл)амід як білий твердий продукт (0,100 г, 43%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$ : 0,88 (s, 6H), 2,26 (s, 3H), 3,09 (brd, 2H,  $J=6,8$ ), 3,25 (d, 2H,  $J=6,8$ ), 3,45 (m, 1H), 5,74 (s, 2H), 6,54 (111, 1H), 6,77 (brd, 1H,  $J=7,8$ ), 6,85 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 7,01 (brd, 1H,  $J=7,8$ ), 7,11 (t, 1H,  $J=7,8$ ), 7,22 (dd, 1H,  $J=8,8$ , 1,9), 7,30 (d, 1H,  $J=8,8$ ), 7,61 (d, 1H,  $J=1,9$ );

EI-MS:  $m/z=385,8$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 2

5-Хлор-1-(3-трифлуорметилбензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти (3-гідрокси-2,2-диметилпропіл)амід



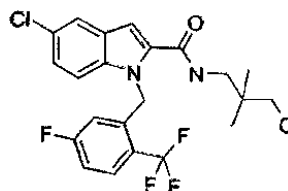
Заголовну сполуку отримували з 3-(трифлуорметил)бензилброміду способом, подібним описаному у прикладі 1.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$ : 0,89 (s, 6H), 3,13 (d, 2H,  $J=6,8$ ), 3,24 (d, 1H,  $J=6,5$ ), 3,26 (d, 2H,  $J=6,5$ ), 5,83 (s, 2H), 6,67 (brt, 1H,  $J=6,5$ ), 6,88 (s, 1H), 7,20 (d, 1H,  $J=7,8$ ), 7,24 (m, 2H), 7,30 (brs, 1H), 7,36 (t, 1H,  $J=7,8$ ), 7,47 (d, 1H,  $J=7,8$ ), 7,64 (m, 1H);

EI-MS:  $m/z=439,1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 3

5-Хлор-1-(2-трифлуорметил-5-флуорбензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти (3-гідрокси-2,2-диметилпропіл)амід



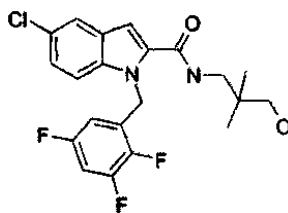
Заголовну сполуку отримували з 2-флуор-5-(трифлуорметил)бензилброміду способом, подібним описаному у прикладі 1.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$ : 0,92 (s, 6H), 3,14 (dd, 1H,  $J=5,9$ , 7,2), 3,20 (m, 2H), 3,28 (d, 2H,  $J=6,0$ ), 5,99 (brs, 1H), 6,09 (dd, 1H,  $J=10,0$ ), 6,75 (brt, 1H,  $J=6,0$ ), 6,95 (s, 1H), 6,98 (m, 1H), 7,09 (d, 1H,  $J=8,9$ ), 7,20-7,24 (dd, 1H,  $J=8,9$ , 2,0), 7,67 (d, 1H,  $J=2,0$ ), 7,70 (m, 1H);

EI-MS:  $m/z=457,4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 4

5-Хлор-1-(2,3,5-трифлуорбензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти (3-гідрокси-2,2-диметилпропіл)амід



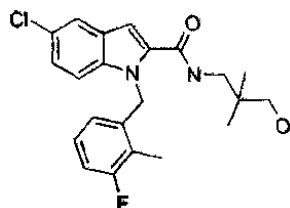
Заголовну сполуку отримували з 2,3,5-трифлуорбензилброміду способом, подібним описаному у прикладі 1.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$ : 0,95 (s, 6H), 3,13 (m, 1H), 3,27 (d, 2H,  $J=6,3$ ), 3,31 (d, 2H,  $J=6,5$ ), 5,85 (s, 1H), 6,24 (m, 1H), 6,78 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,22 (d, 1H,  $J=8,8$ ), 7,26 (dd, 1H,  $J=8,8$ , 1,8), 7,63 (d, 1H,  $J=1,8$ );

ЕІ-МС:  $m/z=425,0$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 5

5-Хлор-1-(2-метил-3-флуорбензил)-1Н-індол-2-карбонової кислоти (3-гідрокси-2,2-диметилпропіл)амід



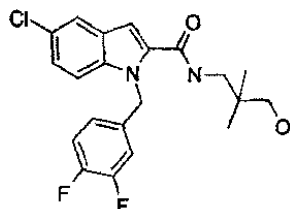
Заголовну сполуку отримували з 3-флуор-2-метилбензилброміду способом, подібним описаному у прикладі 1.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$ : 0,86 (s, 1H), 2,32 (d, 3H,  $J=1,8$ ), 3,05 (d, 2H,  $J=6,8$ ), 3,22 (d, 2H,  $J=6,8$ ), 3,28 (t, 1H,  $J=6,5$ ), 5,77 (s, 1H), 5,95 (m, 1H), 6,61 (t, 1H,  $J=6,5$ ), 6,88 (m, 2H), 6,89 (brs, 1H), 7,14 (d, 1H,  $J=8,8$ ), 7,21 (d, 1H,  $J=8,8$ , 1,8), 7,65 (d, 1H,  $J=1,8$ );

ЕІ-МС:  $m/z=403,1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 6

5-Хлор-1-(3,4-дифлуорбензил)-1Н-індол-2-карбонової кислоти (3-гідрокси-2,2-диметилпропіл)амід



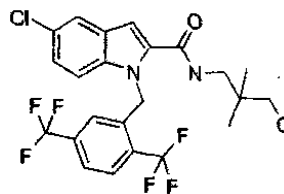
Заголовну сполуку отримували з 3,4-дифлуорбензилброміду способом, подібним описаному у прикладі 1.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$ : 0,92 (s, 6H), 3,19 (d, 2H,  $J=6,5$ ), 3,28 (d, 2H,  $J=6,3$ ), 3,28 (m, 3H), 5,72 (s, 1H), 6,69 (t, 1H,  $J=6,3$ ), 6,80-6,86 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,63 (brs, 1H);

ЕІ-МС:  $m/z=407,1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 7

5-Хлор-1-(2,5-біс-трифлуорметилбензил)-1Н-індол-2-карбонової кислоти (3-гідрокси-2,2-диметилпропіл)амід



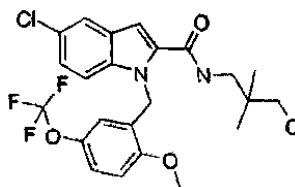
Заголовну сполуку отримували з 2,5-біс(трифлуорметил)бензилхлориду способом, подібним описаному у прикладі 1.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$ : 0,90 (s, 6H), 3,11 (brs, 3H), 3,26 (d, 2H,  $J=6,5$ ), 6,05 (brs, 2H), 6,63 (brs, 1H), 6,78 (brt, 1H,  $J=6,5$ ), 6,98 (s, 1H), 7,10 (d, 1H,  $J=8,8$ ), 7,23 (dd, 1H,  $J=8,8$ , 1,9), 7,59 (d, 1H,  $J=8,2$ ), 7,68 (d, 1H,  $J=1,9$ ), 7,85 (d, 1H,  $J=8,2$ );

ЕІ-МС:  $m/z=507,0$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 8

5-Хлор-1-(2-метокси-5-трифлуорметоксибензил)-1Н-індол-2-карбонової кислоти (3-гідрокси-2,2-диметилпропіл)амід



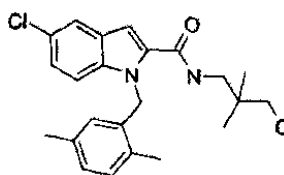
Заголовну сполуку отримували з 2-метокси-5-(трифлуорметокси)бензилхлориду способом, подібним описаному у прикладі 1.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$ : 0,89 (s, 6H), 3,06 (d, 2H,  $J=7,0$ ), 3,34 (d, 2H,  $J=6,8$ ), 3,37 (t, 1H,  $J=7,0$ ), 3,90 (s, 1H), 5,78 (brs, 2H), 6,20 (d, 1H,  $J=2,3$ ), 6,59 (brt, 1H,  $J=6,8$ ), 6,85 (d, 1H,  $J=8,8$ ), 6,88 (s, 1H), 7,03 (d, 2H,  $J=8,8$ , 2,3), 7,22 (m, 2H), 7,63 (brs, 1H);

ЕІ-МС:  $m/z=485,3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 9

5-Хлор-1-(2,5-диметилбензил)-1Н-індол-2-карбонової кислоти (3-гідрокси-2,2-диметилпропіл)амід



Заголовну сполуку отримували з 2-хлорметил-1,4-диметилбензолу способом, подібним описаному у прикладі 1.

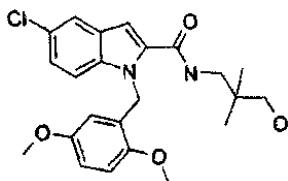
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$ : 0,73 (s, 6H), 1,98 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 3,03 (d, 2H,  $J=5,7$ ), 3,07 (d, 2H,  $J=6,3$ ), 4,46 (t, 1H,  $J=5,7$ ), 5,81 (s, 2H), 5,89 (s, 1H), 6,89 (d, 1H,  $J=7,5$ ), 7,06 (d, 1H,  $J=7,5$ ), 7,31 (s, 1H), 7,55 (d, 1H,  $J=8,4$ ), 7,60 (d, 1H,  $J=8,4$ ), 8,32 (s, 1H), 8,59 (t, 1H,  $J=6,3$ );

ЕІ-МС:  $m/z=398,9$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 10

5-Хлор-1-(2,5-диметоксибензил)-1Н-індол-2-карбонової кислоти (3-гідрокси-2,2-диметилпропіл)амід





Розчин фосфор триброміду (5,74 мл, 60,4 ммоль) у безводному ДХМ (90 мл) додавали протягом 20 хвил. при перемішуванні до охолодженого розчину 2,5-диметоксибензильового спирту (25,0 г, 148,8 ммоль) у ДХМ (180 мл), підтримуючи температур між  $-5^{\circ}\text{C}$  та  $0^{\circ}\text{C}$ . Після додавання реакційну суміш перемішували при цій температурі ще 20 хвил. Додавали воду (200 мл). Після розділення шарів органічний матеріал промивали водою (3x200 мл), сушили магній сульфатом та випарювали до сухого стану під зменшеним тиском. Утворений сирий продукт кристалізували з суміші діетил-етер/гептан, отримуючи 2-бромметил-1,4-диметокси-бензол (24,2 г, 72%).

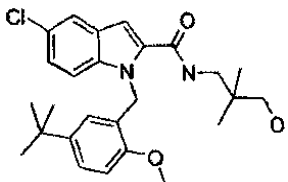
Заголовну сполуку тоді отримували способом, подібним описаному у прикладі 1.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$ : 0,88 (s, 6H), 3,08 (d, 2H,  $J=7,0$ ), 3,25 (d, 2H,  $J=6,8$ ), 3,52 (t, 1H,  $J=7,0$ ), 3,57 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 5,75 (s, 2H), 6,03 (d, 1H,  $J=2,9$ ), 6,59 (brt, 1H,  $J=6,8$ ), 6,68 (dd, 1H,  $J=8,8$ , 2,9), 6,80 (d, 1H,  $J=8,8$ ), 6,85 (s, 1H), 7,19 (dd,  $J=8,8$ , 1,9), 7,27 (m, 1H), 7,60 (d, 1H,  $J=1,9$ );

EI-MS:  $m/z=431,3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 11

5-Хлор-1-(5-трет-бутил-2-метоксибензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти (3-гідрокси-2,2-диметилпропіл)амід



Гідрогенхлорид продували протягом 5 хвил. при перемішуванні у розчин 5-трет-бутил-2-метоксибензойної кислоти (5,00 г, 24,0 ммоль) у метанолі (100 мл) при  $0^{\circ}\text{C}$ , після чого розчин гріли при кипінні під зворотним холодильником протягом 17,5 годин. Реакційну суміш охолоджували, випарювали до сухого стану під зменшеним тиском та очищали хроматографією на силікагелі застосуванням діетил-етеру як елюенту, отримуючи 5-трет-бутил-2-метоксибензойної кислоти метил-естер як біло-кремовий твердий продукт (5,06 г, 95%).

Розчин 1,0M літій алюмогідриду у діетил-етері (27,0 мл, 27,0 ммоль) додавали краплями протягом 10 хвил. до розчину 5-трет-бутил-2-метоксибензойної кислоти метил-естеру (5,00 г, 22,4 ммоль) у діетил-етері (90 мл) під азотом, підтримуючи температуру між  $0^{\circ}\text{C}$  та  $5^{\circ}\text{C}$ . При закінченні додавання реакційну суміш перемішували при  $20^{\circ}\text{C}$  протягом 3,5 годин, тоді знов охолоджували до  $0^{\circ}\text{C}$ . Додавання води (5 мл) знищувало будь-який надлишок реагенту, а

фільтруванням утвореної суміші через дикаліт видаляли непотрібний неорганічний залишок. Сушка утвореного фільтрату магній сульфатом, випарювання під зменшеним тиском дали (5-трет-бутил-2-метоксибеніл)метанол як біло-жовту смолу (4,20 г, 21,6 ммоль, 96%).

Трифенілфосфін (5,84 г, 22,3 ммоль) додавали до розчину (5-трет-бутил-2-метоксибеніл)метанолу (4,20 г, 21,8 ммоль) у безводному ДХМ (80 мл) та суміш охолоджували до  $10^{\circ}\text{C}$ . Карбон тетрабромід (7,39 г, 22,3 ммоль) додавали при перемішуванні протягом 10 хвил., та після 30 хвил. температуру підвищували до зовнішньої температури. Перемішування продовжували протягом 17,5 годин, коли розчинник зменшували до 20 мл під зменшеним тиском. Додавання гептану (80 мл) при перемішуванні призводило до осадження трифенілфосфін оксиду, котрий видаляли фільтруванням суміші через дикаліт. Випарювання фільтрату дало соломенно-жовту смолу, очистки котрої було досягнуто хроматографією на силікагелі застосуванням суміші гептан:ДХМ (1: 1) як елюенту, отримуючи 2-бромметил-4-трет-бутил-1-метоксибензол як прозору смолу (2,02 г, 36%).

Натрій гідрид (60% дисперсія у мінеральному маслі, 0,154 г, 3,85 ммоль) додавали до розчину 5-хлор-1H-індол-2-карбонової кислоти етил-естеру (0,70 г, 3,14 ммоль) у диметилформаміді (8 мл) при перемішуванні під азотом, а потім через 1 годину 2-бромметил-4-трет-бутил-1-метоксибензол (1,00 г, 3,89 ммоль). Після перемішування протягом 17 годин, реакційну суміш розбавляли водою (15 мл), екстрагували етилацетатом (2x30 мл), промивали водою (2x30 мл), сушили магній сульфатом та випарювали до сухого стану під зменшеним тиском. Очищали хроматографією на силікагелі застосуванням ДХМ як елюенту, отримуючи 1-(5-трет-бутил-2-метоксибензил)-5-хлор-1H-індол-2-карбонової кислоти етил-естер як білуватий твердий продукт (1,18 г, 2,95 ммоль, 94%).

Розчин 4 M водного натрій гідроксиду (1,10 мл) додавали до розчину 1-(5-трет-бутил-2-метоксибензил)-5-хлор-1H-індол-2-карбонової кислоти етил-естеру (1,13 г, 2,82 ммоль) в етанолі (15 мл) та реакційну суміш гріли при  $45^{\circ}\text{C}$  протягом 3 годин. Після концентрування суміші до 5,0 мл додавали розчин 2 M водної  $\text{HCl}$  (2,0 мл) для осадження білого твердого продукту, котрий фільтрували, промивали водою (3x30 мл) та сушили під вакуумом, отримуючи 1-(5-трет-бутил-2-метоксибензил)-5-хлор-1H-індол-2-карбонову кислоту (1,03 г, 2,77 ммоль, 98%).

1-(3-Диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід гідрохлорид (0,11 г, 0,57 ммоль) а потім 1-гідроксибензотриазол гідрат (0,08 г, 0,59 ммоль) додавали до розчину 1-(5-трет-бутил-2-метоксибензил)-5-хлор-1H-індол-2-карбонової кислоти (0,20 г, 0,54 ммоль) у ДХМ (10,0 мл) та після перемішування протягом 10 хвил. додавали 3-аміно-2,2-диметилпропан-1-ол (67 мг, 0,65 ммоль). Після перемішування протягом 17,5 годин, додавали воду (10 мл), шари відокремлювали, органічний матеріал промивали водою (3x15 мл) та сушили магній сульфатом. Очищали хро-

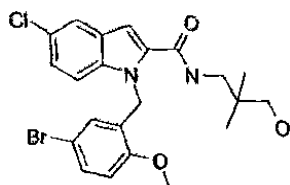
матографією на силікагелі застосуванням суміші ДХМ:метанол (3:1) як елюенту. Кристалізація сирого продукту дала заголовну сполуку як білий твердий продукт (90 мг, 36%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$ : 0,88 (s, 6H), 1,07 (s, 9H), 3,08 (d, 2H,  $J=6,8$ ), 3,25 (d, 2H,  $J=7,0$ ), 3,46 (t, 1H,  $J=7,0$ ), 3,83 (s, 3H), 5,77 (s, 2H), 6,52 (m, 2H), 6,78 (d, 1H,  $J=8,5$ ), 6,85 (s, 1H), 7,14-7,20 (m, 2H), 7,31 (d, 1H,  $J=8,8$ ), 7,60 (d, 1H,  $J=1,8$ );

ЕІ-МС:  $m/z=457,1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 12

5-Хлор-1-(2-метокси-5-бромбензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти (3-гідрокси-2,2-диметилпропіл)амід



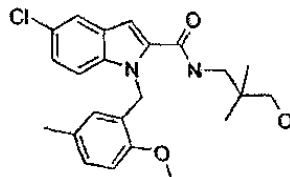
Заголовну сполуку отримували з 2-метокси-5-бромбензилового спирту способом, подібним описаному у прикладі 11.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$ : 0,90(s, 6H), 3,07 (brs, 2H), 3,25 (d, 2H,  $J=6,6$ ), 3,45 (brs, 1H), 3,87 (s, 3H), 5,74 (s, 2H), 6,47 (d, 1H,  $J=2,5$ ), 6,64 (t, 1H,  $J=6,6$ ), 6,75 (d, 1H,  $J=8,8$ ), 6,88 (s, 1H), 7,20-7,24 (m, 2H), 7,27 (dd, 1H,  $J=8,8$ , 2,5), 7,63 (brs, 1H);

ЕІ-МС:  $m/z=481,0$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 13

5-Хлор-1-(2-метокси-5-метилбензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти (3-гідрокси-2,2-диметилпропіл)амід



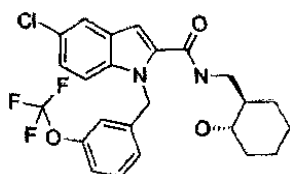
Заголовну сполуку отримували з 5-метил-2-метоксибензойної кислоти способом, подібним описаному у прикладі 11.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$ : 0,88 (s, 6H), 2,08 (s, 3H), 3,08 (d, 2H,  $J=7,0$ ), 3,25 (d, 2H,  $J=6,8$ ), 3,47 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 5,73 (s, 2H), 6,30 (d, 1H,  $J=1,7$ ), 6,55 (s, 1H), 6,76 (d, 1H,  $J=8,3$ ), 6,85 (s, 1H), 6,96 (dd, 1H,  $J=8,3$ , 1,7), 7,19 (dd, 1H,  $J=8,8$ , 1,9), 7,29 (d, 1H,  $J=8,8$ ), 7,61 (d, 1H,  $J=1,9$ );

ЕІ-МС:  $m/z=415,0$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 14

транс-5-Хлор-1-(3-трифлуорметоксибензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти (2-гідроксициклогексилметил)амід



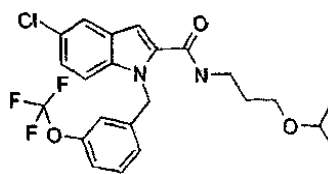
Заголовну сполуку отримували з 3-трифлуорметоксибензилброміду та транс-2-амінометил-1-циклогексанолу способом, подібним описаному у прикладі 1.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$ : 0,86-1,35 (m, 4H), 1,40-1,49 (m, 1H), 1,63-1,70 (m, 2H), 1,70-1,77 (m, 1H), 1,88-1,95 (m, 1H), 2,98 (ddd, 1H,  $J=14,1$ , 5,5, 4,0), 3,06-3,15 (m, 2H), 3,99 (ddd, 1H,  $J=13,8$ , 8,5, 3,5), 5,80, 5,83 (ABq, 2H,  $J=16,5$ ), 6,85 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,93-6,98 (m, 2H), 7,04-7,08 (m, 1H), 7,23-7,29 (m, 3H), 7,62 (brt, 1H,  $J=1,4$ );

ЕІ-МС:  $m/z=481,2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 503,0  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

Приклад 15

5-Хлор-1-(3-трифлуорметоксибензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти (3-ізопропоксипропіл)амід



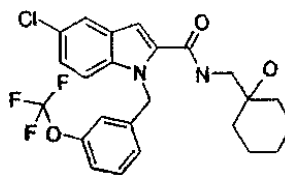
Заголовну сполуку отримували з 3-трифлуорметоксибензилброміду та етил-3-ізопропоксипропіламіну способом, подібним описаному у прикладі 1.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$ : 1,19 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,85 (квінт, 2H,  $J=5,8$ ), 3,51-3,63 (m, 5H), 5,84 (s, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,91 (brs, 1H), 6,96 (brd, 1H,  $J=7,9$ ), 7,06 (d brt, 1H,  $J=7,9$ , 1,3), 7,20 (8,1H), 7,21 (s, 1H), 7,26 (t, 1H,  $J=7,9$ ), 7,32 (brt, 1H), 7,62 (t, 1H,  $J=1,3$ );

ЕІ-МС:  $m/z=469,5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 16

5-Хлор-1-(3-трифлуорметоксибензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти (1-гідроксициклогексилметил)амід



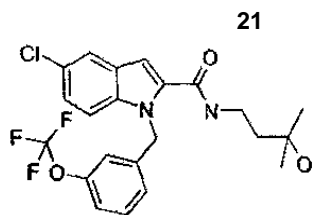
Заголовну сполуку отримували з 3-трифлуорметоксибензилброміду та 1-амінометил-1-циклогексанолу гідрохлориду способом, подібним описаному у прикладі 1.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta_{\text{H}}$ : 1,22-1,67 (m, 10H), 3,34 (brs, 2H), 5,85 (s, 2H), 6,91 (brs, 1H), 7,00 (brd, 1H,  $J=8,0$ ), 7,10 (brd, 1H,  $J=8,0$ ), 7,13 (s, 1H), 7,23 (dd, 1H,  $J=8,8$ , 2,0), 7,32 (t, 1H,  $J=8,0$ ), 7,42 (d, 1H,  $J=8,8$ ), 7,67 (d, 1H,  $J=2,0$ );

ЕІ-МС:  $m/z=481,3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 17

5-Хлор-1-(3-трифлуорметоксибензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти (3-гідрокси-3-метилбутил)амід



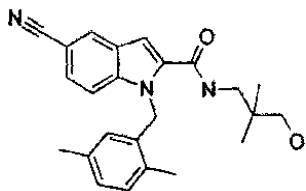
Розчин 3,0М метилмагній броміду у діетил-етері (0,5 мл, 1,50 ммоль) додавали краплями до розчину 3-[[5-хлор-1-(3-трифлуорметоксибензил)-1H-індол-2-карбоніл]аміно]пропіонової кислоти етил-естеру (Приклад 15) (200 мг, 0,42 ммоль) у ТГФ (4 мл) під азотом, підтримуючи температуру між 0 та 5°C. Після перемішування при 0°C протягом 2 годин реакцію гасили повільним виливанням реакційної суміші у воду (2,0 мл). Леткі розчинники тоді видаляли під зменшеним тиском та водний залишок фільтрували. Очищали хроматографією на силікагелі застосуванням суміші гептан:етилацетат (9:1, а потім 4:1) як елюенту, отримуючи 5-хлор-1-(3-трифлуорметоксибензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти (3-гідрокси-3-метилбутил)амід як білуватий твердий продукт (28 мг, 15%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>: 1,31 (s, 6H), 1,56 (t, 2H, J=6,2), 3,57 (q, 2H, J=6,2), 5,83 (s, 2H), 6,82 (s, 1H), 6,92 (brs, 1H), 6,96 (d, 1H, J=8,0), 7,05 (d, 1H, J=8,0), 7,20 (m, 2H), 7,25 (t, 1H, J=7,9), 7,29 (t, 1H, J=8,0), 7,60 (t, 1H, J=1,3);

EI-MS: m/z=455,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 18

5-Ціано-1-(2,5-диметилбензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти (3-гідрокси-2,2-диметилпропіл)амід



Заголовну сполуку отримували з 2-хлорметил-1,4-диметилбензолу та 5-ціано-1H-індол-2-карбонової кислоти (отримано літературним способом - дивись, наприклад, WO 199639384 pages 100-101 та EP 0655439 A2 pages 34, 48-49) способом, подібним описаному у прикладі 1.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub>: 0,72 (s, 6H), 1,98 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 3,03 (d, 2H, J=5,7), 3,07 (d, 2H, J=6,3), 4,47 (t, 1H, J=5,7), 5,81 (s, 2H), 5,88 (s, 1H), 6,89 (d, 1H, J=7,5), 7,06 (d, 1H, J=7,5), 7,31 (s, 1H), 7,56 (dd, 1H, J=8,5, 1,3), 7,59 (d, 1H, J=8,5), 6,59 (t, 1H, J=6,3);

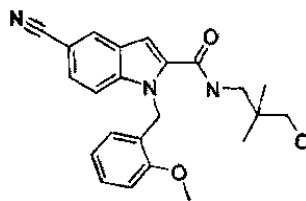
EI-MS: m/z=390,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 19

5-Ціано-1-(2-метоксибензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти (3-гідрокси-2,2-диметилпропіл)амід

92000

22



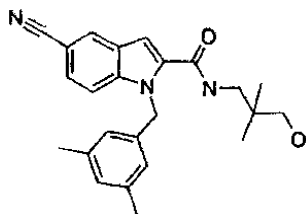
Заголовну сполуку отримували з 2-метоксибензилхлориду способом, подібним описаному у прикладі 18.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>: 0,89 (s, 6H), 3,11 (s, 2H), 3,27 (d, 2H, J=6,5), 3,86 (s, 3H), 5,81 (s, 2H), 6,49 (d, 1H, J=7,5), 6,66 (brt, 1H, J=6,5), 6,74 (t, 1H, J=7,5), 6,87 (01, 1H, J=8,2), 6,97 (s, 1H), 7,19 (dt, 1H, J=7,5, 1,5), 7,43 (d, 1H, J=8,6), 7,46 (dd, 1H, J=8,6, 1,4), 8,00 (s, 1H);

EI-MS: m/z=392,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 20

5-Ціано-1-(3,5-диметилбензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти (3-гідрокси-2,2-диметилпропіл)амід



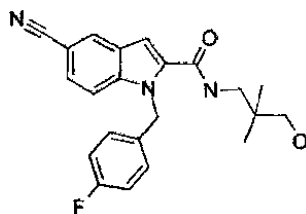
Заголовну сполуку отримували з 3,5-диметилбензилброміду способом, подібним описаному у прикладі 18.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>: 0,89 (s, 6H), 2,21 (s, 6H), 3,12 (d, 2H, J=6,8), 3,28 (d, 2H, J=6,3), 3,32 (t, 1H, J=6,8), 5,74 (s, 2H), 6,64 (brs, 2H), 6,68 (t, 1H, J=6,3), 6,85 (brs, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,45 (d, 1H, J=8,8), 7,49 (dd, J=8,8, 1,5), 8,02 (brs, 1H);

EI-MS: m/z=390,4 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 21

5-Ціано-1-(4-флуор-бензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти (3-гідрокси-2,2-диметилпропіл)амід



Заголовну сполуку отримували з 4-флуорбензилброміду способом, подібним описаному у прикладі 18.

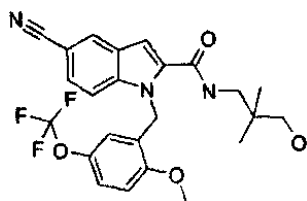
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>: 0,91 (s, 6H), 3,19 (s, 2H), 3,29 (d, 2H, J=6,3), 5,78 (s, 2H), 6,76 (brt, 1H, J=6,3), 6,90-7,00 (m, 3H), 7,02-7,08 (m, 2H), 7,43 (d, 1H, J=8,6, 1,5), 7,50 (dd, 1H, J=8,6, 1,5), 8,02 (brs, 1H);

EI-MS: m/z=380,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 22

23

5-Ціано-1-(2-метокси-5-трифлуорметоксибензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти (3-гідрокси-2,2-диметилпропіл)амід



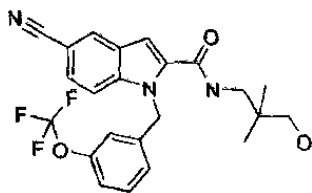
Заголовну сполуку отримували з 2-метокси-5-трифлуорметоксил бензилброміду способом, подібним описаному у прикладі 18.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$ : 0,90 (s, 6H), 3,13 (s, 2H), 3,28 (d, 2H,  $J=6,5$ ), 3,89 (s, 3H), 5,82 (s, 2H), 6,28 (d, 1H,  $J=1,8$ ), 6,80 (brt, 1H,  $J=6,5$ ), 6,86 (d, 1H,  $J=8,9$ ), 7,01 (s, 1H), 7,05 (dd, 1H,  $J=8,9$ , 1,8), 7,40 (d, 1H,  $J=8,8$ ), 7,48 (dd, 1H,  $J=8,8$ , 1,3), 8,02 (brs, 1H);

EI-МС:  $m/z=476,0$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 23

5-Ціано-1-(3-трифлуорметоксibenзил)-1H-індол-2-карбонової кислоти (3-гідрокси-2,2-диметилпропіл)амід



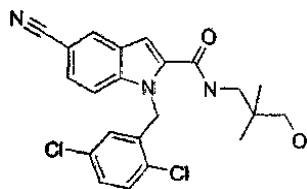
Заголовну сполуку отримували з 3-трифлуорметоксibenзилброміду способом, подібним описаному у прикладі 18.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$ : 0,90 (s, 6H), 3,18 (s, 2H), 3,29 (d, 2H,  $J=6,2$ ), 5,84 (s, 2H), 6,80 (brt, 1H,  $J=6,2$ ), 6,84 (brs, 1H), 6,99 (br d, 1H,  $J=7,9$ ), 7,01 (s, 1H), 7,08 (br d, 1H,  $J=7,9$ ), 7,29 (t, 1H,  $J=7,9$ ), 7,40 (d, 1H,  $J=8,7$ ), 7,50 (dd, 1H,  $J=8,7$ , 1,4), 8,03 (d, 1H,  $J=1,4$ );

EI-МС:  $m/z=446,0$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 24

5-Ціано-1-(2,5-дихлорбензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти (3-гідрокси-2,2-диметилпропіл)амід



Заголовну сполуку отримували з 2,5-дихлорбензилброміду способом, подібним описаному у прикладі 18.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$ : 0,93 (s, 6H), 3,01 (t, 1H,  $J=6,4$ ), 3,23 (d, 2H,  $J=6,4$ ), 3,28 (d, 2H,  $J=6,2$ ), 5,88 (s, 2H), 6,37 (d, 1H,  $J=2,4$ ), 6,91 (br t, 1H,  $J=6,2$ ), 7,06 (s, 1H), 7,16 (dd, 1H,  $J=6,0$ , 2,4),

92000

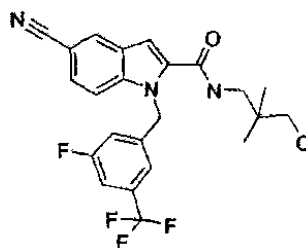
24

7,31 (d, 1H,  $J=8,4$ ), 7,34 (d, 1H,  $J=8,4$ ), 7,50 (dd, 1H,  $J=8,5$ , 2,4), 8,05 (brs, 1H);

EI-МС:  $m/z=430,0$ , 432,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 25

5-Ціано-1-(3-флуор-5-трифлуорметилбензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти (3-гідрокси-2,2-диметилпропіл)амід



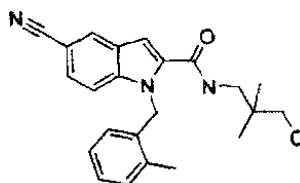
Заголовну сполуку отримували з 3-флуор-5-трифлуорметилбензилброміду способом, подібним описаному у прикладі 18.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$ : 0,94 (s, 6H), 2,92 (t, 1H,  $J=6,2$ ), 3,25 (d, 2H,  $J=6,5$ ), 3,31 (d, 2H,  $J=6,5$ ), 5,29 (s, 1H), 6,03 (s, 2H), 6,10 (dd, 1H,  $J=9,3$ , 1,8), 6,90-7,04 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 7,48 (d, 1H,  $J=8,7$ ), 7,72 (m, 1H), 8,07 (s, 1H);

EI-МС:  $m/z=448,0$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 26

5-Ціано-1-(2-метилбензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти (3-гідрокси-2,2-диметилпропіл)амід



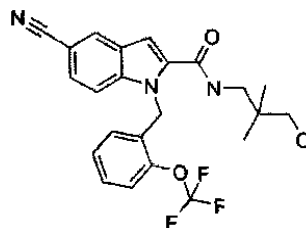
Заголовну сполуку отримували з 2-метилбензилброміду способом, подібним описаному у прикладі 18.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$ : 0,84 (s, 6H), 2,41 (s, 3H), 3,01 (d, 2H,  $J=5,8$ ), 3,10-3,19 (m, 1H), 3,22 (d, 2H,  $J=6,5$ ), 5,80 (s, 2H), 6,13 (d, 1H,  $J=7,5$ ), 6,66 (br s, 1H), 6,93 (t, 1H,  $J=7,5$ ), 7,01 (s, 1H), 7,12 (t, 1H,  $J=7,5$ ), 7,19 (d, 1H,  $J=7,5$ ), 7,31 (d, 1H,  $J=8,7$ ), 7,46 (dd, 1H,  $J=8,7$ , 1,5), 8,04 (brs, 1H);

EI-МС:  $m/z=376,5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 27

5-Ціано-1-(2-трифлуорметоксибензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти (3-гідрокси-2,2-диметилпропіл)амід



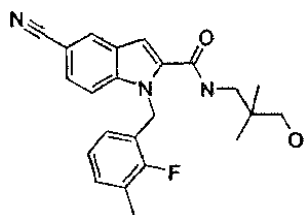
Заголовну сполуку отримували з 2-(трифлуорметокси)бензилброміду способом, подібним описаному у прикладі 18.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$ : 0,92 (s, 6H), 3,01 (t, 1H,  $J=6,5$ ), 3,22 (d, 2H,  $J=6,5$ ), 3,30 (d, 2H,  $J=6,5$ ), 5,90 (s, 2H), 6,59 (d, 1H,  $J=8,2$ ), 6,82 (ddd, 1H,  $J=8,2$ , 6,0, 2,8), 7,01 (s, 1H), 7,09 (m, 1H), 7,28 (m, 3H), 7,47 (dd, 1H,  $J=8,7$ , 1,5), 8,03 (brs, 1H);

ЕІ-МС:  $m/z=446,0$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 28

5-Ціано-1-(2-флуор-3-метилбензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти (3-гідрокси-2,2-диметилпропіл)амід



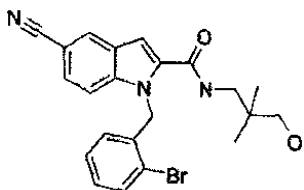
Заголовну сполуку отримували з 2-флуор-3-метилбензилброміду способом, подібним описаному у прикладі 18.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$ : 0,92 (s, 6H), 2,26 (d, 3H,  $J=1,5$ ), 3,21 (s, 2H), 3,31 (d, 2H,  $J=6,4$ ), 5,87 (s, 2H), 6,58 (brt, 1H,  $J=7,3$ ), 6,80 (brt, 1H,  $J=6,4$ ), 6,85 (t, 1H,  $J=7,5$ ), 6,98 (s, 1H), 7,05 (t, 1H,  $J=7,3$ ), 7,43 (d, 1H,  $J=8,7$ ), 7,48 (dd, 1H,  $J=8,7$ , 1,4), 8,00 (s, 1H);

ЕІ-МС:  $m/z=394,0$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 29

5-Ціано-1-(2-бромбензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти (3-гідрокси-2,2-диметилпропіл)амід



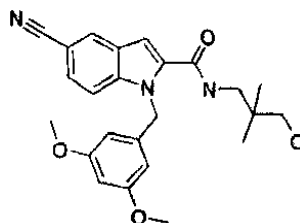
Заголовну сполуку отримували з 2-бромбензилброміду способом, подібним описаному у прикладі 18.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$ : 0,91 (s, 6H), 3,17 (d, 2H,  $J=5,2$ ), 3,18 (s, 1H), 3,28 (d, 2H,  $J=6,5$ ), 5,88 (s, 2H), 6,30 (m, 1H), 6,83 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,08 (m, 2H), 7,30 (d, 1H,  $J=8,8$ ), 7,47 (d, 1H,  $J=8,5$ ), 7,60 (d, 1H,  $J=7,2$ ), 8,05 (s, 1H);

ЕІ-МС:  $m/z=440,0$ , 442,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 30

5-Ціано-1-(3,5-диметоксибензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти (3-гідрокси-2,2-диметилпропіл)амід



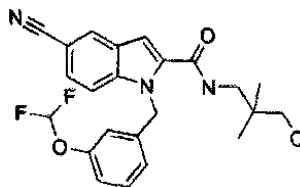
Заголовну сполуку отримували з 3,5-диметоксибензилброміду способом, подібним описаному у прикладі 18.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$ : 0,90 (s, 6H), 3,13 (d, 2H,  $J=6,7$ ), 3,31 (d, 2H,  $J=6,6$ ), 3,35 (t, 1H,  $J=6,7$ ), 3,70 (s, 6H), 5,75 (s, 2H), 6,15 (d, 2H,  $J=2,2$ ), 6,31 (t, 1H,  $J=2,3$ ), 6,74 (br t, 1H,  $J=6,6$ ), 6,98 (s, 1H), 7,43 (d, 1H,  $J=8,7$ ), 7,48 (dd, 1H,  $J=8,7$ , 1,5), 8,00 (brs, 1H);

ЕІ-МС:  $m/z=422,1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 31

5-Ціано-1-(3-дифлуорметоксибензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти (3-гідрокси-2,2-диметилпропіл)амід



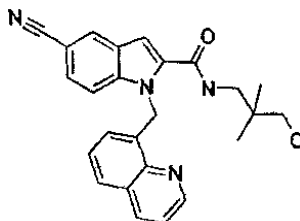
Заголовну сполуку отримували з 3-(дифлуорметокси)бензилброміду способом, подібним описаному у прикладі 18.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$ : 0,90 (s, 6H), 3,10-3,18 (m, 2H), 3,18-3,22 (m, 1H), 3,28 (d, 2H,  $J=7,2$ ), 5,82 (s, 2H), 6,46 (t, 1H,  $J=7,3$ ), 6,75-6,80 (m, 2H), 6,87 (brd, 1H,  $J=8,0$ ), 6,98 (dd, 1H,  $J=8,0$ , 2,0), 7,01 (s, 1H), 7,25 (t, 1H,  $J=8,0$ ), 7,41 (d, 1H,  $J=8,4$ ), 7,51 (dd, 1H,  $J=8,8$ , 1,6), 8,04 (brs, 1H);

ЕІ-МС:  $m/z=428,1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 32

5-Ціано-1-хінолін-8-іл-метил-1H-індол-2-карбонової кислоти (3-гідрокси-2,2-диметилпропіл)амід



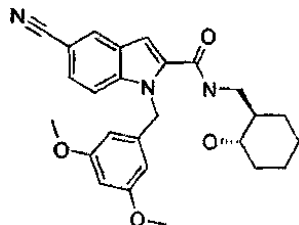
Заголовну сполуку отримували з 8-(бромметил)хіноліну способом, подібним описаному у прикладі 18.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$ : 0,90 (s, 6H), 3,16-3,20 (m, 2H), 3,22-3,26 (m, 1H), 3,30 (d, 2H,  $J=6,5$ ), 6,49 (s, 2H), 7,00 (d, 1H,  $J=7,1$ ), 7,04 (s, 1H), 7,13 (brt, 1H,  $J=6,5$ ), 7,33-7,45 (m, 3H), 7,47 (dd, 1H,  $J=8,3$ , 4,3), 7,73 (d, 1H,  $J=8,3$ ), 8,01 (brs, 1H), 8,18 (dd, 1H,  $J=8,3$ , 1,8), 8,97 (dd, 1H,  $J=4,3$ , 1,8);

EI-MS:  $m/z=413,1$   $[M+H]^+$ .

Приклад 33

транс-5-Ціано-1-(3,5-диметоксибензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти (2-гідроксициклогексилметил)амід



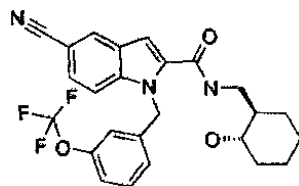
Заголовну сполуку отримували з 3,5-диметоксибензилброміду та транс-2-амінометил-1-циклогексанолу способом, подібним описаному у прикладі 18.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$ : 0,95-1,33 (m, 3H), 1,39-1,48 (m, 1H), 1,62-1,77 (s, 3H), 1,87-1,94 (m, 1H), 2,94-3,01 (m, 1H), 3,05-3,12 (m, 2H), 3,70 (s, 6H), 3,96-4,04 (m, 1H), 5,73, 5,80 (ABq, 2H,  $J=16,3$ ), 6,15 (d, 2H,  $J=2,3$ ), 6,30 (t, 1H,  $J=2,3$ ), 6,95 (s, 1H), 7,01 (m, 1H), 7,42 (d, 1H,  $J=8,8$ ), 7,47 (dd, 1H,  $J=8,8, 1,5$ ), 7,99 (m, 1H);

EI-MS:  $m/z=447,7$   $[M+H]^+$ .

Приклад 34

транс-5-Ціано-1-(3-трифлуорметоксибензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти (2-гідроксициклогексилметил)амід



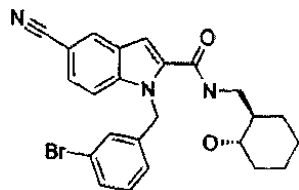
Заголовну сполуку отримували з 3-(трифлуорметокси)бензилброміду та транс-2-амінометил-1-циклогексанолу способом, подібним описаному у прикладі 18.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{MeOD}$ )  $\delta_{\text{H}}$ : 0,80-1,82 (m, 8H), 1,14 (brt, 2H), 3,01-3,09 (m, 1H), 3,14-3,23 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 4,66 (d, 1H,  $J=5,0$ ), 5,94 (s, 2H), 7,03 (s, 1H), 7,05 (brd, 1H,  $J=8,2$ ), 7,22 (brd, 1H,  $J=8,2$ ), 7,40 (t, 1H,  $J=8,2$ ), 7,60 (dd, 1H,  $J=8,8, 1,4$ ), 7,80 (d, 1H,  $J=8,8$ ), 8,30 (d, 1H,  $J=1,4$ ), 8,66 (tr, 1H,  $J=5,9$ );

EI-MS:  $m/z=472,0$   $[M+H]^+$ .

Приклад 35

транс-5-Ціано-1-[3-бромбензил]-1H-індол-2-карбонової кислоти (2-гідроксициклогексилметил)амід



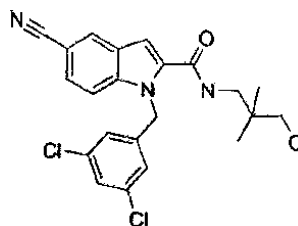
Заголовну сполуку отримували з 3-бромбензилброміду та транс-2-амінометил-1-циклогексанолу способом, подібним описаному у прикладі 18.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{MeOD}$ )  $\delta_{\text{H}}$ : 0,97 (m, 1H), 1,23 (m, 3H), 1,42 (m, 1H), 1,66 (m, 3H), 1,90 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 3,34-3,40 (dd, 1H,  $J=13,6, 4,0$ ), 3,48-3,55 (dd, 1H,  $J=13,6, 6,6$ ), 5,80-5,91 (dd, 2H,  $J=24,4, 16,4$ ), 6,99 (d, 1H,  $J=8,3$ ), 6,99 (d, 1H,  $J=8,3$ ), 7,15 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,36 (d, 1H,  $J=7,8$ ), 7,54 (dd, 1H,  $J=8,6, 1,5$ ), 7,64 (d, 1H,  $J=8,6$ ), 8,13 (m, 1H);

EI-MS:  $m/z=466,2$   $[M+H]^+$ .

Приклад 36

5-Ціано-1-(3,5-дихлорбензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти (3-гідрокси-2,2-диметилпропіл)амід



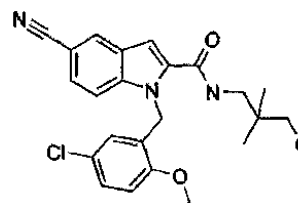
3,5-Дихлорбензилбромід, отриманий від 3,5-дихлорбензилового спирту способом, подібним описаному у прикладі 11, застосовували для отримання заголовної сполуки способом, подібним описаному у прикладі 18.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{MeOD}$ )  $\delta_{\text{H}}$ : 0,88 (s, 6H), 3,19 (s, 2H), 3,24 (s, 2H), 5,85 (s, 2H), 6,97 (t, 2H), 7,25 (brs, 1H), 7,29 (t, 1H,  $J=1,9$ ), 7,56 (dd, 1H,  $J=8,7, 1,9$ ), 7,63 (d, 1H,  $J=8,7$ ), 8,15 (s, 1H);

EI-MS:  $m/z=412,1, 414,1$   $[M-\text{OH}]^+$ .

Приклад 37

5-Ціано-1-(5-хлор-2-метоксибензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти (3-гідрокси-2,2-диметилпропіл)амід



5-Хлор-2-метоксибензилбромід, отриманий з 5-хлор-2-метоксибензилового спирту способом, подібним описаному у прикладі 11, застосовували для отримання заголовної сполуки способом, подібним описаному у прикладі 18.

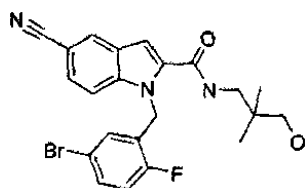
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{MeOD}$ )  $\delta_{\text{H}}$ : 0,87 (s, 6H), 3,14 (s, 2H), 3,22 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 5,80 (s, 2H), 6,41 (d, 1H,  $J=2,8$ ), 6,94 (d, 1H,  $J=8,8$ ), 7,18 (dd, 1H,  $J=8,8, 2,5$ ), 7,19 (s, 1H), 7,52 (dd, 2H,  $J=8,8, 1,5$ ), 7,57 (d, 1H,  $J=8,8$ ), 8,12 (brs, 1H);

EI-MS:  $m/z=426,0$   $[M+H]^+$ .

Приклад 38

5-Ціано-1-(5-бром-2-флуорбензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти (3-гідрокси-2,2-диметилпропіл)амід

29



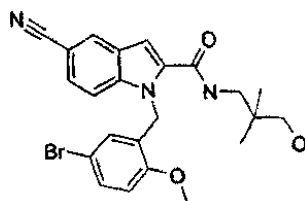
5-Бром-2-флуорбензилбромід, отриманий з 5-бром-2-флуорбензилового спирту способом, подібним описаному у прикладі 11, застосовували для отримання заголовної сполуки способом, подібним описаному у прикладі 18.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$ : 0,95 (s, 6H), 3,16-3,22 (m, 1H), 3,26 (d, 2H,  $J=5,8$ ), 3,34 (d, 2H,  $J=6,5$ ), 5,87 (s, 2H), 6,86 (brt, 1H,  $J=6,5$ ), 6,90-6,94 (m, 1H), 6,97 (t, 1H,  $J=8,8$ ), 7,02 (s, 1H), 7,31-7,37 (m, 1H), 7,42 (d, 1H,  $J=8,7$ ), 7,54 (d, 1H,  $J=8,7$ ), 8,05 (brs, 1H);

ЕІ-МС:  $m/z=458,3$ ,  $460,3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 39

5-Ціано-1-(5-бром-2-метоксибензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти (3-гідрокси-2,2-диметилпропіл)амід

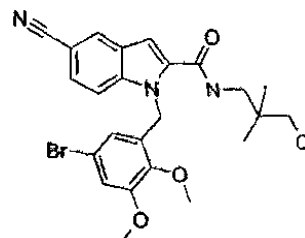


5-Бром-2-метоксибензилбромід, отриманий з 5-бром-2-метоксибензилового спирту способом, подібним описаному у прикладі 11, застосовували для отримання заголовної сполуки способом, подібним описаному у прикладі 18.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$ : 0,90 (s, 6H), 3,12 (m, 2H), 3,15 (m, 1H), 3,29 (d, 2H,  $J=6,4$ ), 3,86 (s, 3H), 5,78 (8, 2H), 6,55 (d, 1H,  $J=2,1$ ), 6,73 (brt, 1H,  $J=6,4$ ), 6,76 (d, 1H,  $J=8,7$ ), 7,00 (s, 1H), 7,30 (dd, 1H,  $J=6,5$ , 2,1), 7,40 (d, 1H,  $J=8,6$ ), 7,49 (dd, 1H,  $J=8,6$ , 1,3), 8,03 (brs, 1H);

ЕІ-МС:  $m/z=470,3$ ,  $472,3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 40



2,3-Диметокси-5-бромбензилбромід, отриманий з 5-бром-2,3-диметоксибензойної кислоти способом, подібним описаному у прикладі 11, застосовували для отримання заголовної сполуки способом, подібним описаному у прикладі 18.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$ : 0,93 (s, 6H), 3,15 (s, 2H), 3,30 (d, 2H,  $J=6,5$ ), 3,85 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 5,83 (s, 2H), 6,30 (d, 1H,  $J=2,2$ ), 6,80 (t, 1H,

92000

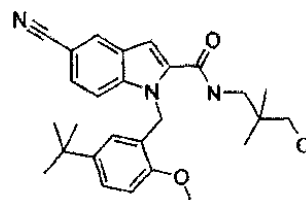
30

$J=6,5$ ), 6,91 (d, 1H,  $J=2,2$ ), 7,01 (s, 1H), 7,40 (d, 1H,  $J=8,6$ ), 7,48 (dd, 1H,  $J=8,6$ , 1,4), 8,02 (brs, 1H);

ЕІ-МС:  $m/z=500,1$ ,  $502,1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 41

5-Ціано-1-(5-трет-бутил-2-метоксибензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти (3-гідрокси-2,2-диметилпропіл)амід



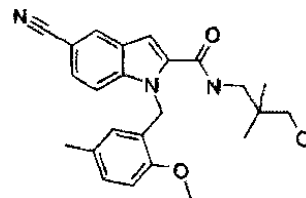
5-трет-бутил-2-метоксибензилбромід, отриманий з 5-трет-бутил-2-метоксибензойної кислоти способом, подібним описаному у прикладі 11, застосовували для отримання заголовної сполуки способом, подібним описаному у прикладі 18.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$ : 0,90 (s, 6H), 1,08 (s, 9H), 3,10 (d, 2H,  $J=6,3$ ), 3,27 (d, 2H,  $J=6,5$ ), 3,44 (t, 1H,  $J=6,3$ ), 3,82 (s, 3H), 5,81 (s, 2H), 6,57 (d, 1H,  $J=2,4$ ), 6,67 (brt, 1H,  $J=6,5$ ), 6,79 (d, 1H,  $J=8,5$ ), 6,98 (s, 1H), 7,19 (dd, 1H,  $J=8,5$ , 2,4), 7,46 (dd, 1H,  $J=8,8$ , 1,5), 7,49 (d, 2H,  $J=8,8$ ), 8,00 (brs, 1H);

ЕІ-МС:  $m/z=448,3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 42

5-Ціано-1-(2-метокси-5-метилбензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти (3-гідрокси-2,2-диметилпропіл)амід



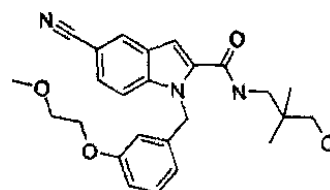
2-Метокси-5-метилбензилбромід, отриманий з 2-метокси-5-метилбензойної кислоти способом, подібним описаному у прикладі 11, застосовували для отримання заголовної сполуки способом, подібним описаному у прикладі 18.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$ : 0,90 (s, 6H), 2,09 (s, 3H), 3,13 (d, 2H,  $J=6,6$ ), 3,25-3,32 (m, 3H,  $J=6,5$ ), 3,81 (s, 3H), 5,77 (s, 2H), 6,38 (d, 1H,  $J=1,8$ ), 6,65 (brt, 1H,  $J=6,6$ ), 6,76 (d, 1H,  $J=8,5$ ), 6,96-7,01 (m, 2H), 7,45-7,46 (m, 2H), 8,03 (t, 1H,  $J=1,3$ );

ЕІ-МС:  $m/z=406,5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 43

5-Ціано-1-[3-(2-метоксіетокси)бензил]-1H-індол-2-карбонової кислоти (3-гідрокси-2,2-диметилпропіл)амід



3-Гідроксибензиловий спирт (3,76 г, 30 ммоль), 2-брометилметил-етер (8,0 мл, 85 ммоль) та цезій карбонат (14,7 г, 45 ммоль) гріли при 60°C протягом 3 годин. Реакційну суміш розбавляли водою, екстрагували (3х) етилацетатом та сушили натрій сульфатом. Розчин фільтрували, концентрували та очищали хроматографією на силікагелі (ДХМ, а потім ДХМ/MeOH 19:1, тоді 9:1), отримуючи [3-(2-метоксіетокси)феніл]метанол як оранжеве масло (3,92 г, 72%).

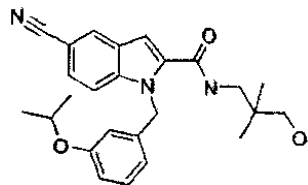
1-Бромметил-3-(2-метоксіетокси)бензол, отриманий з [3-(2-метоксіетокси)феніл]метанолу способом, подібним описаному у прикладі 11, застосовували для отримання заголовної сполуки способом, подібним описаному у прикладі 18.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>: 0,89 (s, 6H), 3,15 (d, 2H, J=6,8), 3,27 (d, 2H, J=6,8), 3,33 (t, 1H, J=6,8), 3,40 (s, 3H), 3,66-3,70 (m, 2H), 3,99-4,03 (m, 2H), 5,78 (s, 2H), 6,55 (brs, 1H), 6,65 (d, 1H, J=7,8), 6,75-6,78 (m, 2H), 6,97 (s, 1H), 7,17 (t, 1H, J=7,9), 7,41 (d, 1H, J=8,8), 7,48 (dd, 1H, J=8,8, 1,2), 8,00 (brs, 1H);

EI-MS: m/z=436,5 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 44

5-Ціано-1-(3-ізопропоксибензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти (3-гідрокси-2,2-диметилпропіл)амід



Суміш 3-гідроксибензинового спирту (2,00 г, 0,014 моль), 2-йодпропану (2,4 мл, 8,29 ммоль), цезій карбонату (8,00 г, 0,0246 моль) у ДМФ (10 мл) гріли при 85°C протягом години. Реакційну суміш розбавляли водою (100 мл) та екстрагували ДХМ (30 мл) та це промивали водою (2х30 мл). Продукт хроматографували на силікагелі застосуванням суміші ДХМ:метанол (19: 1), отримуючи 3-ізопропоксибензиловий спирт (1,70 г, 73%) як оранжеву рідину.

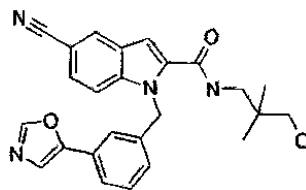
3-ізопропоксибензилбромід, отриманий з 3-ізопропоксибензинового спирту способом, подібним описаному у прикладі 11, застосовували для отримання заголовної сполуки способом, подібним описаному у прикладі 18.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ<sub>H</sub>: 0,87 (s, 6H), 1,19 (d, 6H, J=6,0), 3,17 (s, 2H), 3,23 (s, 2H), 4,43 (септет, 1H, J=6,0), 5,81 (s, 2H), 6,48 (s, 1H), 6,58 (d, 1H, J=8,2), 6,72 (d, 1H, J=8,2), 7,12 (t, 1H, J=8,2), 7,18 (s, 1H), 7,51 (dd, 1H, J=8,6, 1,5), 7,62 (d, 1H, J=8,6), 8,12 (brs, 1H);

EI-MS: m/z=420,4 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 45

5-Ціано-1-(3-оксазол-5-іл-бензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти (3-гідрокси-2,2-диметилпропіл)амід



До розчину ізофталальдегіду (1,77 г, 13,0 ммоль) у EtOH (30 мл) додавали натрій борогідрид (135 мг, 3,5 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 1 години. Розчинник випарювали та залишок очищали хроматографією на силікагелі застосуванням ДХМ а потім ДХМ: MeOH (19: 1), отримуючи 3-гідроксиметил-бензальдегід (1,14 г, 64%) як жовте масло.

3-Гідроксиметил-бензальдегід (1,14 г, 8,35 ммоль), тозилметил ізоціанід (2,47 г, 12,5 ммоль) та калій карбонат (1,75 г, 12,5 ммоль) у метанолі (25 мл) гріли при кипінні під зворотним холодильником при 85°C протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували, залишок розчиняли у суміші ДХМ/вода та відокремлювали застосуванням гідрофобної фільтр-туби. Органічну фазу концентрували та очищали хроматографією на силікагелі застосуванням ДХМ а потім ДХМ:MeOH (19:1), отримуючи (3-оксазол-5-іл-феніл)метанол (1,32 г, 90%) як оранжеве масло.

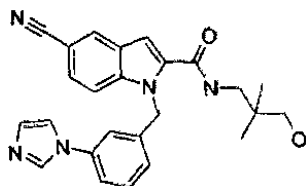
5-(3-бромметилфеніл)оксазол, отриманий з 3-оксазол-5-іл-феніл)метанолу способом, подібним описаному у прикладі 11, застосовували для отримання заголовної сполуки способом, подібним описаному у прикладі 18.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>: 0,89 (s, 6H), 3,15-3,25 (m, 3H), 3,30 (d, 2H, J=6,0), 5,87 (s, 2H), 6,81 (brt, 1H, J=6,0), 6,99 (d, 1H, J=7,9), 7,02 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,32 (t, 1H, J=7,9), 7,39 (brs, 1H), 7,45 (d, 1H, J=8,4), 7,48-7,55 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 8,03 (brs, 1H);

EI-MS: m/z=429,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 46

5-Ціано-1-(3-імідазол-1-іл-бензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти (3-гідрокси-2,2-диметилпропіл)амід



3-йодбензиловий спирт (5,17 г, 21,0 ммоль), імідазол (1,73 г, 25,2 ммоль), калій карбонат (3,78 г, 27,3 ммоль), порошок купрум(0) (275 мг, 4,33 ммоль) та калій флуорид (260 мг, 4,44 ммоль) у ДМФ (30 мл) гріли при кипінні під зворотним холодильником при 175°C протягом 6 годин. Реакційну суміш фільтрували, твердий продукт промивали ДХМ та промивки та фільтрат концентрували. Хроматографія на силікагелі застосуванням ДХМ а потім ДХМ: MeOH (15:1 тоді 10:1) дала (3-імідазол-1-іл-феніл)-метанол як оранжеве масло (3,17 г, 72%).



Тіонілхлорид (4,0 мл, 54,0 ммоль) додавали до розчину (3-імідазол-1-іл-феніл)-метанолу (3,17 г, 17,0 ммоль) у ДМФ (50 мл) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 40 годин. Розчинник випарювали, залишок розбавляли ДХМ та промивали водою, нейтралізували водним натрій гідрокарбонатом (pH 9-10) та тоді екстрагували 5 ДХМ (3х). Органічну фазу сушили натрій сульфатом, фільтрували та концентрували, отримуючи 1-(3-хлорметил-феніл)-1Н-імідазол як оранжеве масло (5,3 г, сире, забруднене ДМФ).

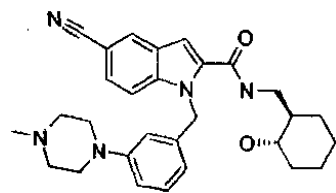
Заголовну сполуку отримували з сирого 1-(3-хлорметилфеніл)-1Н-імідазолу способом, подібним описаному у прикладі 18.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$ : 0,90 (s, 6H), 3,18 (s, 2H), 3,30 (d, 2H,  $J=6,4$ ), 5,89 (s, 2H), 6,97 (brt, 1H,  $J=6,4$ ), 7,00-7,05 (m, 2H), 7,09 (brs, 1H), 7,15 (brs, 1H), 7,20 (brs, 1H), 7,22-7,27 (m, 1H), 7,38 (t, 1H,  $J=7,8$ ), 7,43 (d, 1H,  $J=8,9$ ), 7,52 (dd, 1H,  $J=8,9$ , 1,4), 7,75 (brs, 1H), 8,04 (brs, 1H);

ЕІ-МС:  $m/z=428,3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 47

транс-5-Ціано-1-[3-(4-метил-піперазин-1-іл)-бензил]-1Н-індол-2-карбонової кислоти (2-гідрокси-циклогексилметил)амід



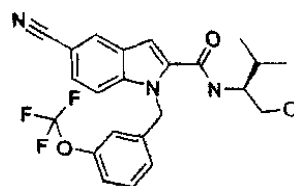
Суміш 5-ціано-1-[3-бромбензил]-1Н-індол-2-карбонової кислоти (отримано застосуванням 3-бромбензилброміду та 3-аміно-2,2-диметил-1-пропанолу способом, подібним описаному у прикладі 35) (0,250 г, 0,54 ммоль), трис(добензилідинацетон)дипаладію (125 мг, 0,014 ммоль), 2-(дициклогексилфосфін)біфенілу (9,6 мг, 0,027 ммоль), калій фосфату (1,44 г, 0,82 ммоль) та N-метилпіперазину (64 мг, 0,64 ммоль) у 1,2-диметоксітані (3 мл) гріли у герметичній реакційній колбі при 100°C під азотом протягом 30 годин. Після охолодження до зовнішньої температури суміш фільтрували через дикаліт та утворений фільтрат випарювали до сухого стану. Очистка хроматографією на силікагелі застосуванням суміші ДХМ:метанол (19:1) як елюенту, дала заголовну сполуку (0,021 г, 8%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta_{\text{H}}$ : 0,97 (m, 1H), 1,20 (m, 3H), 1,42 (m, 1H), 1,65 (m, 3H), 1,89 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,55 (t, 4H,  $J=5,0$ ), 3,03 (m, 1H), 3,08 (t, 4H,  $J=5,0$ ), 3,34 (d, 1H,  $J=4,0$ ), 3,37 (d, 1H,  $J=4,2$ ), 3,53 (q, 1H,  $J=6,5$ ), 5,80 (dd, 2H,  $J=23,6$ , 16,0), 6,47 (d, 1H,  $J=7,5$ ), 6,59 (m, 1H), 6,81 (dd, 1H,  $J=8,0$ ), 7,14 (s, 1H), 7,46 (dd, 1H,  $J=8,8$ , 1,8), 7,64 (d, 1H,  $J=8,5$ ), 8,10 (m, 1H);

ЕІ-МС:  $m/z$  486,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 48

(S)-(+)-5-Ціано-1-(3-трифлуорметоксибензил)-1Н-індол-2-карбонової кислоти (1-гідроксиметил-2-метилпропіл)амід



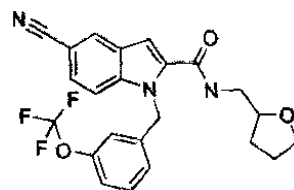
Заголовну сполуку отримували з 5-ціано-1-(3-трифлуорметоксибензил)-1Н-індол-2-карбонової кислоти [отримано з 3-(трифлуорметокси)бензилброміду та етил 5-ціаноіндол-2-карбоксилату] та (S)-(+)-2-аміно-3-метил-1-бутанолу способом, подібним описаному у прикладі 11.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta_{\text{H}}$ : 0,89 (d, 3H,  $J=7,0$ ), 0,95 (d, 3H,  $J=6,8$ ), 1,93 (окт, 1H,  $J=6,8$ , 7,0), 3,63 (dd, 1H,  $J=11,4$ , 6,5), 3,69 (dd, 1H,  $J=11,4$ , 4,4), 3,85 (ddd, 1H,  $J=11,4$ , 6,8, 4,5), 5,85, 5,93 (ABq, 2H,  $J=16,3$ ), 6,96 (brs, 1H), 7,05 (brd, 1H,  $J=7,9$ ), 7,11 (brd, 1H,  $J=7,9$ ), 7,28 (s, 1H), 7,34 (t, 1H,  $J=7,9$ ), 7,52 (dd, 1H,  $J=8,8$ , 1,5), 7,62 (d, 1H,  $J=8,8$ ), 8,14 (brs, 1H);

ЕІ-МС:  $m/z=446,0$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 49

5-Ціано-1-(3-трифлуорметоксибензил)-1Н-індол-2-карбонової кислоти (тетрагідро-фуран-2-іл)-амід



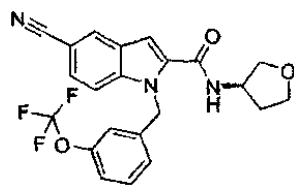
Заголовну сполуку отримували з 5-ціано-1-(3-трифлуорметокси-бензил)-1Н-індол-2-карбонової кислоти [отримано з 3-(трифлуорметокси)бензилброміду та етил 5-ціаноіндол-2-карбоксилату] та тетрагідрофурфуриламіну способом, подібним описаному у прикладі 11.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta_{\text{H}}$ : 1,52-1,64 (m, 1H), 1,81-2,01 (m, 3H), 3,34-3,48 (m, 2H), 3,70-3,77 (m, 1H), 3,82-3,89 (m, 1H), 3,99-4,07 (m, 1H), 5,90 (s, 2H), 6,91 (brs, 1H), 7,03 (br d, 1H,  $J=8,0$ ), 7,12 (d, 1H,  $J=8,0$ ), 7,24 (s, 1H), 7,34 (t, 1H,  $J=8,0$ ), 7,52 (dd, 1H,  $J=8,6$ , 1,5), 7,62 (d, 1H,  $J=8,6$ ), 8,13 (brs, 1H);

ЕІ-МС:  $m/z$  444,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 50

R-(+)-5-Ціано-1-(3-трифлуорметоксибензил)-1Н-індол-2-карбонової кислоти (тетрагідро-фуран-3-іл)-амід



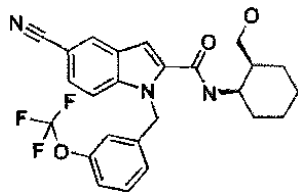
Заголовну сполуку отримували з 5-ціано-1-(3-трифлуорметоксибензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти [отримано з 3-(трифлуорметокси)бензилброміду та етил 5-ціаноіндол-2-карбоксилату] та R-(+)-3-амінотетрагідрофуран толуол-4-сульфонату способом, подібним описаному у прикладі 11.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, d6-DMCO)  $\delta_H$ : 1,82-1,94 (m, 1H), 2,07-2,20 (m, 1H), 3,49-3,59 (m, 1H), 3,66-3,75 (m, 1H), 3,76-3,89 (m, 2H), 4,35-4,49 (m, 1H), 5,92 (s, 2H), 7,02-7,12 (m, 2H), 7,22 (d, 1H, J=8,2), 7,37 (s, 1H), 7,40 (t, 1H, J=8,2), 7,60 (dd, 1H, J=8,5, 1,5), 7,78 (d, 1H, J=8,5), 8,31 (d, 1H, J=1,5), 8,80 (d, 1H, J=6,5);

EI-MS: m/z 400,0.

Приклад 51

цис-5-Ціано-1-(3-трифлуорметоксибензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти (2-гідроксиметилциклогексил)-амід



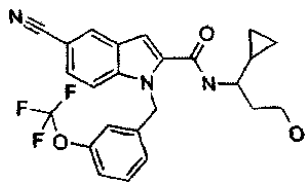
Заголовну сполуку отримували з 5-ціано-1-(3-трифлуорметокси-бензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти [отримано з 3-(трифлуорметокси)бензилброміду та етил 5-ціаноіндол-2-карбоксилату] та цис-2-гідроксиметил-1-циклогексиламіну способом, подібним описаному у прикладі 11.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta_H$ : 1,33-1,69 (m, 7H), 1,71-1,84 (m, 1H), 1,86-1,96 (m, 1H), 3,43 (dd, 1H, >11,2, 6,2), 3,51 (dd, 1H, J=8,2, 11,2), 4,26-4,31 (m, 1H), 5,86 (s, 2H), 6,97 (brs, 1H), 7,05 (brd, 1H, J=7,7), 7,12 (brd, 1H, J=7,7), 7,20 (s, 1H), 7,35 (t, 1H, J=7,7), 7,52 (dd, 1H, J=8,8, 1,8), 7,63 (d, 1H, J=8,8), 8,13 (brs, 1H);

EI-MS: m/z=472,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 52

5-Ціано-1-(3-трифлуорметоксибензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти (1-циклопропіл-3-гідроксипропіл)амід



Заголовну сполуку отримували з 5-ціано-1-(3-трифлуорметоксибензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти [отримано з 3-(трифлуорметокси)бензилброміду та етил 5-ціаноіндол-2-карбоксилату] та 3-аміно-3-циклопропілпропан-1-олу способом, подібним описаному у прикладі 11.

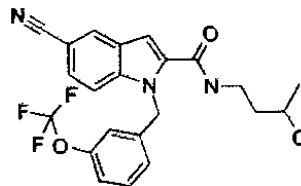
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_H$ : 0,25-0,40 (m, 2H), 0,48-0,56 (m, 1H), 0,57-0,65 (m, 1H), 0,90-1,00 (m, 1H), 1,50-1,65 (m, 1H), 1,98-2,10 (m, 1H), 2,83

(br, 1H), 3,50-3,60 (m, 2H), 3,60-3,70 (m, 1H), 5,83 (s, 2H), 6,49 (d, 1H, J=8,0), 6,84 (s, 1H), 7,00 (d, 1H, J=7,9), 7,03 (s, 1H), 7,09 (d, 1H, J=7,9), 7,30 (t, 1H, J=7,9), 7,40 (d, 1H, J=8,7), 7,50 (dd, 1H, J=8,7, 1,4), 8,03 (brs, 1H);

EI-MS: m/z=458,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 53

5-Ціано-1-(3-трифлуорметоксибензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти (3-гідроксибутил)амід



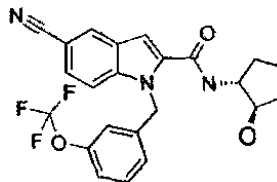
Заголовну сполуку отримували з 5-ціано-1-(3-трифлуорметокси-бензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти [отримано з 3-(трифлуорметокси)бензилброміду та етил 5-ціаноіндол-2-карбоксилату] та 4-аміно-2-бутанолу способом, подібним описаному у прикладі 11.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_H$ : 1,22 (d, 3H, J=6,3), 1,55-1,65 (m, 1H), 1,68-1,80 (m, 1H), 2,39 (brs, 1H), 3,25-3,40 (m, 1H), 3,75-3,90 (111, 2H), 5,84, 5,87 (ABq, 2H, J=16,3), 6,87 (br s, 1H), 6,90-7,02 (m, 3H), 7,08 (brd, 1H, J=8,0), 7,29 (t, 1H, J=8,0), 7,37 (d, 1H, J=8,8), 7,50 (dd, 1H, J=8,8, 1,2), 8,02 (brs, 1H);

EI-MS: m/z=432,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 54

транс-5-Ціано-1-(3-трифлуорметоксибензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти (2-гідроксипропіл)амід



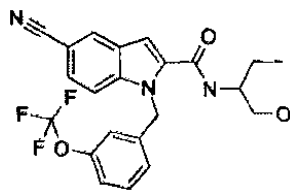
Заголовну сполуку отримували з 5-ціано-1-(3-трифлуорметоксибензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти [отримано з 3-(трифлуорметокси)бензилброміду та етил 5-ціаноіндол-2-карбоксилату] та транс-2-аміноциклопентанол гідрохлориду способом, подібним описаному у прикладі 11.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_H$ : 1,40-1,50 (m, 1H), 1,65-1,80 (m, 2H), 1,80-1,90 (m, 1H), 2,00-2,10 (m, 1H), 2,20-2,30 (m, 1H), 3,77 (brs, 1H), 3,95-1,05 (m, 2H), 5,83 (s, 2H), 6,27 (brs, 1H), 6,88 (brs, 1H), 6,95-7,05 (m, 2H), 7,09 (brd, 1H, J=7,8), 7,30 (t, 1H, J=7,8), 7,40 (d, 1H, J=8,7), 7,50 (dd, 1H, J=8,7, J=1,3), 8,02 (brs, 1H);

EI-MS: m/z=444,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 55

5-Ціано-1-(3-трифлуорметоксибензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти (1-гідроксиметилпропіл)амід



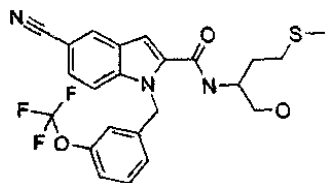
Заголовну сполуку отримували з 5-ціано-1-(3-трифлуорметоксибензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти [отримано з 3-(трифлуорметокси)бензилброміду та етил 5-ціаноіндол-2-карбоксилату] та 2-аміно-1-бутанолу способом, подібним описаному у прикладі 11.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta_{\text{H}}$ : 0,90 (t, 3H, J=7,4), 1,43-1,56 (m, 1H), 1,64-1,76 (m, 1H), 3,58 (d, 2H, J=5,5), 3,91-3,99 (m, 1H), 4,49 (brs, 1H), 5,86, 5,93 (ABq, 2H, J=16,4), 6,96 (brs, 1H), 7,05 (brd, 1H, J=8,0), 7,12 (brd, 1H, J=8,0), 7,26 (s, 1H), 7,34 (t, 1H, J=8,0), 7,53 (dd, 1H, J=8,6, 1,5), 7,62 (d, 1H, J=8,6), 8,13 (brs, 1H);

EI-MS:  $m/z=432,4$  (M+H) $^+$ .

Приклад 56

5-Ціано-1-(3-трифлуорметоксибензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти (1-гідроксиметил-3-метилсульфанілпропіл)амід



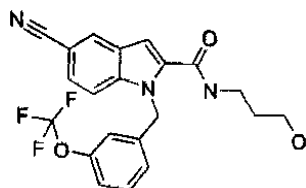
Заголовну сполуку отримували з 5-ціано-1-(3-трифлуорметоксибензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти [отримано з 3-(трифлуорметокси)бензилброміду та етил 5-ціаноіндол-2-карбоксилату] та L-(-)-метіонінолу способом, подібним описаному у прикладі 11.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta_{\text{H}}$ : 1,72-1,85 (m, 1H), 1,88-2,01 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 2,40-2,52 (m, 2H), 3,53-3,63 (m, 2H), 4,12-4,22 (m, 1H), 5,86, 5,93 (ABq, 2H, J=16,2), 6,94 (s, 1H), 7,04 (brd, 1H, J=7,9), 7,12 (d, 1H, J=7,9), 7,27 (s, 1H), 7,34 (t, 1H, J=7,9), 7,49-7,55 (m, 1H), 7,61 (d, 1H, J=8,5), 8,13 (brs, 1H);

EI-MS:  $m/z=478,0$  (M+H) $^+$ .

Приклад 57

5-Ціано-1-(3-трифлуорметоксибензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти (3-гідрокси-пропіл)амід



Заголовну сполуку отримували з 5-ціано-1-(3-трифлуорметоксибензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти [отримано з 3-(трифлуорметокси)бензилброміду та етил 5-ціаноіндол-2-карбоксилату] та 3-аміно-1-

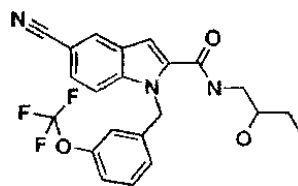
пропанолу способом, подібним описаному у прикладі 11.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta_{\text{H}}$ : 1,74-1,82 (квінт, 2H, J=6,5), 3,43 (t, 2H, J=6,5), 3,59 (t, 2H, J=6,5), 5,90 (s, 2H), 6,95 (brs, 1H), 7,04 (brd, 1H, J=8,0), 7,11 (d, 1H, J=8,0), 7,20 (s, 1H), 7,34 (dd, 1H, J=8,0), 7,53 (dd, 1H, J=8,5, 1,5), 7,61 (d, 1H, J=8,7), 8,13 (brs, 1H);

EI-MS:  $m/z=418,0$  (M+H) $^+$ .

Приклад 58

5-Ціано-1-(3-трифлуорметоксибензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти (2-гідрокси-бутил)амід



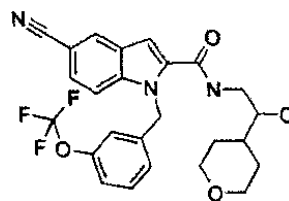
Заголовну сполуку отримували з 5-ціано-1-(3-трифлуорметоксибензил)-1H-індрл-2-карбонової кислоти [отримано з 3-(трифлуорметокси)бензилброміду та етил 5-ціаноіндол-2-карбоксилату] та 1-аміно-2-бутанолу способом, подібним описаному у прикладі 11.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta_{\text{H}}$ : 0,92-1,00 (m, 3H), 1,35-1,45 (m, 1H), 1,45-1,57 (m, 1H), 3,26-3,34 (m, 1H), 3,39-3,47 (m, 1H), 3,60-3,68 (m, 1H), 5,91 (s, 2H), 6,97 (s, 1H), 7,04 (d, 1H, J=7,8), 7,13 (d, 1H, J=8,3), 7,23-7,28 (m, 1H), 7,30-7,38 (m, 1H), 7,50-7,56 (m, 1H), 7,58-7,63 (m, 1H), 8,11-8,15 (m, 1H);

EI-MS:  $m/z=432,3$  (M+H) $^+$ .

Приклад 59

5-Ціано-1-(3-трифлуорметоксибензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти [2-гідрокси-1-(тетрагідропіран-4-іл)етил]амід



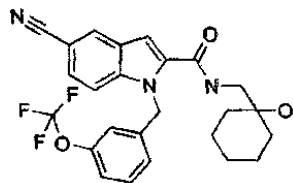
Заголовну сполуку отримували з 5-ціано-1-(3-трифлуорметоксибензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти [отримано з 3-(трифлуорметокси)бензилброміду та етил 5-ціаноіндол-2-карбоксилату] та 2-аміно-2-(тетрагідропіран-4-іл)етанолу способом, подібним описаному у прикладі 11.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta_{\text{H}}$ : 1,20-1,40 (m, 2H), 1,47 (d, 1H, J=12,8), 1,66 (d, 1H, J=12,8), 1,80-1,95 (m, 1H), 3,30-3,40 (m, 2H), 3,60-3,75 (m, 2H), 3,80-4,00 (m, 3H), 5,85, 5,94 (ABq, 2H, J=16,6), 6,92 (brs, 1H), 7,03 (brd, 1H, J=8,0), 7,12 (brd, 1H, J=8,0), 7,28 (s, 1H), 7,34 (t, 1H, J=8,0), 7,53 (d, 1H, J=8,7), 7,63 (d, 1H, J=8,7), 8,14 (brs, 1H);

EI-MS:  $m/z=488,1$  [M+H] $^+$ .

Приклад 60

5-Ціано-1-(3-трифлуорметоксибензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти (1-гідроксикicloгексилметил)амід



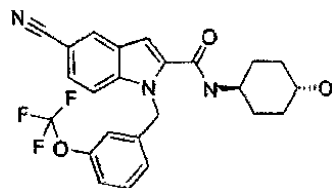
Заголовну сполуку отримували з 5-ціано-1-(3-трифлуорметоксибензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти [отримано з 3-(трифлуорметокси)бензилброміду та етил 5-ціаноіндол-2-карбоксилату] та 1-амінометил-1-циклогексанол гідрохлориду способом, подібним описаному у прикладі 11.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta_{\text{H}}$ : 1,20-1,68 (m, 10H), 3,35 (s, 2H), 5,91 (s, 2H), 6,94 (brs, 1H), 7,02 (brd, 1H, J=8,2), 7,12 (brd, 1H, J=8,2), 7,28 (s, 1H), 7,34 (t, 1H, J=8,2), 7,53 (dd, 1H, J=8,8, 1,5), 7,63 (d, 1H, J=8,8), 8,14 (d, 1H, J=1,5);

ЕІ-МС: m/z=472,0 [M+H] $^{+}$ .

Приклад 61

транс-5-Ціано-1-(3-трифлуорметоксибензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти (4-гідроксикicloгексил)амід



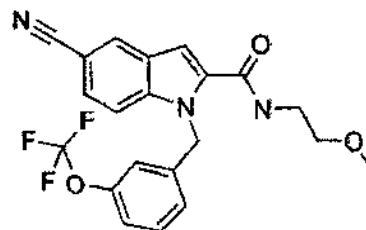
Заголовну сполуку отримували з 5-ціано-1-(3-трифлуорметоксибензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти [отримано з 3-(трифлуорметокси)бензилброміду та етил 5-ціаноіндол-2-карбоксилату] та транс-4-аміноциклогексанол гідрохлориду способом, подібним описаному у прикладі 11, але застосуванням 1,3-діізопропілкарбодіїміду замість 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіїміду.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta_{\text{H}}$ : 1,13-1,39 (m, 5H), 1,73-1,88 (m, 3H), 3,00-3,09 (m, 1H), 4,53 (d, 1H, J=4,3), 5,47 (brd, 1H, J=7,5), 5,91 (s, 2H), 7,04-7,10 (m, 2H), 7,21 (brd, 1H, J=8,2), 7,27 (s, 1H), 7,39 (t, 1H, J=8,2), 7,58 (dd, 1H, J=8,6, 1,3), 7,78 (d, 1H, J=8,6), 8,27 (d, 1H, J=1,3), 8,52 (d, 1H, J=8,0);

ЕІ-МС: m/z=458,2 [M+H] $^{+}$ .

Приклад 62

5-Ціано-1-(3-трифлуорметоксибензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти (2-метоксietил)амід



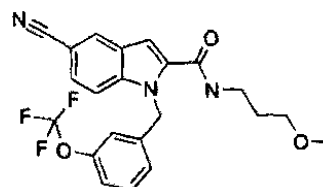
5-Ціано-1-(3-трифлуорметоксибензил)-1H-індол-2-карбонову кислоту (1,00 г, 2,77 ммоль) суспендували у безводному ДХМ (20 мл) та додавали тіонілхлорид (0,5 мл, 6,85 ммоль). Реакційну суміш гріли при кипінні під зворотним холодильником протягом 3 годин тоді випарювали до сухого стану. Залишок розчиняли у безводному ДХМ та ділили на 4 аліквоти, одну аліквоту додавали до розчину метоксietиламіну (0,075 мл, 1,00 ммоль) та триетиламін (0,14 мл, 1,00 ммоль) у ДХМ (5 мл). Після перемішування протягом 2 годин реакційну суміш промивали водою (2 мл) тоді випарювали до сухого стану. Сирий продукт очищали хроматографією на силікагелі застосуванням ДХМ як елюенту і кристалізували з суміші ДХМ: діетил-етер, отримуючи кристалічну заголовну сполуку.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{H}}$ : 3,38 (s, 3H), 3,50-3,54 (m, 2H), 3,57-3,63 (m, 2H), 5,85 (: 2H), 6,56 (brs, 1H), 6,93 (brs, 1H), 6,97 (brd, 1H, J=8,0) 7,01 (s, 1H), 7,08 (brd, 1H, J=8,0), 7,28 (t, 1H, J=8,0), 7,37 (d, 1H, J=8,8), 7,49 (dd, 1H, J=8,8, 1,5), 8,03 (brs, 1H);

ЕІ-МС: m/z 418,0 [M+H] $^{+}$ .

Приклад 63

5-Ціано-1-(3-трифлуорметоксибензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти (3-метоксипропіл)амід



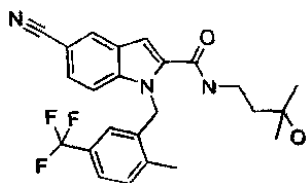
Заголовну сполуку отримували з 5-ціано-1-(3-трифлуорметоксибензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти (отримано з 3-(трифлуорметокси)бензилброміду та етил 5-ціаноіндол-2-карбоксилат) 2-метоксипропіламіну способом, подібним описаному у прикладі 62.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{H}}$ : 1,86 (квінт, 2H, J=5,8), 3,39 (s, 3H), 3,55 (m, 4H), 5,86 (s, 2H), 6,90-6,94 (m, 2H), 6,98 (d, 1H, >7,9), 7,01-7,10 (m, 2H), 7,27 (t, 1H, J=7,9), 7,36 (d, 1H, J=8,7), 7,49 (dd, 1H, J=8,7, 1,5), 8,03 (brs, 1H);

ЕІ-МС: m/z=446,0 [M+H] $^{+}$ .

Приклад 64

5-Ціано-1-(2-метил-5-трифлуорметилбензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти (3-гідроксизетил)амід



3-Метил-2-бутен-1-амін гідрохлорид (2,86 г, 0,02 ммоль) розчиняли у 5% водній сульфатній кислоті (25 мл) та суміш гріли до 90°C протягом 18 годин. Розчинник видаляли під зменшеним тиском, отримуючи 4-аміно-2-метил-бутан-2-ол сульфат як жовте масло (4,73 г, 85%).

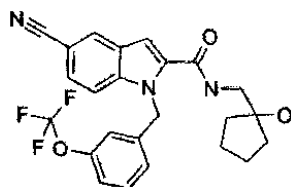
Заголовну сполуку отримували з 5-ціано-1-[2-метил-5-(трифлуорометил)бензил-1H-індол-2-карбонової кислоти [отримано з 2-метил-5-(трифлуорометил)бензилброміду та етил 5-ціаноіндол-2-карбоксилату] та 4-аміно-2-метил-бутан-2-ол сульфату способом, подібним описаному у прикладі 11.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>: 1,30 (s, 6H), 1,56 (s, 1H), 1,72 (t, 2H, J=6,3), 2,47 (s, 3H), 3,50-3,57 (m, 2H), 5,87 (s, 2H), 6,47 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,22 (d, 1H, J=8,7), 7,30 (d, 1H, J=7,8), 7,38 (d, 1H, J=7,8), 7,41-7,44 (m, 1H), 7,45 (dd, 2H, J=8,7, 1,5), 8,03-8,05 (m, 1H);

EI-MS: m/z 444,3 [M+H]<sup>+</sup>, 426,0 [M-OH]<sup>+</sup>.

Приклад 65

5-Ціано-1-(3-трифлуорметоксибензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти (1-гідроксициклопентилметил)амід



До охолодженої суміші цикlopentanону (1,10 г, 13,0 ммоль) та цинк броміду (40 мг, 0,17 ммоль) додавали краплями триметилсилілціанід (2,0 мл, 14,7 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвил. Розчин ціаногідрину тоді додавали краплями до розчину літій алюмогідриду (1,67 г, 42 ммоль) в етері (30 мл) при швидкості, достатній для підтримання помірного кипіння під зворотним холодильником. Цю суспензію тоді гріли при кипінні під зворотним холодильником протягом 1 години, охолоджували та додавали воду (2 мл), 4 М водний натрій гідроксид (2 мл), а потім воду (10 мл). Утворений осад фільтрували через шар дикаліту, органічну фазу відокремлювали та сушили калій гідроксидом. Розчин декантували, сушили натрій сульфатом, фільтрували та концентрували. Залишок розбавляли діетил-етером та додавали розчин 2 М хлоридної кислоти в етері. Утворений осад збирали, промивали етером та сушили, отримуючи 1-амінометил-циклопентанол гідрохлорид (775 мг, 40%).

Заголовну сполуку отримували з 5-ціано-1-(3-трифлуорметоксибензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти [отримано з 3-(трифлуорметокси)бензилброміду та етил 5-

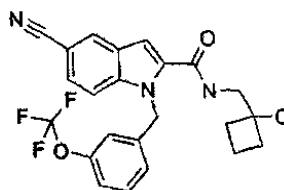
ціаноіндол-2-карбоксилату] та 1-амінометил-циклопентанол гідрохлориду способом, подібним описаному у прикладі 11.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>: 1,58-1,72 (m, 6H), 1,74 (s, 1H), 1,78-1,88 (m, 2H), 3,53 (d, 2H, J=5,6), 6,67 (brt, 1H, J=5,6), 6,91 (brs, 1H), 6,97 (d, 1H, J=7,8), 7,02 (s, 1H), 7,08 (d, 1H, J=7,8), 7,28 (t, 1H, J=7,8), 7,39 (d, 1H, J=8,8), 7,50 (dd, 1H, J=8,8, 1,6), 8,03 (brs, 1H);

EI-MS: m/z=458,4 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 66

5-Ціано-1-(3-трифлуорметоксибензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти (1-гідроксициклобутилметил)амід



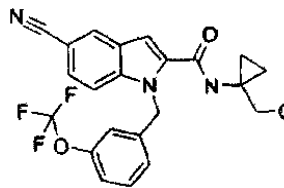
Заголовну сполуку отримували з 5-ціано-1-(3-трифлуорметоксибензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти [отримано з 3-(трифлуорметокси)бензилброміду та етил 5-ціаноіндол-2-карбоксилату] способом, подібним описаному у прикладі 11, та 1-амінометил-циклобутанол гідрохлориду (отримано з циклобутанону та триметилсилілціаніду) способом, подібним описаному у прикладі 65.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ<sub>H</sub>: 1,49-1,66 (m, 1H), 1,67-1,80 (m, 1H), 1,94-2,12 (m, 4H), 3,53 (8, 2H), 5,89 (8, 2H), 6,97 (brs, 1H), 7,02 (brd, 1H, J=7,8), 7,10 (brd, 1H, J=7,8), 7,26 (s, 1H), 7,32 (t, 1H, J=7,8), 7,49 (dd, 1H, J=8,8, 1,5), 7,58 (d, 1H, J=8,8), 8,09 (brs, 1H);

EI-MS: m/z=442,0 [M-H]<sup>-</sup>.

Приклад 67

5-Ціано-1-(3-трифлуорметоксибензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти (1-гідроксиметилциклопропіл)амід



1-аміно-циклопропанкарбонової кислоти етил-естер гідрохлорид (350 мг, 2,11 ммоль) розчиняли у безводному ТГФ (15 мл) та охолоджували до 0°C під аргонном. 1,0 М розчин літій алюмогідриду у ТГФ (2,5 мл, 2,50 ммоль) додавали краплями та реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 17 годин. Реакцію гасили обережним додаванням натрій сульфату декагідрату до припинення виділення водню. Суспензію перемішували протягом 2 годин, фільтрували через дикаліт та залишок промивали етером. Фільтрат та промивки комбінували та концентрували, отримуючи (1-аміноциклопропіл)метанол (180 мг, 98%) як безбарвне

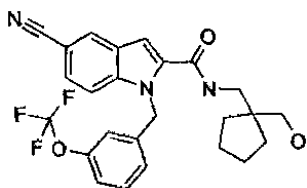
масло. Заголовну сполуку отримували з 5-ціано-1-(3-трифлуорметоксибензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти [отримано з 3-(трифлуорметокси)бензилброміду та етил 5-ціаноіндол-2-карбоксилату] та (1-аміноциклопропіл)метанолу способом, подібним описаному у прикладі 11.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta_{\text{H}}$ : 0,70-0,92 (m, 4H), 3,63 (3, 2H), 5,89 (s, 2H), 6,97 (brs, 1H), 7,05 (brd, 1H, J=7,9), 7,12 (brd, 1H, J=7,9), 7,23 (s, 1H), 7,35 (t, 1H, J=7,9), 7,52 (dd, 1H, J=8,8, 1,5), 7,60 (d, 1H, J=8,8), 8,11 (d, 1H, J=1,5);

ЕІ-МС:  $m/z=428,3$  [M-H] $^-$ .

Приклад 68

5-Ціано-1-(3-трифлуорметоксибензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти (1-гідроксиметилциклопентилметил)амід



Етилціаноацетат (2,50 г, 22 ммоль) та 1,4-дибромбутан (5,00 г, 23,0 ммоль) розчиняли у безводному ДМФ (20 мл) під азотом та додавали цезій карбонат (21,0 г, 64 ммоль) при охолодженні водяною банею. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 18 годин реакційну суміш розбавляли водою та екстрагували етилацетатом (2x80 мл), органічні шари комбінували та промивали водою (40 мл) та насиченим водним розчином натрій хлориду (25 мл). Органічний шар сушили магній сульфатом, фільтрували та випарювали під зменшеним тиском, отримуючи 1-ціано-циклопентанкарбонової кислоти етил-естер як майже безбарвне масло (3,64 г, 98%).

1-Ціано-циклопентанкарбонової кислоти етил-естер (2,00 г, 12,0 ммоль) розчиняли у безводному тетрагідрофурані (5 мл) під азотом та додавали краплями при 0°C літій алюмогідрид (36 мл, 36 ммоль, 1,0M у ТГФ). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 24 годин воду обережно додавали до реакційної суміші та суміш продуктів екстрагували етилацетатом (3x50 мл). Органічні шари комбінували та промивали водою (40 мл) та насиченим водним розчином натрій хлориду (25 мл). Комбіновані органічні фази сушили магній сульфатом, фільтрували та випарювали під зменшеним тиском, отримуючи 1-гідроксиметил-циклопентанкарбонітрил (75 мг, 28%) як масло, котре загущувалося при стоянні, даючи воскоподібний жовтий твердий продукт.

5-Ціано-1-(3-трифлуорметоксибензил)-1H-індол-2-карбонову кислоту (200 мг, 0,56 ммоль), 1-гідроксиметил-циклопентанкарбонітрил (145 мг, 1,12 ммоль), 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодімід гідроклорид (117 мг, 0,61 ммоль) та 1-гідроксибензотриазол гідрат (83 мг, 0,61 ммоль) перемішували у ДХМ (20 мл) протягом 66 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш виливали у воду (25 мл) та розбавляли ДХМ (25 мл). Органічний шар відділяли застосуванням гідро-

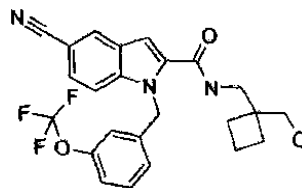
фобної фільтр-туби та ДХМ видаляли під зменшеним тиском та очищали напів-препаративною ВЕРХ а потім очищали на нейтральному алюміній оксиді, отримуючи заголовну сполуку (75 мг, 28%) як склоподібний твердий продукт.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>CN)  $\delta_{\text{H}}$ : 1,38-1,44 (m, 4H), 1,57-1,70 (m, 4H), 3,22 (d, 2H, J=6,5), 3,34 (d, 2H, J=6,5), 3,65 (t, 1H, J=6,5), 5,90 (s, 2H), 6,99 (brs, 1H), 7,07 (d, 1H, J=7,9), 7,16-7,21 (m, 2H), 7,39 (t, 1H, J=7,9), 7,54-7,62 (m, 3H), 8,17-8,19 (m, 1H);

ЕІ-МС:  $m/z=472,1$  (M+H) $^+$ .

Приклад 69

5-Ціано-1-(3-трифлуорметоксибензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти (1-гідроксиметилциклобутилметил)амід



1-Ціано-циклобутанкарбонової кислоти етил-естер отримували з етилціаноацетату (10,0 г, 88,4 ммоль) та 1,3-дибромпропану (8,9 мл, 88,5 ммоль) так же, як 1-ціано-циклопентанкарбонової кислоти етил-естер, отримуючи 1-ціано-циклобутанкарбонової кислоти етил-естер як жовте масло (9,03 г, 67%).

1-Ціано-циклобутанкарбонової кислоти етил-естер (2,00 г, 13,0 ммоль) розчиняли в етанолі (30 мл) та обробляли нікелем Рені (1 мл як кашка у воді) та воднем при 4 бар та нагріванням при 40°C протягом 18 годин. Реакційну суміш фільтрували через дикаліт та промивали через із етанол (50 мл). Розчинник видаляли під зменшеним тиском, отримуючи 1-амінометил-циклобутанкарбонової кислоти етил-естер як жовте масло (1,47 г, 72%). 1-((5-Ціано-1-(3-трифлуорметоксибензил)-1H-індол-2-карбоніл)аміно)метил-циклобутанкарбонової кислоти етил-естер отримували з 1-амінометил-циклобутанкарбонової кислоти етил-естеру (262 мг, 1,65 ммоль) та 5-ціано-1-(3-трифлуорметоксибензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти (400 мг, 0,56 ммоль) так же, як 5-ціано-1-(3-трифлуорметоксибензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти (1-гідроксиметил-циклопентилметил)амід, отримуючи 1-((5-ціано-1-(3-трифлуорметоксибензил)-1H-індол-2-карбоніл)аміно)метил-циклобутанкарбонової кислоти етил-естер як безбарвну смолу (287 мг, 50%).

5-Ціано-1-(3-трифлуорметоксибензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти (1-гідроксиметил-циклобутилметил)амід отримували з 1-((5-ціано-1-(3-трифлуорметоксибензил)-1H-індол-2-карбоніл)аміно)метил-циклобутанкарбонової кислоти етил-естеру (267 мг, 0,52 ммоль) так же, як 5-ціано-1-(3-трифлуорметоксибензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти (3-гідрокси-2-метилпропіл)амід, отримуючи 5-ціано-1-(3-трифлуорметоксибензил)-1H-індол-2-карбонової

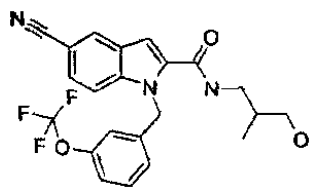
кислоти (1-гідроксиметилциклобутилметил)амід як безбарвну смолу (74 мг, 30%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$ : 1,73-1,80 (m, 4H), 1,85-2,04 (m, 2H), 3,46 (s, 2H), 3,55 (d, 2H,  $J=6,3$ ), 5,84 (s, 2H), 6,83 (brs, 1H), 6,99 (d, 1H,  $J=7,8$ ), 7,04 (s, 1H), 7,06-7,14 (m, 2H), 7,30 (t, 1H,  $J=8,0$ ), 7,40 (d, 1H,  $J=8,8$ ), 7,50 (dd, 1H,  $J=8,8, 1,5$ ), 7,99-8,02 (m, 1H);

ЕІ-МС:  $m/z=458,3$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Приклад 70

5-Ціано-1-(3-трифлуорметоксибензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти (3-гідрокси-2-метилпропіл)амід



3-аміноізомасляну кислоту (1,00 г, 9,7 ммоль) перемішували у ДХМ під азотом та додавали при кімнатній температурі тіонілхлорид (1,4 мл, 19,4 ммоль). Реакційну суміш гріли до 50°C протягом 2 годин. Розчинник та будь-який надлишок тіонілхлориду видаляли під зменшеним тиском та отримане масло розчиняли в етанолі (20 мл) при перемішуванні при кімнатній температурі протягом 18 годин. Розчинник видаляли під зменшеним тиском, отримуючи 3-аміноізомасляної кислоти етил-естер гідрохлорид як в'язке непрозоре масло (1,47 г, 90%).

3-[[5-Ціано-1-(3-трифлуорметоксибензил)-1H-індол-2-карбоніл]аміно]-2-метилпропіонової кислоти етил-естер отримували так же, як 5-ціано-1-(3-трифлуорметоксибензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти (1-гідроксиметилциклопентилметил)амід з 5-ціано-1-(3-трифлуорметоксибензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти (300 мг, 83,3 ммоль) та 3-аміноізомасляної кислоти етил-естеру гідрохлориду (168 мг, 0,10 ммоль), отримуючи 3-[[5-ціано-1-(3-трифлуорметоксибензил)-1H-індол-2-карбоніл]аміно]-2-метилпропіонової кислоти етил-естер (204 мг, 51%). 3-[[5-Ціано-1-(3-трифлуорметоксибензил)-1H-індол-2-карбоніл]аміно]-2-метилпропіонової кислоти етил-естер (170 мг, 0,36 ммоль) розчиняли у сухому тетрагідрофурани (10 мл) та додавали літій борогідрид (28 мг, 1,28 ммоль) і суміш гріли до кипіння під зворотним холодильником протягом 90 годин. Реакційну суміш розбавляли водою та екстрагували етилацетатом (2x30 мл), органічні шари комбінували та промивали водою (20 мл) та насиченим розчином натрій хлориду (20 мл). Органічний шар сушили магній сульфатом, фільтрували та випарювали під зменшеним тиском, отримуючи 5-ціано-1-(3-трифлуорметоксибензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти (3-гідрокси-2-метилпропіл)амід як біло-жовтий твердий продукт, котрий очищали препаративною ВЕРХ (75 мг, 48%).

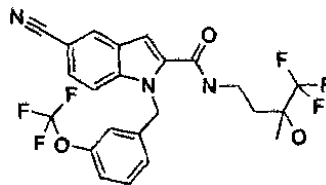
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$ : 0,90-0,94 (d, 3H,  $J=6,8$ ), 1,85-1,98 (m, 1H), 3,24-3,37 (m, 2H), 3,54-

3,65 (m, 2H), 5,84 (s, 2H), 6,86 (brs, 1H), 6,91 (brt, 1H,  $J=5,9$ ), 6,98 (brd, 1H,  $J=8,1$ ), 7,00 (s, 1H), 7,09 (brd, 1H,  $J=8,1$ ), 7,29 (t, 1H,  $J=8,1$ ), 7,39 (d, 1H,  $J=8,8$ ), 7,50 (dd, 1H,  $J=1,5, 8,8$ ), 8,00-8,03 (m, 1H);

ЕІ-МС:  $m/z=432,1$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Приклад 71

5-Ціано-1-(3-трифлуорметоксибензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти (4,4,4-трифлуор-3-гідрокси-3-метилбутил)амід



До розчину 4,4,4-трифлуор-3-гідрокси-3-метилмасляної кислоти (1,81 г, 10,0 ммоль) у метанолі (10 мл) додавали краплями (триметилсиліл)діазометан (10 мл). Реакційну суміш тоді перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Видалення розчинника дало сирий 3-(трифлуорметил)-3-гідроксимасляної кислоти метил-естер як жовте масло (1,92 г, 100%). До розчину сирови 4,4,4-трифлуор-3-гідрокси-3-метилмасляної кислоти (1,90 г, 10,0 ммоль) у метанолі (5 мл) додавали концентрований водний амоній гідроксид (10 мл) та реакційну суміш перемішували протягом 40 годин при кімнатній температурі, тоді випарювали до сухого стану, отримуючи сири 4,4,4-трифлуор-3-гідрокси-3-метил бутирамід (1,77 г, 100%) як жовте масло. 1,0М розчин літій алюмогідриду у тетрагідрофурани (30 мл, 30,0 ммоль) додавали краплями до розчину 4,4,4-трифлуор-3-гідрокси-3-метилбутирамід (1,77 г, 10 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин, тоді гасили водою (1,2 мл), тоді 4 М водним натрій гідроксидом (1,2 мл) і водою (3,6 мл). Неорганічні солі відфільтровували та фільтрат випарювали до сухого стану, отримуючи 4-аміно-1,1,1-трифлуор-2-метилбутан-2-ол (1,27 г, 81 %) як жовтий твердий продукт.

Заголовну сполуку отримували з 5-ціано-1-(3-трифлуорметоксибензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти [отримано з 3-(трифлуорметокси)бензилброміду та етил 5-ціаноіндол-2-карбоксилату] та 4-аміно-1,1,1-трифлуор-2-метилбутан-2-олу способом, подібним описаному у прикладі 11.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 1,43 (s, 3H), 1,89 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,72 (s, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 5,84 (s, 2H), 6,85 (brs, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,97 (d, 1H,  $J=7,8$ ), 7,09 (d, 1H,  $J=8,0$ ), 7,28 (t,  $J=8,0$ ), 7,37 (d, 1H,  $J=7,5$ ), 7,49 (d, 1H,  $J=7,5$ ), 8,01 (s, 1H).

ЕІ-МС:  $m/z=500,0$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Приклад 72

5-Ціано-1-(3-трифлуорметоксибензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти (3-метокси-2,2-диметилпропіл)амід

При перемішуванні до розчину ізобутиронітрилу (1,00 г, 14,5 ммоль) у тетрагідрофурани (15 мл) охолодженого до -70°C додавали краплями

протягом 10 хвил. 2,0 М Літій діізопропіламід (8,80 мл, 17,6 ммоль). Реакційну суміш перемішували при  $-70^{\circ}\text{C}$  протягом 1 години, тоді додавали краплями хлорметил-метил-етер (1,33 мл, 17,5 ммоль) у тетрагідрофурані (5 мл). Охолоджувальну банку видаляли та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Насичений водний амоній хлорид (10 мл) додавали та суміш екстрагували ДХМ, промивали водою (1x10 мл), розсолон (1x10 мл), сушили натрій сульфатом та концентрували до малого об'єму. Хроматографія на силікагелі сумішшю гептан:діетил-етер (4:1) дала 3-метокси-2,2-диметилпропіонітрил (1,60 г, 98%) як смолу.

3-Метокси-2,2-диметилпропіонітрил (1,60 г, 14,1 ммоль), розчиняли в етанолі (100 мл), додавали нікель Рені (50% кашка у воді, 0,5 мл) та суміш гідрогенували протягом 3 годин ( $50^{\circ}\text{C}$ , 5 атм). Реакційну суміш охолоджували, фільтрували через дикаліт та концентрували під зменшеним тиском, отримуючи 3-метокси-2,2-диметилпропіламін (440 мг, 27%) як прозоре масло.

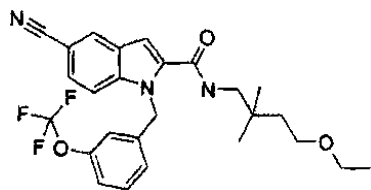
Заголовну сполуку отримували з 5-ціано-1-(3-трифлуорметоксibenзил)-1H-індол-2-карбонової кислоти [отримано з 3-(трифлуорметокси)бензилброміду та етил 5-ціаноіндол-2-карбоксилату] 3-метокси-2,2-диметилпропіламіну способом, подібним описаному у прикладі 11.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$ : 0,95 (s, 6H), 3,25 (s, 2H), 3,34 (d, 2H,  $J=5,5$ ), 3,41 (s, 3H), 5,87 (s, 2H), 6,91 (m, 2H), 6,99 (brd, 1H,  $J=8,2$ ), 7,07 (brd, 1H,  $J=8,2$ ), 7,27 (t, 1H,  $J=8,2$ ), 7,33 (brt, 1H,  $J=5,5$ ), 7,37 (d, 1H,  $J=8,6$ ), 7,48 (dd, 1H,  $J=8,6$ , 1,8), 8,04 (brs, 1H);

EI-MS:  $m/z=460,1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 73

5-Ціано-1-(3-трифлуорметоксibenзил)-1H-індол-2-карбонової кислоти (4-етокси-2,2-диметил-бутил)амід



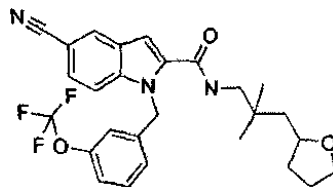
Заголовну сполуку отримували з 5-ціано-1-(3-трифлуорметоксibenзил)-1H-індол-2-карбонової кислоти та 4-етокси-2,2-диметилбутиламіну (отримано з хлоретил-етил-етеру та ізобутиронітрилу) способом, описаним у прикладу 72.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$ : 0,91 (s, 6H), 1,21 (t, 3H,  $J=7,0$ ), 1,55 (t, 2H,  $J=5,0$ ), 3,25 (d, 2H,  $J=6,5$ ), 3,49-3,56 (m, 4H), 5,88 (s, 2H), 6,89 (br s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,97 (br d, 1H,  $J=8,0$ ), 7,07 (brd, 1H,  $J=8,0$ ), 7,27 (t, 1H,  $J=8,0$ ), 7,37 (d, 1H,  $J=8,7$ ), 7,48 (dd, 1H,  $J=8,7$ , 1,4), 7,50 (brt, 1H,  $J=5,5$ ), 8,02 (brs, 1H);

EI-MS:  $m/z=488,3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 74

5-Ціано-1-(3-трифлуорметоксibenзил)-1H-індол-2-карбонової кислоти (2,2-диметил-3-(тетрагідро-фуран-2-іл-н-пропіл)амід



Заголовну сполуку отримували з 5-ціано-1-(3-трифлуорметоксibenзил)-1H-індол-2-карбонової кислоти та 2,2-диметил-3-(тетрагідро-фуран-2-іл)пропіламіну (отримано з тетрагідрофурфурилхлориду та ізобутиронітрилу) способом, описаним у прикладі 72.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$ : 0,93 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 1,43-1,60 (m, 3H), 1,85-2,09 (m, 3H), 3,20 (dd, 1H,  $J=13,5$ , 6,0), 3,35 (dd, 1H,  $J=13,5$ , 6,8), 3,81-3,89 (m, 1H), 3,89-4,02 (m, 2H), 5,90 (s, 2H), 6,89 (br s, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,07 (br d, 1H,  $J=7,9$ ), 7,06 (br d, 1H,  $J=7,9$ ), 7,27 (t, 1H,  $J=7,9$ ), 7,37 (d, 1H,  $J=8,8$ ), 7,47 (dd, 1H,  $J=8,8$ , 1,5), 8,03 (s, 1H), 8,16 (brt, 1H,  $J=6,0$ );

EI-MS:  $m/z=499,9$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 75

Визначення *in vitro* ефективності та дієвості на рецепторі  $\text{CB}_1$  людини, експресованому у клітинах CHO

Клітини яєчника китайського хом'яка (CHO), котрі стабільно експресують людини канабіноїдний рецептор  $\text{CB}_1$  співтрансфектували з репортерним геном люциферази, котрий знаходиться під регуляторним контролем AP1-чутливого елементу (AP1 luc). Клітини суспендували у комерційно доступному DMEM/F12 nut mix без фенол-червоного, що містить пеніцилін/стрептоміцин (50U/50 мкг/мл) та фунгізон (мкг/мл) перед засіванням у 96-коміркові планшети з білими стінками та дном при густині  $3 \times 10^4$  клітин на комірку (100 мкл кінцевий об'єм) та інкубували протягом ночі (приблизно 18 г при  $37^{\circ}\text{C}$ , 5%  $\text{CO}_2$  у повітрі) перед аналізом.

Тест-сполуки (10 мМ розчин у ДМСО) розбавляли DMEM/F12 nut mix (без фенолу червоного), що містить 3% альбуміну коров'ячої сироватки, отримуючи діапазон концентрацій 0,1 мМ - 1 нМ. 10 мкл кожного розбавлення додавали до відповідної комірки у клітинному планшеті, отримуючи кінцевий діапазон концентрацій 10 мМ - 0,1 нМ. Через 5 хвил. після додавання сполук, 10 мкл 1 мМ CP-55,940 додавали до усіх комірок за винятком контрольних комірок.

Планшети інкубували протягом 5 годин при  $37^{\circ}\text{C}$  перед додаванням 100 мкл реагенту LucLite до кожної комірки (за інструкціями виробника). Планшети закривали Top Seal та вираховували на Packard TopCount (підррахунок одиничних фотонів, час підррахунку 0,01 хвил., без затримки підррахунку).

Після стимуляції рецептору  $\text{CB}_1$ , експресія люциферази посилюється і це можна вимірювати як збільшення активності ферменту. Цю репортерну систему тому застосовано як функціональний



тест для оцінки дієвості сполуки антагоністу стосовно рецептору CB<sub>1</sub>. Дані аналізували застосуванням підгонки кривих способом найменших квадратів для отримання значень pE<sub>K50</sub>.

Таблиця вказує дієвість зразкових сполук винаходу.

Таблиця 1

Приклад	Хімічна назва	Дієвість
16	5-Хлор-1-(3-трифлуорметоксибензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти (3-ізопропоксипропіл)амід	(+)
23	5-Ціано-1-(2-метокси-5-трифлуорметоксибензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти (3-гідрокси-2,2-диметилпропіл)амід	(++)
35	транс-5-Ціано-1-(3-трифлуорметоксибензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти (2-гідрокси-циклогексилметил)амід	(+++)
48	транс-5-Ціано-1-[3-(4-метил-піперазин-1-іл)-бензил]-1H-індол-2-карбонової кислоти (2-гідрокси-циклогексилметил)амід	(+)
55	транс-5-Ціано-1-(3-трифлуорметоксибензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти (2-гідрокси-циклопентил)амід	(++)
61	5-Ціано-1-(3-трифлуорметоксибензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти (1-гідрокси-циклогексилметил)амід	(++)
65	5-Ціано-1-(2-метил-5-трифлуорметилбензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти (3-гідрокси-3-метилбутил)амід	(++)
66	5-Ціано-1-(3-трифлуорметоксибензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти (1-гідрокси-циклопентилметил)амід	(++)
69	5-Ціано-1-(3-трифлуорметоксибензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти (1-гідроксиметилциклопентилметил)амід	(+++)
72	5-Ціано-1-(3-трифлуорметоксибензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти(4,4,4-трифлуор-3-гідрокси-3-метилбутил)амід	(++)

Планшети інкубували протягом 5 годин при 37°C перед додаванням 100 мкл реагенту LucLite до кожної комірки (за інструкціями виробника). Планшети закривали Top Seal та вираховували на Packard TopCount (підррахунок одиничних фотонів, 0,01 хвил. час підррахунку, без затримки підррахунку).

Після стимуляції рецептору CB<sub>1</sub>, експресія люциферази посилюється та це можна вимірювати як збільшення активності ферменту. Цю

репортерну систему тому застосовано як функціональний тест для оцінки дієвості сполуки антагоністу стосовно рецептору CB<sub>1</sub>. Дані аналізували застосуванням підгонки кривих способом найменших квадратів для отримання значень pE<sub>K50</sub>.

+++	pIK <sub>50</sub> >9
++	pIK <sub>50</sub> 8-9
+	pIK <sub>50</sub> 7-8

В описі до патенту на винахід графічні зображення та текст подаються в редакції заявника

Комп'ютерна верстка О. Гапоненко

Підписне

Тираж 28 прим.

Міністерство освіти і науки України

Державний департамент інтелектуальної власності, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601