



УКРАЇНА

(19) UA (11) 91053 (13) C2

(51) МПК (2009)

C07D 209/14 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

A61P 11/00

A61P 19/00

A61P 25/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД(54) ІНГІБІТОРИ ЦИТОЗОЛЬНОЇ ФОСФОЛІПАЗИ A<sub>2</sub>

1

2

(21) а200713220

(22) 26.05.2006

(24) 25.06.2010

(86) PCT/US2006/020847, 26.05.2006

(31) 60/685,564

(32) 27.05.2005

(33) US

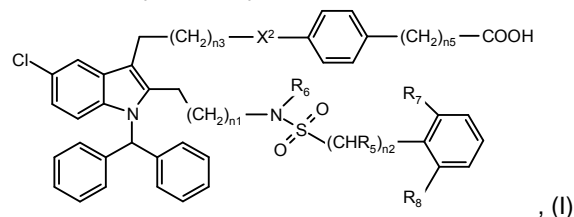
(46) 25.06.2010, Бюл.№ 12, 2010 р.

(72) МАКК'Ю ДЖОН К., US, ЛІ КЕТРІН Л., US, ЧЕН  
ЛІХРЕН, TW/US, ВАРГАС РІЧАРД, US, КЛАРК  
ДЖЕЙМС Д., US, УІЛЛЬЯМС КЕЙРА, US, КЛЕРІН  
ВАЛЕРІ, FR/US, МАРУСІК СЮЗАНА, US, ПОНГ  
КЕВІН, US

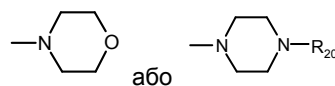
(73) УАЙЄТ, US

(56) WO 03048122 (A2) 12.06.2003

(57) 1. Сполука Формули I:



де:

n<sub>1</sub> - 1 або 2;n<sub>2</sub> - 1 або 2;n<sub>3</sub> - 1 або 2;n<sub>5</sub> - 0, 1 або 2;X<sup>2</sup> - зв'язок, O, -CH<sub>2</sub>- або SO<sub>2</sub>;кожен R<sub>5</sub> - незалежно H або C<sub>1-3</sub>алкіл;R<sub>6</sub> - H або C<sub>1-6</sub>алкіл;R<sub>7</sub> вибирають з групи, що складається з OH, бен-  
зилокси, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, C<sub>1-3</sub>алкокси, галогену,  
CONH<sub>2</sub>, CO(C<sub>1-3</sub>алкіл), CO(OC<sub>1-3</sub>алкіл), хінолін-5-ілу,  
хінолін-8-ілу, 3,5-диметилізоксазол-4-ілу, тіофен-3-  
ілу, піридин-4-ілу, піридин-3-ілу, -CH<sub>2</sub>-Q і фенілу,  
необов'язково заміщеного від однієї до трьох не-  
залежно вибраними R<sub>30</sub> групами;R<sub>8</sub> вибирають з групи, що складається з H, OH,  
NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, C<sub>1-3</sub>алкокси, галогену, CO(C<sub>1-3</sub>  
алкіл), CO(OC<sub>1-3</sub>алкіл), хінолін-5-ілу, хінолін-8-ілу,  
3,5-диметилізоксазол-4-ілу, тіофен-3-ілу, -CH<sub>2</sub>-Q іфенілу, необов'язково заміщеного від однієї до  
трьох незалежно вибраними R<sub>30</sub> групами;  
Q - OH, діалкіламіно,R<sub>20</sub> вибирають з групи, що складається з H, C<sub>1-3</sub>  
алкілу і CO(C<sub>1-3</sub>алкіл); іR<sub>30</sub> вибирають з групи, що складається з діалкіла-  
міно, CN й OCF<sub>3</sub>;

за умови, що:

а) коли кожен R<sub>5</sub> - H, R<sub>6</sub> - H, n<sub>5</sub> - 0 і R<sub>8</sub> - H, тоді R<sub>7</sub>  
не може бути хлором;b) коли кожен R<sub>5</sub> - H, R<sub>6</sub> - H, n<sub>5</sub> - 0, X<sup>2</sup> - O або -CH<sub>2</sub>-  
і R<sub>8</sub> - H, тоді R<sub>7</sub> не може бути CH<sub>3</sub>;c) коли кожен R<sub>5</sub> - H і R<sub>6</sub> - H, тоді R<sub>7</sub> й R<sub>8</sub> не можуть  
обидва бути фтором;d) коли кожен R<sub>5</sub> - H, R<sub>6</sub> - H і X<sup>2</sup> - O, тоді R<sub>7</sub> й R<sub>8</sub> не  
можуть обидва бути хлором;e) коли кожен R<sub>5</sub> - H, R<sub>6</sub> - H, X<sup>2</sup> - O і R<sub>8</sub> - NO<sub>2</sub>, тоді  
R<sub>7</sub> не може бути фтором; іf) коли кожен R<sub>5</sub> - H, R<sub>6</sub> - H, X<sup>2</sup> - SO<sub>2</sub> і R<sub>8</sub> - H, тоді R<sub>7</sub>  
не може бути фтором або хлором;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

2. Сполука або сіль за пунктом 1, де X<sup>2</sup> - CH<sub>2</sub>.3. Сполука або сіль за пунктом 1 або пунктом 2, де  
n<sub>3</sub> - 1.4. Сполука або сіль за будь-яким із пунктів 1 - 3, де  
n<sub>1</sub> - 1.5. Сполука або сіль за будь-яким із пунктів 1 - 4, де  
n<sub>2</sub> - 1.6. Сполука або сіль за пунктом 2, де n<sub>3</sub> - 1, n<sub>1</sub> - 1 і n<sub>2</sub>  
- 1.7. Сполука або сіль за будь-яким із пунктів 1-6, де  
R<sub>6</sub> - H.8. Сполука або сіль за будь-яким із пунктів 1-7, де:  
R<sub>7</sub> вибирають з групи, що складається з OH, бен-  
зилокси, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, галогену, COOCH<sub>3</sub>, CONH<sub>2</sub>,  
CH<sub>2</sub>OH, діетиламінометилу, хінолін-5-ілу, хінолін-  
8-ілу, 3,5-диметилізоксазол-4-ілу, тіофен-3-ілу,  
піридин-4-ілу, піридин-3-ілу, фенілу, 4-  
диметиламінофен-1-ілу, 2-трифторметоксифен-1-  
ілу, 2-ціанофен-1-ілу, морфолін-1-ілметилу, піпе-

(13) C2

(11) 91053

(19) UA

разин-1-ілметилу, 4-ацетилпіперазин-1-ілметилу і 4-метилпіперазин-1-ілметилу; і

R<sub>8</sub> вибирають з групи, що складається з H, галогену, CF<sub>3</sub> й NO<sub>2</sub>.

9. Сполука або сіль за будь-яким із пунктів 1-8, де R<sub>5</sub> - H.

10. Сполука або сіль за будь-яким із пунктів 1-8, де R<sub>5</sub> - CH<sub>3</sub>.

11. Сполука або сіль за будь-яким із пунктів 1-10, де X<sup>2</sup> - O.

12. Сполука або сіль за пунктом 11, де n<sub>3</sub> - 1, n<sub>1</sub> - 1 і n<sub>2</sub> - 1, і R<sub>6</sub> - H.

13. Сполука або сіль за будь-яким із пунктів 1-12, де:

R<sub>7</sub> вибирають з групи, що складається з бензилокси, OH, галогену, CH<sub>3</sub> й CF<sub>3</sub>; і

R<sub>8</sub> вибирають з групи, що складається з H, галогену і NO<sub>2</sub>.

14. Сполука або сіль за будь-яким із пунктів 1-13, де R<sub>7</sub> - CF<sub>3</sub> і R<sub>8</sub> - H.

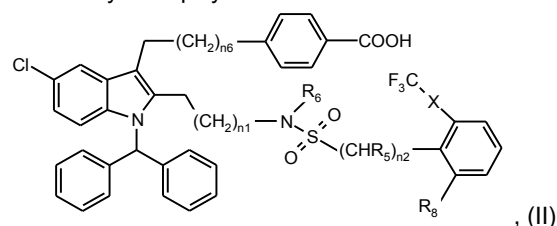
15. Сполука або сіль за будь-яким із пунктів 1-14, де X<sup>2</sup> - SO<sub>2</sub>.

16. Сполука або сіль за будь-яким із пунктів 1-15, де n<sub>5</sub> - 2.

17. Сполука або сіль за пунктом 1, де n<sub>1</sub> - 1, n<sub>2</sub> - 1 або 2, n<sub>3</sub> - 1, n<sub>5</sub> - 0; X<sup>2</sup> - CH<sub>2</sub>, кожен R<sub>5</sub> і кожен R<sub>6</sub> - H; і R<sub>8</sub> - H, F, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OH, хінолін-5-іл або хінолін-8-іл, і R<sub>7</sub> - F, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OH, хінолін-5-іл або хінолін-8-іл.

18. Сполука або сіль за пунктом 17, де n<sub>2</sub> - 1.

19. Сполука Формули II:



де:

X - зв'язок або O;

n<sub>1</sub> - 1 або 2;

n<sub>2</sub> - 1 або 2;

n<sub>6</sub> - 1 або 2;

R<sub>5</sub> - H або CH<sub>3</sub>;

R<sub>6</sub> - H або C<sub>1-6</sub>алкіл; і

R<sub>8</sub> вибирають з групи, що складається з H, OH, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, галогену, COCH<sub>3</sub>, COOCH<sub>3</sub>, диметиламіно, діетиламіно і CN; або її фармацевтично прийнятна сіль.

20. Сполука або сіль за пунктом 19, де n<sub>1</sub> - 1.

21. Сполука або сіль за пунктом 19 або пунктом 20, де n<sub>2</sub> - 1.

22. Сполука або сіль за будь-яким із пунктів 19-21, де n<sub>6</sub> - 2.

23. Сполука або сіль за будь-яким із пунктів 19-22, де R<sub>5</sub> - H.

24. Сполука або сіль за будь-яким із пунктів 19-23, де R<sub>6</sub> - H.

25. Сполука або сіль за будь-яким із пунктів 19-24, де R<sub>8</sub> вибирають з групи, що складається з H, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> і галогену.

26. Сполука або сіль за будь-яким із пунктів 19-24, де R<sub>8</sub> - H.

27. Сполука за пунктом 1, вибрана із групи, що складається з:

a) 4-{2-[2-{2-((2-бензилокси)бензил)сульфоніл)аміно)етил]-5-хлоро-1-(дифенілметил)-1H-індол-3-іл]етокси}бензойної кислоти;

b) 4-{2-[5-хлоро-1-(дифенілметил)-2-(2-((2-гідроксибензил)сульфоніл)аміно)етил]-1H-індол-3-іл]етокси}бензойної кислоти;

c) 4-{2-[5-хлоро-2-(2-((2,6-дибромобензил)сульфоніл)аміно)етил)-1-(дифенілметил)-1H-індол-3-іл]етокси}бензойної кислоти;

d) 4-(2-{1-бензгідріл-5-хлоро-2-[2-метил-6-нітрофенілметансульфоніл)аміно]-етил-1H-індол-3-іл}-етокси)-бензойної кислоти;

e) 4-(2-{5-хлоро-1-(дифенілметил)-2-[2-((2-трифторметил)бензил)сульфоніл)аміно)етил]-1H-індол-3-іл]етокси}бензойної кислоти;

f) 4-(2-{5-хлоро-1-(дифенілметил)-2-[2-((2-фторо-6-(трифторметил)бензил)сульфоніл)аміно)етил]-1H-індол-3-іл]етокси}бензойної кислоти;

g) 4-{3-[5-хлоро-2-(2-((2,6-дибромобензил)сульфоніл)аміно)етил)-1-(дифенілметил)-1H-індол-3-іл]пропіл}бензойної кислоти;

h) 4-{3-[5-хлоро-2-(2-((2,6-дихлоробензил)сульфоніл)аміно)етил)-1-(дифенілметил)-1H-індол-3-іл]пропіл}бензойної кислоти;

i) 4-(3-{1-бензгідріл-5-хлоро-2-[2-(2-метил-6-нітрофенілметансульфоніл)аміно)етил]-1H-індол-3-іл}-пропіл)бензойної кислоти;

j) 4-(3-{5-хлоро-1-(дифенілметил)-2-[2-((2-трифторметил)бензил)сульфоніл)аміно)етил]-1H-індол-3-іл]пропіл}бензойної кислоти;

k) 4-(3-{5-хлоро-1-(дифенілметил)-2-[2-(метил{2-(трифторметил)бензил)сульфоніл)аміно)етил]-1H-індол-3-іл]пропіл}бензойної кислоти;

l) 4-{3-[2-[2-((2,6-біс(трифторметил)бензил)сульфоніл)аміно)етил]-5-хлоро-1-(дифенілметил)-1H-індол-3-іл]пропіл}бензойної кислоти;

m) 4-(3-{5-хлоро-1-(дифенілметил)-2-[2-((2-метоксикарбоніл)бензил)сульфоніл)аміно)етил]-1H-індол-3-іл]пропіл}бензойної кислоти;

n) 4-(3-{5-хлоро-1-(дифенілметил)-2-[2-((2-фторо-6-(трифторметил)бензил)сульфоніл)аміно)етил]-1H-індол-3-іл]пропіл}бензойної кислоти;

o) 4-[3-(5-хлоро-1-(дифенілметил)-2-[2-((2-трифторметил)феніл)етил]сульфоніл)аміно)етил]-1H-індол-3-іл]пропіл}бензойної кислоти;

p) 4-{3-[5-хлоро-1-(дифенілметил)-2-(2-((2-формілбензил)сульфоніл)аміно)етил)-1H-індол-3-іл]пропіл}бензойної кислоти;

q) 4-(3-{5-хлоро-1-(дифенілметил)-2-[2-((2-(морфолін-4-ілметил)бензил)сульфоніл)аміно)етил]-1H-індол-3-іл]пропіл}бензойної кислоти;

r) 4-{3-[5-хлоро-2-(2-((2-(діетиламіно)метил)бензил)сульфоніл)аміно)етил]-1-(дифенілметил)-1H-індол-3-іл]пропіл}бензойної кислоти;

s) 4-(3-[5-хлоро-1-(дифенілметил)-2-[2-((2-гідроксиметил)бензилсульфоніл)аміно]етил]-1Н-індол-3-іл)пропілбензойної кислоти;  
 t) 4-(3-[5-хлоро-1-(дифенілметил)-2-[2-((2-піперазин-1-ілметил)бензилсульфоніл)аміно]етил]-1Н-індол-3-іл)пропілбензойної кислоти;  
 u) 4-(3-[2-[2-((2-((4-ацетилпіперазин-1-іл)метил)бензилсульфоніл)аміно]етил]-5-хлоро-1-(дифенілметил)-1Н-індол-3-іл)пропілбензойної кислоти;  
 v) 4-(3-[5-хлоро-1-(дифенілметил)-2-[2-((2-((4-метилпіперазин-1-іл)метил)бензилсульфоніл)аміно]етил]-1Н-індол-3-іл)пропілбензойної кислоти;  
 w) 4-(3-[5-хлоро-1-(дифенілметил)-2-[2-((1-[2-(трифторметил)феніл]етил)сульфоніл)аміно]етил]-1Н-індол-3-іл)пропілбензойної кислоти;  
 x) 4-(3-[2-(2-((2-бромбензил)сульфоніл)аміно]етил)-5-хлоро-1-(дифенілметил)-1Н-індол-3-іл)пропілбензойної кислоти;  
 y) 4-(3-[5-хлоро-1-(дифенілметил)-2-[2-((2-(трифторметокси)бензил)сульфоніл)аміно]етил]-1Н-індол-3-іл)пропілбензойної кислоти;  
 z) 4-(3-[5-хлоро-2-(2-((3-хлоро-6-фторо-2-метилбензил)сульфоніл)аміно]етил)-1-(дифенілметил)-1Н-індол-3-іл)пропілбензойної кислоти;  
 aa) 4-(3-[5-хлоро-1-(дифенілметил)-2-[2-((2-нітро-6-(трифторметил)бензил)сульфоніл)аміно]етил]-1Н-індол-3-іл)пропілбензойної кислоти;  
 ab) 4-(3-[5-хлоро-1-(дифенілметил)-2-(2-((2-фторбензил)сульфоніл)аміно]етил)-1Н-індол-3-іл)пропілбензойної кислоти;  
 ac) 4-(3-[2-(2-((біфеніл-2-ілметил)сульфоніл)аміно]етил)-5-хлоро-1-(дифенілметил)-1Н-індол-3-іл)пропілбензойної кислоти;  
 ad) 4-(3-[5-хлоро-1-(дифенілметил)-2-(2-((2-піридин-4-ілбензил)сульфоніл)аміно]етил)-1Н-індол-3-іл)пропілбензойної кислоти;  
 ae) 4-(3-[5-хлоро-1-(дифенілметил)-2-(2-((2-піридин-3-ілбензил)сульфоніл)аміно]етил)-1Н-індол-3-іл)пропілбензойної кислоти;  
 af) 4-(3-[5-хлоро-1-(дифенілметил)-2-[2-((2-(3-тієніл)бензил)сульфоніл)аміно]етил]-1Н-індол-3-іл)пропілбензойної кислоти;  
 ag) 4-(3-[5-хлоро-2-[2-((2-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)бензил)сульфоніл)аміно]етил]-1-(дифенілметил)-1Н-індол-3-іл)пропілбензойної кислоти;  
 ah) 4-(3-[5-хлоро-1-(дифенілметил)-2-(2-((2-хінолін-5-ілбензил)сульфоніл)аміно]етил)-1Н-індол-3-іл)пропілбензойної кислоти;  
 ai) 4-(3-[5-хлоро-2-[2-((4'-(диметиламіно)біфеніл-2-іл)метил)сульфоніл)аміно]етил]-1-(дифенілметил)-1Н-індол-3-іл)пропілбензойної кислоти;  
 aj) 4-(3-[5-хлоро-1-(дифенілметил)-2-[2-((2-(трифторметокси)біфеніл-2-іл)метил)сульфоніл)аміно]етил]-1Н-індол-3-іл)пропілбензойної кислоти;

ak) 4-(3-[5-хлоро-2-[2-((2'-ціанобіфеніл-2-іл)метил)сульфоніл)аміно]етил]-1-(дифенілметил)-1Н-індол-3-іл)пропілбензойної кислоти;  
 a1) 3-(4-((2-[5-хлоро-1-(дифенілметил)-2-[2-((2-(трифторметил)бензил)сульфоніл)аміно]етил]-1Н-індол-3-іл)етил)сульфоніл)феніл)пропанової кислоти;  
 am) 3-(4-((2-[5-хлоро-1-(дифенілметил)-2-[2-((1-[2-(трифторметил)феніл]етил)сульфоніл)аміно]етил]-1Н-індол-3-іл)етил)сульфоніл)феніл)пропанової кислоти;  
 an) 4-(3-[5-хлоро-1-(дифенілметил)-2-(2-((2-гідроксibenзил)сульфоніл)аміно]етил)-1Н-індол-3-іл)пропілбензойної кислоти та  
 ao) 4-(3-[5-хлоро-1-(дифенілметил)-2-(2-((2-хінолін-5-ілбензил)сульфоніл)аміно]етил)-1Н-індол-3-іл)пропілбензойної кислоти;  
 або її фармацевтично прийнятної солі.  
 28. Спосіб лікування запалення, спричиненого або посиленого простагландинами, лейкотриєнами або фактором активації тромбоцитів, у ссавця, де спосіб включає введення ссавцеві, який потребує такого лікування, фармацевтично прийнятної кількості сполуки за будь-яким із пунктів 1-27 або її фармацевтично прийнятної солі.  
 29. Спосіб лікування болю, спричиненого або посиленого простагландинами, лейкотриєнами або фактором активації тромбоцитів, у ссавця, де спосіб включає введення ссавцеві, який потребує такого лікування, фармацевтично прийнятної кількості сполуки за будь-яким із пунктів 1-27 або її фармацевтично прийнятної солі.  
 30. Спосіб лікування астми у ссавця, де спосіб включає введення ссавцеві, який потребує такого лікування, фармацевтично прийнятної кількості сполуки за будь-яким із пунктів 1-27 або її фармацевтично прийнятної солі.  
 31. Спосіб лікування артритичних і ревматичних розладів у ссавця, де спосіб включає введення ссавцеві, який потребує такого лікування, фармацевтично прийнятної кількості сполуки за будь-яким із пунктів 1-27 або її фармацевтично прийнятної солі.  
 32. Спосіб за пунктом 31, де розлад - ревматоїдний артрит.  
 33. Спосіб за пунктом 31, де розлад - остеоартрит.  
 34. Спосіб за пунктом 31, де розлад - ювенільний артрит.  
 35. Спосіб лікування або профілактики хвороби або розладу у ссавця або запобігання прогресуванню симптомів такої хвороби або розладу, де хвороба або розлад вибираються із групи, що складається з інсульту, атеросклерозу, розсіяного склерозу, хвороби Паркінсона, ураження центральної нервової системи внаслідок інсульту, ураження центральної нервової системи внаслідок травми, де спосіб включає введення ссавцеві, який цього потребує, фармацевтично прийнятної кількості сполуки за будь-яким із пунктів 1-27 або її фармацевтично прийнятної солі.  
 36. Спосіб за пунктом 35, де хвороба або розлад - інсульт.  
 37. Спосіб за пунктом 35, де хвороба або розлад - атеросклероз.

38. Спосіб за пунктом 35, де хвороба або розлад - розсіяний склероз.  
 39. Спосіб за пунктом 35, де хвороба або розлад - хвороба Паркінсона.  
 40. Спосіб за пунктом 35, де хвороба або розлад - ураження центральної нервової системи внаслідок інсульту, ішемії або травми.  
 41. Спосіб лікування або профілактики венозного або артеріального тромбозу у ссавця або запобігання прогресуванню симптомів вказаного тромбозу, де спосіб включає введення ссавцеві, який по-

требує такого лікування або профілактики, фармацевтично прийнятної кількості сполуки за будь-яким із пунктів 1-27 або її фармацевтично прийнятної солі.

42. Спосіб за пунктом 41, де тромбоз - атеротромбоз.

43. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким із пунктів 1-27 або її фармацевтично прийнятну сіль і фармацевтично прийнятний носій.

Даний винахід стосується хімічних інгібіторів активності різних ферментів фосфоліпази, особливо ферментів цитозольної фосфоліпази A<sub>2</sub> (сPLA<sub>2</sub>), зокрема включаючи інгібітори ферментів цитозольної фосфоліпази A<sub>2</sub> альфа (PLA<sub>2</sub>α).

Лейкотрієни й простагландини представляють собою важливих медіаторів запалення, кожний з яких у різний спосіб робить свій внесок у розвиток запальної відповіді. Лейкотрієни залучають запальні клітини, такі як нейтрофіли, до ділянки запалення, сприяють екстравазації цих клітин і стимулюють вивільнення супероксиду й протеаз, які руйнують тканину. Лейкотрієни також грають патолофізіологічну роль у гіперчутливості, на яку страждають астматики [Див., наприклад, B. Samuelson et al, *Science*, 237:1171-76 (1987)]. Простагландини збільшують запалення шляхом збільшення кровотоку і, таким чином, проникнення лейкоцитів до ділянок запалення. Простагландини також потенціюють больову відповідь, викликану стимулами.

Простагландини й лейкотрієни є нестабільними й не запасуються в клітинах, але натомість синтезуються [W.L.Smith, *Biochem. J.*, 259:315-324 (1989)] із арахідонової кислоти у відповідь на стимули. Простагландини утворюються із арахідонової кислоти під дією ферментів ЦОГ-1 і ЦОГ-2. Арахідонова кислота також є субстратом для іншого ферментного шляху, що призводить до виробництва лейкотрієнів.

Арахідонова кислота, що споживається в цих двох різних запальних шляхах, вивільняється із sn-2 положення мембранних фосфоліпідів ферментами фосфоліпази A<sub>2</sub> (далі згадується як PLA<sub>2</sub>). Вважається, що реакція, яка каталізується PLA<sub>2</sub>, представляє собою обмежуючий швидкість крок у процесі біосинтезу ліпідних медіаторів, включаючи, крім інших, виробництво запальних простагландинів і лейкотрієнів. Коли фосфоліпідний субстрат PLA<sub>2</sub> належить до класу фосфотидилхолінів із ефірним зв'язком в sn-1 положенні, лізофосфоліпід, що продукується, є безпосереднім попередником фактора активації тромбоцитів (далі згадується як PAF), іншого потужного медіатора запалення [S. I. Wasserman, *Hospital Practice*, 15:49-58 (1988)].

Більшість протизапальних терапій зосереджується на профілактиці виробництва або простагландинів або лейкотрієнів за цими різними шляхами, але не на всіх них. Наприклад, ібупрофен, аспірин та індометацин представляють собою НПЗЗ, які інгібують виробництво простагландинів

шляхом інгібування ЦОГ-1/ЦОГ-2, але не мають жодного прямого ефекту на запальне утворення лейкотрієнів із арахідонової кислоти в інших шляхах. Навпаки, цилейтон інгібує тільки шлях перетворення арахідонової кислоти у лейкотрієни, безпосередньо не впливаючи на виробництво простагландинів. Жоден із цих широко використовуваних протизапальних агентів не діє на виробництво PAF.

Отже, пряме інгібування активності PLA<sub>2</sub> пропонується у якості корисного механізму для терапевтичного агента, тобто, перешкодження запальній відповіді. [Див., наприклад, J. Chang et al, *Biochem. Pharmacol.*, 36:2429-2436 (1987)].

Родина ферментів PLA<sub>2</sub>, що характеризуються наявністю сигнальної послідовності секреції і на решті секретуються із клітин, була впорядкована й структурно визначена. Молекулярна маса цих PLA<sub>2</sub>, які секретуються, становить приблизно 14кДа, і вони містять сім дисульфідних зв'язків, які є необхідними для активності. Ці PLA<sub>2</sub> виявлені у великих кількостях у підшлунковій залозі ссавців, бджолиній отруті та отруті різних змій. [Див., наприклад, посилання 13-15 в Chang et al, що процитований вище; і E. A. Dennis, *Drug Devel. Res.*, 10:205-220 (1987).] Однак, вважається, що панкреатичний фермент виконує травну функцію й, таким чином, не повинен грати важливу роль у виробництві запальних медіаторів, виробництво яких повинно суворо регулюватися.

Була визначена первинна структура першого людського непанкреатичного PLA<sub>2</sub>. Цей непанкреатичний PLA<sub>2</sub> виявлений у тромбоцитах, синовіальній рідині і селезінці й також представляє собою фермент, що секретується. Цей фермент є членом вищезгаданої родини. [Див., J. J. Seilhamer et al, *J. Biol. Chem.*, 264:5335-5338 (1989); R. M. Kramer et al, *J. Biol. Chem.*, 264:5768-5775 (1989); і A. Kando et al, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 163:42-48 (1989)]. Однак, сумнівно, що цей фермент грає важливу роль у синтезі простагландинів, лейкотрієнів і PAF, тому що непанкреатичний PLA<sub>2</sub> є позаклітинним білком, що був би важким для регуляції, і наступні ферменти в біосинтетических шляхах для цих сполук представляють собою внутрішньоклітинні білки. Крім того, існує доказ того, що PLA<sub>2</sub> регулюється протеїнкіназою C і G білками [R. Burch and J. Axelrod, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 84:6374-6378 (1989)], які є цитозольними білками, що повинні діяти на внутрішньоклітинні білки. Функціонування в цитозолі було б неможливим для

непанкреатичного PLA<sub>2</sub>, оскільки високий відновний потенціал відновить дисульфідні зв'язки й буде інактивувати фермент.

У мишачій лінії клітин-макрофагів під назвою RAW 264.7 був ідентифікований мишачий PL Ag. Як повідомлялось для приблизно 60 Ш молекули характерна специфічна активність, що становить 2мкмоль/хв/мг, стійка до умов відновлення. Однак, цей білок не був очищений до гомогенності. [Див., С. С. Leslie et al, Biochem. Biophys. Acta., 963:476-492 (1988)]. Посилання, процитовані вище включені авторами шляхом посилання для інформації, що має відношення до функції ферментів фосфоліпази, особливо PLA<sub>2</sub>.

Була також ідентифікована й клонована цитозольна фосфоліпаза A<sub>2</sub> альфа (далі згадується як «сPLA<sub>2</sub>α»). Див., патенти США №№5 322 776 й 5 354 677, які включені авторами шляхом посилання у повному обсязі. Фермент, описаний в цих патентах, представляє собою внутрішньоклітинний фермент PLA<sub>2</sub>, очищений з його природного джерела або зроблений іншим чином в очищеній формі, що функціонує внутрішньоклітинно для продукування арахідонової кислоти у відповідь на запальні стимули.

Біологічно активні метаболіти арахідонової кислоти, ейкозаноїди, визнані важливими модуляторами передачі сигналів тромбоцитам. Інгібітори ейкозаноїдного шляху (наприклад, аспірин) зменшують формування тромбоксану A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>), лабільного й потужного агоніста тромбоцитів, зумовлюючи депресю функції тромбоцитів, формування тромбу, і доведену клінічну ефективність щодо зменшення захворюваності й смертності.

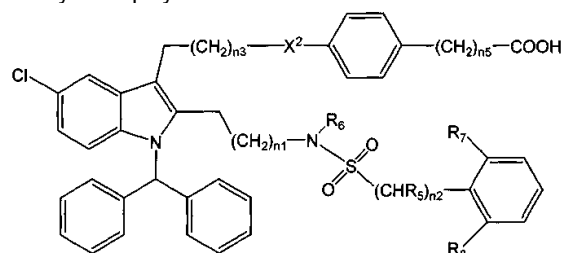
Тромбоцити відіграють центральну роль у декількох біологічних процесах, включаючи тромбоз. [Див. S. P. Jackson and S. M. Schoenwaelder, Nature Reviews, Drug Discovery Vol.2, 1-15, October 2003; D.L. Bhatt і E.J. Topol, Nature Reviews, Drug Discovery Vol.2, 15-28, January 2003]. Відповідно, нещодавно були прикладені зусилля для характеристики тромбоцитарних рецепторів й сигнальних шляхів. Крім того, була розроблена низка моделей на гризунах для дослідження потенційних видів терапії при тромбозі. [Див. B. Nieswandt et al., J. Thrombosis and Haemostasis, 3: 1725-1736 (2005)].

Інгібітори цитозольної фосфоліпази Ag описані в патенті США №6 797 708, що включений авторами шляхом посилання у повному обсязі.

На даний момент, коли було ідентифіковано кілька ферментів фосфоліпаз, буде бажано ідентифікувати хімічні інгібітори дії специфічних ферментів фосфоліпаз, які могли б використовуватися для лікування запальних станів, особливо у випадках, коли інгібування виробництва простагландинів, лейкотрієнів і PAF разом є бажаними результатами. Залишається потреба у способі для ідентифікації таких протизапальних засобів для

терапевтичного використання при низці захворювань.

У деяких варіантах втілення винахід пропонує сполуки Формули I:



I

де:

n<sub>1</sub> -1 або 2;

n<sub>2</sub> -1 або 2;

n<sub>3</sub> -1 або 2;

n<sub>5</sub> - 0, 1 або 2;

X<sup>2</sup> - зв'язок, O, -CH<sub>2</sub>- або SO<sub>2</sub>;

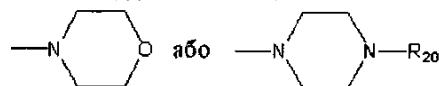
кожен R<sub>5</sub> - незалежно H або C<sub>1-3</sub>алкіл;

R<sub>6</sub> - H або C<sub>1-6</sub>алкіл;

R<sub>7</sub> вибирають з групи, що складається з OH, бензилокси, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, C<sub>1-3</sub>алкокси, галогену, CONH, CO(C<sub>1-3</sub>алкіл), CO(OC<sub>1-3</sub>алкіл), хінолін-5-ілу, хінолін-8-ілу, 3,5-диметилізоксазол-4-ілу, тіофен-3-ілу, піридин-4-ілу, піридин-3-ілу, -CH<sub>2</sub>-Q і фенілу, необов'язково заміщеного від одного до трьох незалежно вибраними R<sub>30</sub> групами;

R<sub>8</sub> вибирають з групи, що складається з H, OH, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, C<sub>1-3</sub>алкокси, галогену, CO(C<sub>1-3</sub>алкіл), CO(OC<sub>1-3</sub>алкіл), хінолін-5-ілу, хінолін-8-ілу, 3,5-диметилізоксазол-4-ілу, тіофен-3-ілу, -CH<sub>2</sub>-Q і фенілу, необов'язково заміщеного від одного до трьох незалежно вибраними R<sub>30</sub> групами;

Q-OH, диалкіламіно,



R<sub>20</sub> вибирають з групи, що складається з H, C<sub>1-3</sub>алкіл і CO(C<sub>1-3</sub>алкіл); і

R<sub>30</sub> вибирають з групи, що складається з диалкіламіно, CN й OCF<sub>3</sub>; за умови, що:

а) коли кожен R<sub>5</sub> - H, R<sub>6</sub> - H, n<sub>5</sub> - 0 і R<sub>8</sub> - H, тоді R<sub>7</sub> не може бути хлором;

б) коли кожен R<sub>5</sub> - H, R<sub>6</sub> - H, n<sub>5</sub> - 0, X<sup>2</sup> - O або -CH<sub>2</sub>-, і R<sub>8</sub> - H, тоді R<sub>7</sub> не може бути CH<sub>3</sub>;

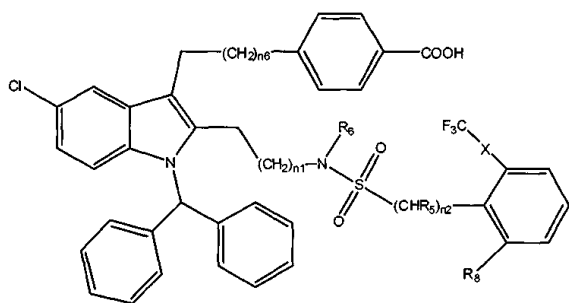
с) коли кожен R<sub>5</sub> - H, R<sub>6</sub> - H, тоді R<sub>7</sub> й R<sub>8</sub> не можуть обидва бути фтором;

д) коли кожен R<sub>5</sub> - H, R<sub>6</sub> - H, і X<sup>2</sup>-O, тоді R<sub>7</sub> й R<sub>8</sub> не можуть обидва бути хлором;

е) коли кожен R<sub>5</sub> - H, R<sub>6</sub> - H, X-O, і R<sub>8</sub> - NO<sub>2</sub>, тоді R<sub>7</sub> не може бути фтором; і

ф) коли кожен R<sub>5</sub> - H, R<sub>6</sub> - H, X<sup>2</sup> - SO<sub>2</sub>, і R<sub>8</sub> - H, тоді R<sub>7</sub> не може бути фтором або хлором.

У деяких оптимальних варіантах втілення пропонуються сполуки Формули II:



II

де:

X - зв'язок або 0;

 $n_1 - 1$  або 2; $n_2 - 1$  або 2; $n_6 = -1$  або  $2$ :

R<sub>5</sub> - H або CH<sub>3</sub>;

R<sub>6</sub> - H або C<sub>1-6</sub>алкіл; і

R<sub>8</sub> вибирають з групи, що складається з H, OH, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, галогену, COCH<sub>3</sub>, COOCH<sub>3</sub>, диметиламіно, диетиламіно і CN.

Даний винахід також пропонує способи лікування запалення, спричиненого або посиленого простагландинами, лейкотрієнами або фактором активації тромбоцитів, у ссавця, спосіб, що включає введення ссавцеві, який потребує такого лікування, фармацевтично прийнятної кількості сполуки винаходу або її фармацевтично прийнятної солі.

Даний винахід додатково пропонує способи лікування болю, спричиненого або посиленого простагландинами, лейкотрієнами або фактором активації тромбоцитів, у ссавця, спосіб, що включає введення ссавцеві, який потребує такого лікування, фармацевтично прийнятної кількості сполуки винаходу або її фармацевтично прийнятної солі.

Даний винахід додатково пропонує способи лікування або профілактики захворювання або розладу у ссавця, або запобігання прогресування симптомів такого захворювання або розладу, причому захворювання або розлад вибирають з групи, що складається з астми, інсульту, атеросклерозу, розсіяного склерозу, хвороби Паркінсона, артритних розладів, ревматичних розладів, ураження центральної нервової системи внаслідок інсульту, ураження центральної нервової системи внаслідок ішемії, ураження центральної нервової системи внаслідок травми, запалення, спричиненого або посиленого простагландінами, запалення, спричиненого або посиленого лейкотрієнами, болю, і запалення, спричиненого або посиленого фактором активації тромбоцитів, у ссавця, спосіб, що включає введення ссавцеві, який потребує такого лікування або профілактики, фармацевтично прийнятної кількості сполуки винаходу або її фармацевтично прийнятної солі.

Даний винахід також пропонує способи для лікування або профілактики венозного або артеріального тромбозу у ссавці, або запобігання прогресування симптомів тромбозу, спосіб, що включає введення ссавцеві, який потребує такого лікування або профілактики, фармацевтично прийнятної кількості сполуки винаходу або її фармацевтично

прийнятної солі. У деяких варіантах втілення тромбоз представляє собою атеротромбоз.

Даний винахід також пропонує фармацевтичні композиції, що включають сполуку винаходу або її фармацевтично прийнятну сіль, і фармацевтично прийнятний носій.

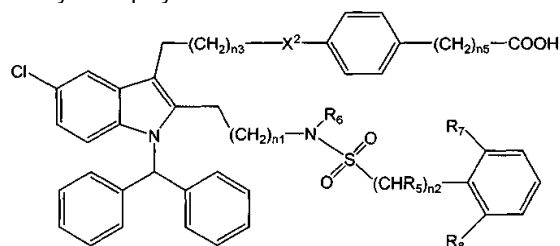
Також, відповідно до даного винаходу пропонуються фармацевтично прийнятні солі і проліки сполук, описаних авторами.

Fig.1 показує інгібування *in vitro* агрегації тромбоцитів у людській крові сполуками з Прикладів 14 й 25, що визначалось аналізатором функції тромбоцитів (PFA-100®).

Фіг.2 показує поліпшений кровоток і скорочення формування тромбу сполуками з Прикладів 14 й 15, на щурячій моделі гострого тромбозу.

Фіг.3 показує зниження сироваткових рівнів тромбосану В<sub>2</sub> у щурів з індукованим хлоридом заліза тромбозом за допомогою сполук з Прикладів 14 й 25.

У деяких варіантах втілення винахід пропонує сполуки Формули І:



I

де:

$n_1 - 1$  або 2:

 $n_2 - 1$  або 2; $n_3 - 1$  або 2;

$n_5 - 0, 1$  або  $2$ ;

$X^2$  - зв'язок,  $O$ ,  $-CH_2-$  або  $SO_2$ ;

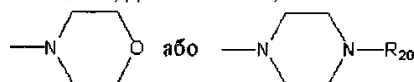
кожен R<sub>5</sub> - незалежно H або C<sub>1-3</sub>алкіл;

R<sub>6</sub> - H або C<sub>1-6</sub>алкіл;

R<sub>7</sub> вибирають з групи, що складається з OH, бензилокси, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, C<sub>1-3</sub>алкокси, галогену, COH, CO(C<sub>1-3</sub>алкіл), CO(OC<sub>1-3</sub>алкіл), хінолін-5-ілу, хінолін-8-ілу, 3,5-диметилізоксазол-4-ілу, тіофен-3-ілу, піридин-4-ілу, піридин-3-ілу, -CH<sub>2</sub>-Q і фенілу, необов'язково заміщеного від одного до трьох незалежно вибраними R<sub>30</sub> групами;

$R_8$  вибирають з групи, що складається з H, OH, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-затокки, галогену, CO(C<sub>1</sub>-затокки), CO(OC<sub>1-3</sub>затокки), хінолін-5-іл, хінолін-8-іл, 3,5-диметилізотоксазол-4-іл, тіофен-3-іл, -CH<sub>2</sub>-Q і фенілу, необов'язково заміщеного від одного до трьох незалежно вибраними R<sub>30</sub> групами;

Q-OH, диалкіламіно,



R<sub>20</sub> вибирають з групи, що складається з H, C<sub>1</sub>-залкіл і CO(C<sub>1</sub>-залкіл); і

R<sub>30</sub> вибирають з групи, що складається з діалкіламіно, CN й OCF<sub>3</sub>; за умови, що:

а) коли кожен  $R_5 - H$ ,  $R_6 - H$ ,  $n_5 = 0$  і  $R_8 - H$ , тоді  $R_7$  не може бути хлором;

b) коли кожен  $R_5$  - H,  $R_6$  - H,  $n_5$  - 0,  $X^2$  - O або  $-CH^2-$ , і  $R_8$  - H, тоді  $R_7$  не може бути  $CH_3$ ;

c) коли кожен  $R_5$  - H,  $R_6$  - H, тоді  $R_7$  й  $R_8$  не можуть обидва бути фтором;

d) коли кожен  $R_5$  - H,  $R_6$  - H, і  $X^2$  - O, тоді  $R_7$  й  $R_8$  не можуть обидва бути хлором;

e) коли кожен  $R_5$  - H,  $R_6$  - H,  $X$  - O, і  $R_8$  -  $NO_2$ , тоді  $R_7$  не може бути фтором; і

f) коли кожен  $R_5$  - H,  $R_6$  - H,  $X^2$  -  $SO_2$ , і  $R_8$  - H, тоді  $R_7$  не може бути фтором або хлором.

У деяких варіантах втілення,  $X^2$  -  $CH_2$ . У деяких інших варіантах втілення,  $n_3$  - 1. У деяких інших варіантах втілення,  $n_3$  - 1. В ще інших варіантах втілення,  $n_2$  - 1.

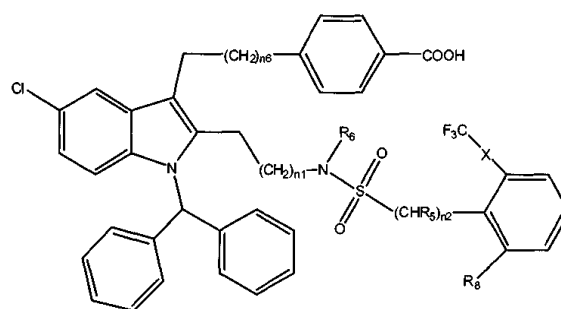
У деяких варіантах втілення,  $n_3$  - 1;  $n_1$  - 1; і  $n_2$  - 1. У деяких таких варіантах втілення,  $R_6$  - H. У деяких таких варіантах втілення,  $n_3$  - 1;  $n_1$  - 1;  $n_2$  - 1;  $R_6$  - H;  $R_7$  вибирають з групи, що складається з  $CH_3$ ,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , галогену,  $COOCH_3$ ,  $CONH_2$ ,  $CH_2OH$ , диетиламінометилу, хінолін-5-ілу, хінолін-8-ілу, 3,5-диметилізоксазол-4-ілу, тіофен-3-ілу, піридин-4-ілу, піридин-3-ілу, фенілу, 4-диметиламіно-фен-1-ілу, 2-трифторметокси-фен-1-ілу, 2-ціано-фен-1-ілу, морфолін-1-іл-метилу, піперазин-1-іл метилу, 4-ацетил-піперазин-1-іл метилу і 4-метил-піперазин-1-іл метилу; і  $R_8$  вибирають з групи, що складається з H, галогену,  $CF_3$  й  $NO_2$ . У деяких таких варіантах втілення,  $R_5$  - H. У деяких інших варіантах втілення,  $R_5$  -  $CH_3$ .

У деяких варіантах втілення сполук Формули I,  $X^2$  - O. У деяких таких варіантах втілення,  $n_3$  - 1. У деяких таких варіантах втілення,  $n_3$  - 1. У деяких таких варіантах втілення,  $n_2$  - 1. У деяких таких варіантах втілення,  $n_3$  - 1;  $n_1$  - 1; і  $n_2$  - 1. У деяких таких варіантах втілення,  $n_3$  - 1;  $n_1$  - 1;  $n_2$  - 1;  $R_6$  - H;  $R_7$  вибирають з групи, що складається з бензилокси, OH, галогену,  $CH_3$  й  $CF_3$ ; і  $R_8$  вибирають з групи, що складається з H, галогену і  $NO_2$ . У деяких таких варіантах втілення,  $R_5$  - H. У деяких інших варіантах втілення,  $R_5$  -  $CH_3$ . У деяких оптимальних варіантах втілення,  $R_7$  -  $CF_3$ , і  $R_8$  - H.

У деяких варіантах втілення,  $X^2$  -  $SO_2$ . У деяких таких варіантах втілення,  $n_5$  - 2. У деяких інших таких варіантах втілення,  $n_3$  - 1. У деяких інших таких варіантах втілення,  $n_1$  - 1. У деяких інших таких варіантах втілення,  $n_2$  - 1. У деяких варіантах втілення,  $R_6$  - H. У деяких інших таких варіантах втілення,  $n_3$  - 1;  $n_1$  - 1; і  $n_2$  - 1. У деяких варіантах втілення,  $X^2$  -  $SO_2$ ;  $n_3$  - 1;  $n_1$  - 1;  $n_2$  - 1;  $R_6$  - H;  $R_7$  -  $CF_3$ ; і  $R_8$  - H.

У деяких варіантах втілення,  $n_1$  - 1;  $n_2$  - 1 або 2;  $n_3$  - 1,  $n_5$  - 0;  $X^2$  -  $CH_2$ , кожен  $R_5$  і кожен  $R_6$  - H; і  $R_7$  й  $R_8$  незалежно відбираються із групи, що складається з H, F,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , OH, хінолін-5-ілу й хінолін-8-ілу, за умови, що  $R_7$  й  $R_8$  обидва не є H.

У деяких оптимальних варіантах втілення пропонуються сполуки Формули II:



II

де:

X - зв'язок або O;

$n_1$  - 1 або 2;

$n_2$  - 1 або 2;

$n_6$  - 1 або 2;

$R_5$  - H або  $CH_3$ ;

$R_6$  - H або  $C_{1-6}$ алкіл; і

$R_8$  вибирають з групи, що складається з H, OH,  $NO_2$ ,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $OCH_3$ , галогену,  $COCH_3$ ,  $COOCH_3$ , диметиламіно, диетиламіно і CN.

У деяких варіантах втілення,  $n_1$  - 1. У деяких інших варіантах втілення,  $n_2$  - 1. У деяких інших варіантах втілення,  $n_6$  - 2. У деяких інших варіантах втілення,  $R_5$  - H. У деяких інших варіантах втілення,  $R_6$  - H. У деяких інших варіантах втілення,  $n_1$  - 1;  $n_2$  - 1; і  $n_6$  - 2.

У деяких оптимальних варіантах втілення,  $R_5$  - H;  $R_6$  - H;  $n_1$  - 1,  $n_2$  - 1; і  $n_6$  - 2. У деяких таких варіантах втілення,  $R_8$  вибирають з групи, що складається з H,  $CF_3$ ,  $OCF_3$  і галогену, бажано H.

Даний винахід також пропонує способи лікування запалення, спричиненого або посиленого простагландинами, лейкотрієнами або фактором активації тромбоцитів, у ссавця, спосіб, що включає введення ссавцеві, який потребує такого лікування, фармацевтично прийнятної кількості сполуки винаходу або її фармацевтично прийнятної солі.

Даний винахід додатково пропонує способи лікування болю, спричиненого або посиленого простагландинами, лейкотрієнами або фактором активації тромбоцитів, у ссавця, спосіб, що включає введення ссавцеві, який потребує такого лікування, фармацевтично прийнятної кількості сполуки винаходу або її фармацевтично прийнятної солі.

Даний винахід також пропонує способи для лікування або профілактики венозного або артеріального тромбозу у ссавця, або запобігання прогресування симптомів тромбозу, спосіб, що включає введення ссавцеві, який потребує такого лікування, фармацевтично прийнятної кількості сполуки винаходу або її фармацевтично прийнятної солі. У деяких варіантах втілення тромбоз представляє собою атеротромбоз.

Даний винахід також пропонує фармацевтичні композиції, що включають сполуку винаходу або її фармацевтично прийнятну сіль, і фармацевтично прийнятний носій.

Також, відповідно до даного винаходу пропонуються фармацевтично прийнятні солі і проліки сполук, описаних авторами.

Сполуки даного винаходу можуть використовуватися як фармацевтичні композиції у комбінації з фармацевтично прийнятним носієм. Така композиція може містити (на додаток до сполуки або сполук даного винаходу й носія) різні розріджувачі, наповнювачі, солі, буфери, стабілізатори, солюбілізатори та інші матеріали, загальновідомі серед спеціалістів у даній галузі. Термін "фармацевтично прийнятний" означає нетоксичний матеріал, який не перешкоджає ефективності біологічної активності активного(их) інгредієнта(ів). Характеристики носія можуть залежати від шляху введення. Фармацевтична композиція може додатково містити інші протизапальні засоби. Такі додаткові фактори й/або засоби можуть бути включені у фармацевтичну композицію з метою отримання синергістичного ефекту зі сполуками даного винаходу, або мінімізації побічних ефектів, спричинених сполукою даного винаходу.

Фармацевтичні композиції винаходу можуть бути у формі ліпосоми або міцел, у яких сполуки даного винаходу є поєднані, крім інших фармацевтично прийнятних носіїв, з амфіпатичними агентами, такими, як ліпіди, які існують в агрегованій формі як міцели, нерозчинні моношари, рідкі кристали або ламелярні шари, перебуваючи у водному розчині. До прийнятних ліпідів для ліпосомної композиції належать, крім інших, моногліцериди, дигліцериди, сульфатиди, лізолецитин, фосфоліпіди, сапонін, жовчні кислоти і т. ін. Одержання таких ліпосомних композицій не виходить за межі кваліфікації звичайного спеціаліста у даній галузі, як описано, наприклад, у Патентах США №№4,235,871; 4,501,728; 4,837,028; та 4,737,323, які є включеними авторами шляхом посилання.

Вжитий авторами термін "фармацевтично ефективна кількість" або "терапевтично ефективна кількість" означає загальну кількість кожного активного компонента фармацевтичної композиції або спосіб, який є достатнім для демонстрації суттєвої користі для пацієнта, наприклад, лікування, вилікування, профілактика, пригнічення або полегшення фізіологічної відповіді або стану, таких як запальний стан або біль, або прискорення лікування, вилікування, профілактика, пригнічення або полегшення таких станів. При застосуванні до індивідуально активного інгредієнта, який вводять окремо, термін стосується лише цього інгредієнта. При застосуванні до комбінації цей термін стосується комбінованих кількостей активних інгредієнтів, які в результаті забезпечують терапевтичний ефект, при введенні у комбінації, послідовно або одночасно.

Кожен зі способів лікування або використання даного винаходу, описаний авторами, включає введення ссавцеві, який потребує такого лікування або використання фармацевтично чи терапевтично ефективної кількості сполуки даного винаходу, або її фармацевтично прийнятної сольової форми. Сполуки даного винаходу можуть бути введені згідно з описаним авторами способом, окремо або у комбінації з іншими видами терапії, такими як лікування із застосуванням інших протизапальних агентів, цитокінів, лімфокінів або інших факторів кровотворення. При спільному введенні з одним

або кількома іншими протизапальними засобами, цитокінами, лімфокінами або іншими факторами кровотворення, сполуки даного винаходу можуть вводиться або одночасно з іншим(и) протизапальним(и) засобом(ами), цитокіном(ами), лімфокіном(ами), іншим(и) фактором(ами) кровотворення, тромболітичними або антитромбінними факторами, або послідовно. При послідовному введенні, лікар приймає рішення щодо належної послідовності введення сполук даного винаходу в комбінації з іншим(и) протизапальним(и) засобом(ами), цитокіном(ами), лімфокіном(ами), іншим(и) фактором(ами) кровотворення, тромболітичними або антитромбінними факторами.

Ведення сполук даного винаходу у фармацевтичній композиції або практичне втілення описаного авторами способу може здійснюватись різними традиційними способами, такими, як пероральне приймання, інгаляція або шкірна, підшкірна або внутрішньовенна ін'єкція.

Якщо терапевтично ефективну кількість сполук даного винаходу вводять перорально, сполуки даного винаходу мають бути у формі таблетки, капсули, порошку, розчину або еліксиру. При введенні у формі таблетки фармацевтична композиція винаходу додатково може містити твердий носій, такий, як желатин або ад'ювант. Таблетка, капсула та порошок можуть містити від приблизно 5 до 95% сполуки даного винаходу та, в оптимальному варіанті, приблизно від 10% до 90% сполуки даного винаходу. При введенні у рідкій формі додають рідкий носій, такий, як вода, нафта, масла тваринного або олії рослинного походження, такі, як арахісова олія, мінеральна олія, фосфоліпіди, твіни, тригліцериди, включаючи тригліцериди із середньою довжиною ланцюга, соєва олія або кунжутна олія, або синтетичні олії. Рідка форма фармацевтичної композиції також може містити фізіологічний розчин, декстрозу або розчин іншого сахариду, або гліколі, такі, як етиленгліколь, пропіленгліколь або поліетиленгліколь. При введенні у рідкій формі фармацевтична композиція містить від приблизно 0,5 до 90% за масою сполуки даного винаходу, і та, в оптимальному варіанті, приблизно від 1% до 50% сполуки даного винаходу.

Якщо терапевтично ефективну кількість сполук даного винаходу вводять шляхом внутрішньовенної, шкірної або підшкірної ін'єкції, сполуки даного винаходу мають бути у формі апірогенного, парентерально прийнятного водного розчину. Приготування таких парентерально прийнятних білкових розчинів, з належним дотриманням рівня рН, ізотонічності, стабільності та інших подібних чинників, не вимагає відомостей поза межами кваліфікації звичайного спеціаліста у даній галузі. Оптимальна фармацевтична композиція для внутрішньовенної, шкірної або підшкірної ін'єкції має містити, на додаток до сполук даного винаходу, ізотонічний носій, такий, як розчин хлориду натрію для ін'єкцій, розчин Рингера для ін'єкцій, розчин декстрози для ін'єкцій, Розчин декстрози та хлориду натрію для ін'єкцій, лактатний розчин Рингера для ін'єкцій або інший носій, відомий спеціалістам у даній галузі. Фармацевтична композиція також може містити стабілізатори, консерванти,



буфери, антиоксиданти або інші домішки, відомі спеціалістам у даній галузі.

Кількість сполуки (сполук) даного винаходу у фармацевтичній композиції даного винаходу буде залежати від характеру та ступеня тяжкості стану, який піддають лікуванню, і від характеру попередніх видів лікування, яким піддавався пацієнт. І нарешті, лікар приймає рішення щодо кількості сполуки даного винаходу, яка має бути застосована для лікування кожного окремого пацієнта. Спочатку лікар буде вводити низькі дози сполуки даного винаходу й спостерігати за реакцією пацієнта. Більші дози сполук даного винаходу можна вводити до досягнення оптимального терапевтичного ефекту для пацієнта, і в цей момент зазвичай припиняють підвищення дози. Передбачається, що різні фармацевтичні композиції, що використовуються для практичного втілення способу відповідно до даного винаходу, повинні містити приблизно від 0,1мг до приблизно 100мг (бажано приблизно від 0,1мг до приблизно 50мг, більш бажано приблизно від 1мг до приблизно 2мг) сполуки даного винаходу на кг маси тіла.

Тривалість внутрішньовенної терапії з використанням фармацевтичної композиції відповідно до даного винаходу буде змінюватися, залежно від ступеня тяжкості хвороби, що підлягає лікуванню, й стану та потенційної ідіосинкратичної реакції кожного індивідуального пацієнта. Передбачається, що тривалість кожного застосування сполук даного винаходу буде в діапазоні 12-24 годин безперервного внутрішньовенного введення. І нарешті, лікар приймає рішення щодо відповідної тривалості внутрішньовенної терапії, з використанням фармацевтичної композиції відповідно до даного винаходу. Пероральна композиція на ліпідній основі цього винаходу була приготована шляхом змішування 50% PHOSAL.RTM. 53MCT (American Lecithin Company), 5% Полісорбату 80, 15% LABRASOL.RTM. Каприлокапроілмакрогол-8 гліцеридів (Gattefosse Corp.), 15% Пропіленкарбонату й 15% активної (их) cPLA<sub>2</sub> інгібуючої (их) сполуки (сполук) цього винаходу, кожен відсоток зазначений за масою.

Фармацевтично прийнятні солі сполук Формули (I), що містять кислотний залишок можуть бути отримані з органічних і неорганічних основ. До підходящих солей з основами належать, наприклад, солі металів, такі як солі лужного металу або лужноземельного металу, наприклад солі натрію, калію або магнію; або солі з амонієм або органічним аміном, таким як морфолін, тіоморфолін, піперидин, піролідін, моно-, ди-або три- нижчий алкіламін, наприклад етил-трет-бутил-, диетил-, диізопропіл-, триетил-, трибутил- або диметилпропіламін, або моно-, ди-, або тригідрокси нижчий алкіламін, наприклад моно-, ди- або триетаноламін.

Даний винахід також включає проліки сполук, описаних авторами. Вжитий авторами термін «проліки» стосується залишку, що вивільнює сполука відповідно до винаходу при введенні суб'єктові-савцеві. Проліки можна отримати шляхом модифікації функціональних груп, присутніх у сполуках у такий спосіб, що модифікації розщеп-

люються або при рутинній маніпуляції або *in vivo* до вихідних сполук. Приклади проліків включають сполуки винаходу, описані авторами, які містять один або кілька молекулярних залишків, приєднаних до гідроксильної, аміно, сульфгідрильної або карбоксильної групи сполуки, і що при введенні суб'єктові-савцеві розщеплюються *in vivo* з утворенням вільної гідроксильної, аміно, сульфгідрильної або карбоксильної групи, відповідно. Приклади проліків включають, крім інших, ацетатні, форміатні і бензоатні похідні спиртових й аміних функціональних груп в сполуках винаходу. Підготовка й використання проліків обговорюються в T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14 з A.C.S. Symposium Series, та в Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, які включені авторами шляхом посилання у повному обсязі.

Вжитий авторами термін «алкіл» стосується насиченої вуглеводневої групи, яка є одностанцюватою або розгалуженою. Приклади алкільних груп включають метил (Me), етил (Et), пропіл (наприклад, н-пропіл й ізопропіл), бутил (наприклад, н-бутил, ізобутил, втор-бутил, т-бутил), пентил (наприклад, н-пентил, ізопентил, неопентил) і т.п.. Алкільні групи можуть містити від 1 до приблизно 20, від 1 до приблизно 10, від 1 до приблизно 8, від 1 до приблизно 6, від 1 до приблизно 4 або від 1 до приблизно 3 вуглецевих атомів. У деяких варіантах втілення алкільні групи можна замінити чотирма групами-замінниками, як описано нижче. Вжитий авторами термін «нижчий алкіл» означає алкільні групи, що містять до шести вуглецевих атомів.

Вжитий авторами термін «гідрокси» або «гідроксил» стосується О.

Вжитий авторами термін «гало» або «галоген» включає фторо-, хлоро-, бромо- та йодо-.

Вжитий авторами термін «ціано» стосується CN.

Вжитий авторами термін «алкокси» стосується -О-алкільної групи. Приклади алкоксигруп включають метокси, етокси, пропокси (наприклад, н-пропокси та ізопропокси), т-бутокси і т.п.. Алкоксигрупа може містити від 1 до приблизно 20, від 1 до приблизно 10, від 1 до приблизно 8, від 1 до приблизно 6, від 1 до приблизно 4 або від 1 до приблизно 3 вуглецевих атомів.

Вжитий авторами термін «бензилокси» стосується -О-бензильної групи.

У різних місцях в даному описі замісники сполук винаходу описуються в групах або в діапазонах. Мета такого специфічного позначення полягає в тому, що винахід включає кожен індивідуальну підкомбінацію членів таких груп і діапазонів. Наприклад, термін «C<sub>1-6</sub>алкіл» вжитий специфічно, щоб індивідуально зазначити метил, етил, пропіл, ізопропіл, н-бутил, втор-бутил, ізобутил, і т.д.

Сполуки даного винаходу можуть містити асиметричний атом (також зазначається як хіральний центр), і деякі зі сполук можуть містити один або кілька асиметричних атомів або центрів, які можуть у такий спосіб утворювати оптичні ізомери

(енантіомери) і діастереомери. Даний винахід включає такі оптичні ізомери (енантіомери) і діастереомери (геометричні ізомери); а також рацемічні і розділені, енантіомерно чисті R й S стереоізомери, а також інші суміші R й S стереоізомерів та їх фармацевтично прийнятних солей. Оптичні ізомери можуть бути отримані у чистому вигляді відповідно до стандартних процедур, які відомі кваліфікованим спеціалістам у даній галузі і включають, крім інших, утворення діастереомерної солі, кінетичне розділення і асиметричний синтез. Також зрозуміло, що цей винахід охоплює всі можливі регіоізомери та їх суміші, які можуть бути отримані у чистому вигляді відповідно до стандартних процедур розділення, які відомі кваліфікованим спеціалістам у даній галузі і включають, крім інших, колонкову хроматографію, тонкошарову хроматографію і високоефективну рідинну хроматографію.

Нові сполуки даного винаходу можна отримати за допомогою низки шляхів, відомих кваліфікованому спеціалісту в галузі органічного синтезу. Сполуки даного винаходу можуть синтезуватися з використанням способів, описаних нижче, разом із синтетичними методами, відомими в галузі синтетичної органічної хімії або модифікаціями до них, як відомо кваліфікованим спеціалістам в даній галузі.

Сполуки даного винаходу можуть бути зручно отримані відповідно до процедур, зазначених в схемах нижче, із комерційно доступних вихідних матеріалів, сполук, відомих в літературі, або легко отриманих проміжних продуктів з використанням стандартних синтетичних методів й процедур, відомих кваліфікованому спеціалісту в даній галузі. Про стандартні синтетичні методи й процедури для отримання органічних молекул і перетворень функціональних групи та маніпуляцій з ними можна легко дізнатися із відповідної наукової літератури або із стандартних підручників в даній галузі. Вважається, що у випадках, коли надаються типові або оптимальні умови процесу (тобто, температура, час реакції, мольні співвідношення реагентів, розчинники, тиск, і т.д.), можуть також використовуватися інші умови процесу, якщо не зазначено інакше. Оптимальні умови реакції можуть змінюватися в залежності від конкретних реагентів або розчинників, що використовуються, але такі умови можуть бути визначені спеціалістом, кваліфікованим в даній галузі, відповідно до рутинних процедур оптимізації. Кваліфіковані спеціалісти в галузі органічного синтезу визнають, що природа й порядок представлених кроків синтезу можуть бути різними заради оптимізації утворення сполук відповідно до винаходу.

Процеси, описані авторами, можуть контролюватися за допомогою будь-якого підходящого методу, відомого в даній галузі. Наприклад, утворення продукту можна контролювати спектроскопічними засобами, такими як спектроскопія ядерного магнітного резонансу (наприклад,  $^1\text{H}$  або  $^{13}\text{C}$ ) інфрачервона спектроскопія, спектrophотометрія (наприклад, УФ-видима) або мас-спектрометрія, або хроматографією, такою як ви-

соко ефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ) або тонкошарова хроматографія.

Отримання сполук може включати захист різних хімічних груп й зняття з них захисту. Потреба в захисті й знятті захисту, і виборі відповідних захисних груп може бути легко визначена спеціалістом, кваліфікованим у даній галузі. З хімією захисних груп можна ознайомитися, наприклад, у Greene, et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2d. Ed., Wiley & Sons, 1991, що включений авторами шляхом посилання у повному обсязі.

Реакції процесів, описані авторами, можна проводити в підходящих розчинниках, які можуть бути легко обрані спеціалістом, кваліфікованим в галузі органічного синтезу. Підходящі розчинники можуть бути значною мірою нереакційними по відношенню до вихідних матеріалів (реагентів), проміжних продуктів або продуктів при температурах проведення реакції, тобто, температурах, які можуть коливатися від температури замороження розчинника до температури кипіння розчинника. Дана реакція може бути виконана в одному розчиннику або суміші кількох розчинників. Залежно від конкретної стадії реакції, можуть бути підібрані підходящі розчинники для певної стадії реакції.

Крім інших джерел, публікацій й літератури, такі, як наприклад, WO 200044723; Li, J. P.; Newlander, K. A.; Yellin, T. O. *Synthesis*, 1988, 73-76; Gilchrist, T. L.; Roberts, T. G. J. *Chem. Soc. Perkin. Trans 1* 1983, 1283-1292 є корисними й визнаними посиланнями щодо органічного синтезу, відомими спеціалістам у даній галузі. Кожний з попередніх документів включений авторами шляхом посилання у повному обсязі.

Сполуки винаходу отримують з використанням стандартних методів, відомих кваліфікованим спеціалістам у галузі органічного синтезу. Вихідні матеріали, що використовуються для отримання сполук винаходу, є відомими, одержуються відомими методами або є комерційно доступними.

Кваліфіковані спеціалісти в галузі органічного синтезу визнають, що природа й порядок представлених кроків синтезу можуть бути різними заради оптимізації утворення сполук винаходу.

#### Приклади

Отримання сполук винаходу

Нижче більш докладно описується отримання представницьких сполук цього винаходу. Нижче представлено приклади, які ілюструють винахід, але вони жодним чином не повинні розглядатися як такі, що обмежують його обсяг. Спеціаліст, кваліфікація якого у межах звичайних навичок в даній галузі, визнає, що існує низка некритичних параметрів, які можуть бути змінені або модифіковані для отримання по суті тих же самих результатів.

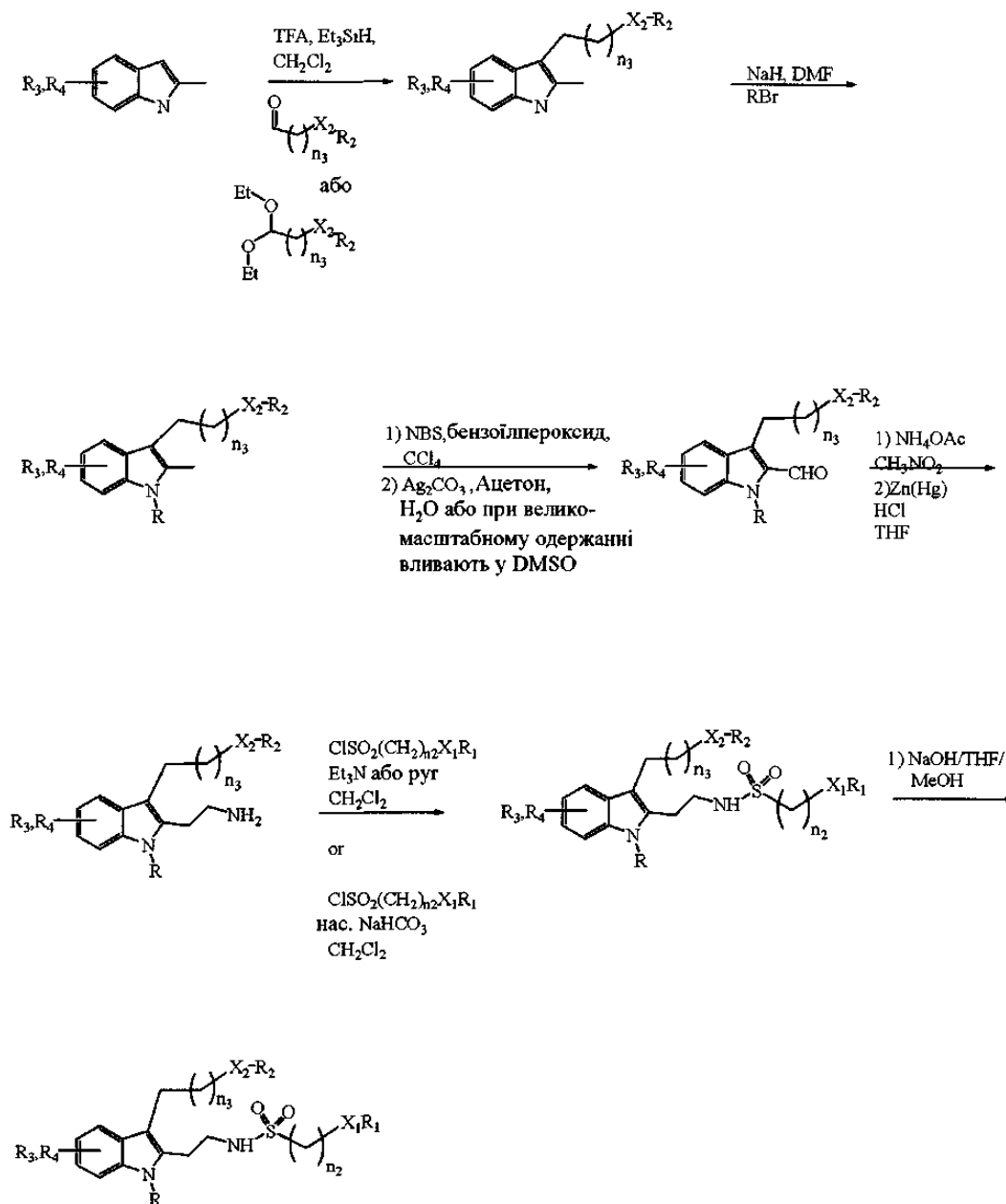
Мас-спектральні дані зазначаються як співвідношення маси-до-заряду,  $m/z$ ; а для мас-спектральних даних з високим розділенням, зазначаються теоретичні й практичні маси,  $[M+H]^+$ , для нейтральних формул  $M$ . Результати ядерного магнітного резонансу зазначаються як  $\delta$  у частотах на мільйон (ppm) від стандарту, тетраметилсилану; а також вказується розчинник, ядро і параметрами сили поля. Константи спин-спінової гомоядерної взаємодії зазначаються як  $J$  величини в герцах (Hz); і

мультиплетність вказується як a: s, синглет; d, дублет; t, триплет; q, квартет; квінтет або br, розширений.

Загальна синтетична схема (и) отримання сполук

Сполуки відповідно до винаходу можуть бути отримані відповідно до процедур Спосібів А-Е, показаних нижче:

### Спосіб А



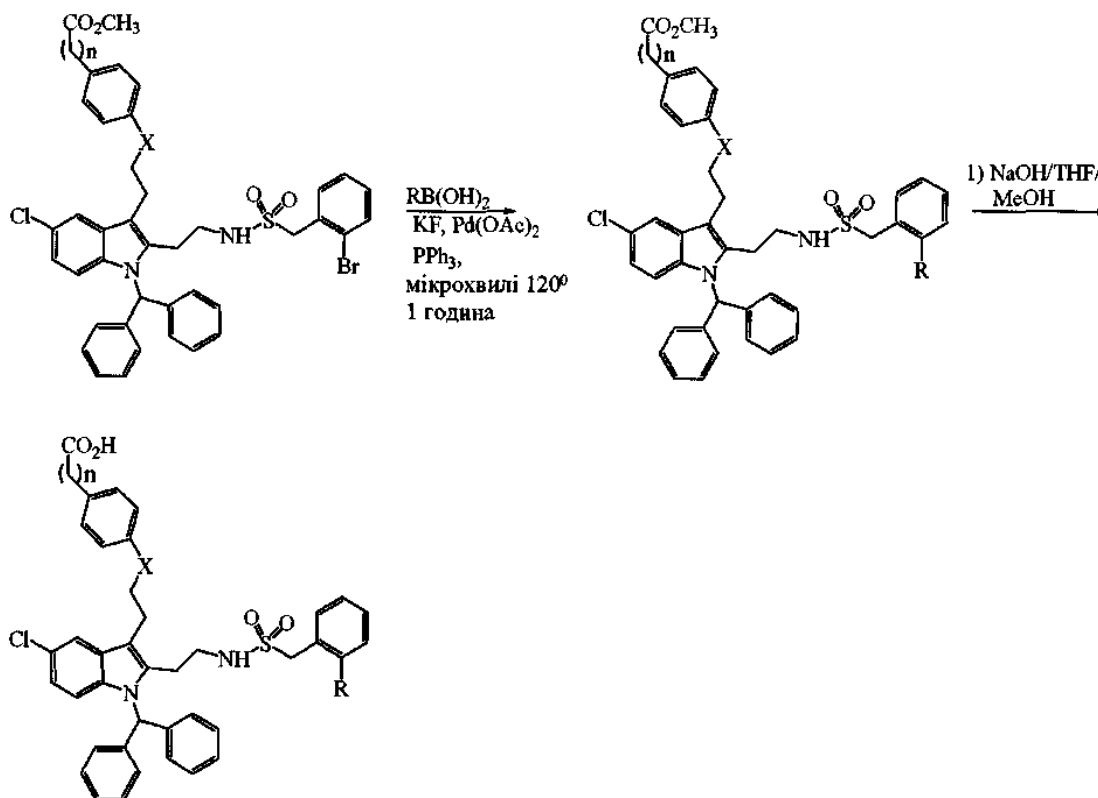
Як показано вище в Спосібі А, початковий індол може бути алкілований у положенні С3 (вуглецевий атом в 3 положенні індольного залишку) альдегідами або відповідними ацеталами у присутності кислоти Льюїса або Бренстеда, такої як трифторидетерат бору або трифтороцтова кислота. Азот індолу може після цього бути алкілований шляхом обробки сильною основою, такою як біс(триметилсіліл)амід натрію,  $n\text{-BuLi}$ , гідрид натрію або гідрид калію в розчиннику, такому як

$\text{DMF}$ , диметилсульфоксид або  $\text{THF}$ , після чого додають відповідний алкілгалід. Отриманий продукт можна обробити тетрабромід вуглецю у чотирьоххлористому вуглеці й каталітичною кількістю пероксида бензоїла для досягнення дибромінування С2 метальної групи. Дибромід можна після цього або перемішувати з карбонатом срібла у воді/ ацетоні або додати в  $\text{DMSO}$  і перемішати. Внаслідок цих обох процедур отримують альдегід, який після цього вводять в нітроальдольну реакцію

з нітрометаном й ацетатом амонію зі зворотнім холодильником. Отриманий вінілнітро проміжний продукт відновлюється до аміну після обробки цинково-ртутною амальгамою в суміші THF і конц. HCl зі зворотнім холодильником. Після цього цей амін можна обробити необхідною кількістю сульфонілхлориду при двофазних умовах, водний розчин натрію бікарбонату/дихлорметан, або в органі-

чному розчиннику з додаванням органічної аміної основи. Кінцевий гідроліз може бути досягнутий в основних умовах за допомогою гідроксиду натрію у воді й метанолі та THF, при кімнатній температурі або при підвищеній температурі. Альтернативно, його можна розщепити обробкою тіометоксидом натрію у розчиннику, такому як THF або DMF при підвищеній температурі (50°C-100°C).

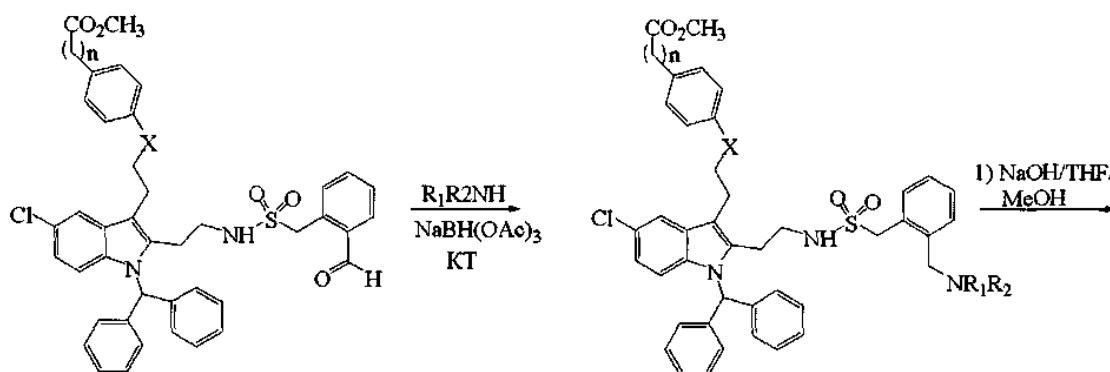
### Спосіб В: Метод Сузукі

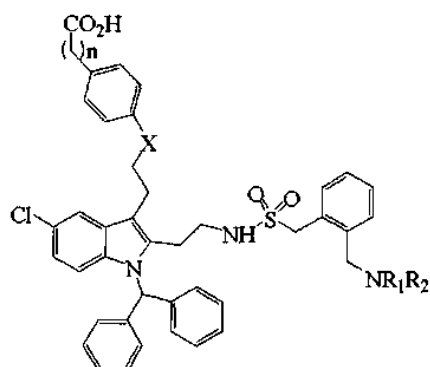


Як показано вище в Спосіб В, галід поміщають у контейнер з бороною кислотою, основою (наприклад, KF), джерелом палладія (наприклад  $\text{Pd(OAc)}_2$ ) лігандом (наприклад  $\text{PPh}_3$ ), і підходящим дегазованим розчинником, наприклад, DMF, MeOH, вода або їх комбінація. Після цього суміш

нагрівають або термально або в мікрохвильовому реакторі. Внаслідок стандартної процедури отримують захищений (естер) продукт, що після цього гідролізує в основному середовищі з утворенням вільної кислоти.

### Спосіб С: Метод відновлювального амінування

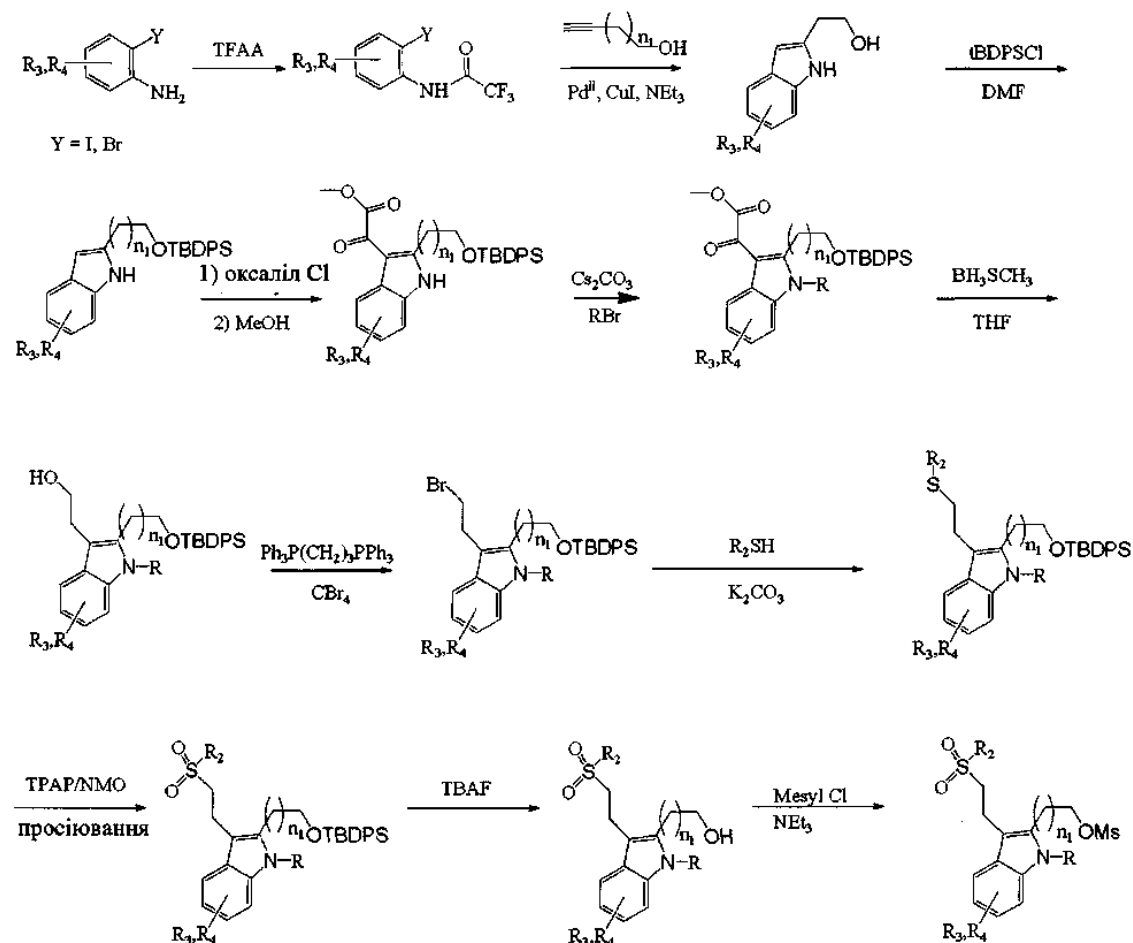


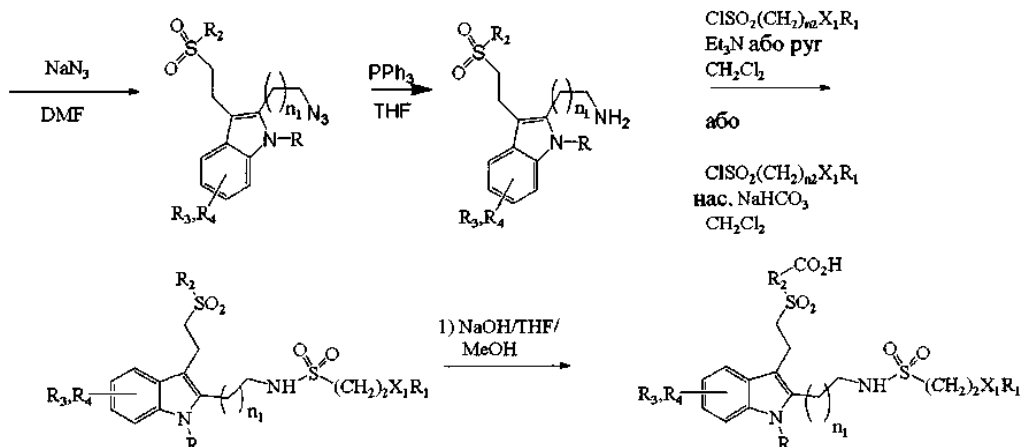


Як показано в Спосібі С вище, формілімсна сполука обробляється аміном, джерелом кислоти у разі потреби і підходящим відновником, таким як  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ . Реакційна суміш перемішується при кімнатній температурі, або може бути нагріта, у

разі потреби. Внаслідок стандартної процедури отримують захищений (естер) продукт, що після цього гідролізує в основному середовищі з утворенням вільної кислоти.

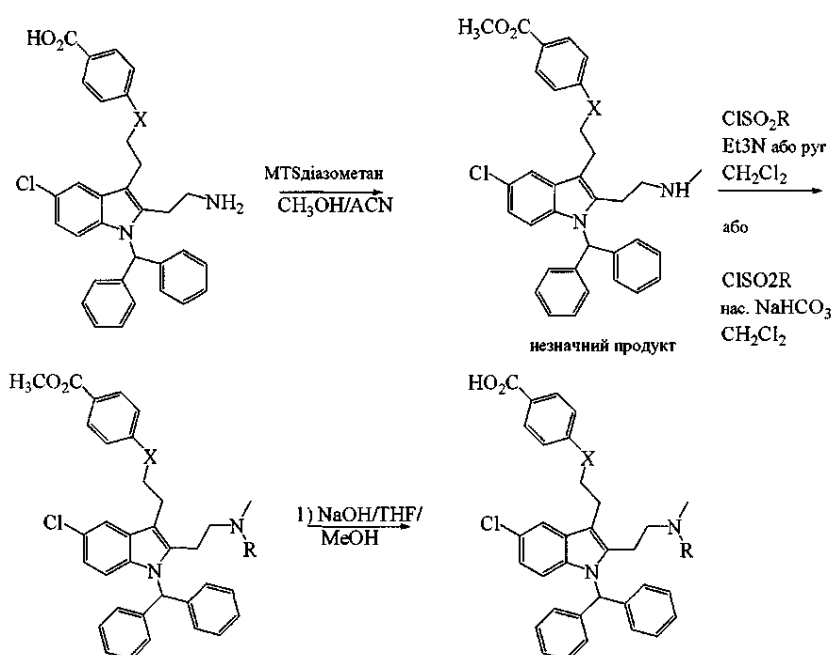
#### Спосіб D





Як показано в Спосібі D вище, відповідно заміщений галоамін реагує з трифтороцтовим ангідридом з утворенням проміжного продукту, який можна обробити каталізатором Pd(II) у присутності основи, такої як триетиламін, CuI і підходящого алкіну, під високою температурою з отриманням бажаного проміжного індолу. Первинний спирт захищають як сілільний етер, використовуючи сіلیلхлорид, такий як т-бутилдифенілсіلیلхлорид й основу, таку як імідазол. Після цього захищений індол обробляють оксалілхлоридом, а потім метанолом з утворенням бажаного оксалатного естеру, індольний азот якого можна алкілювати, використовуючи підходящу основу, таку як карбонат цезію в перегнаному ацетонітрилі і галід. Після цього оксалат може бути відновлений дією підходящого відновника, такого як боран. Отриманий первинний спирт перетворюють у галід за допомогою, наприклад, CBr<sub>4</sub> і фосфіну, який можна потім замінити нуклеофілом, таким як тіофенол. Отриманий

#### Спосіб E



тіоетер може бути окиснений низкою окисників, включаючи оксон й TPAP/NMO. З отриманого сульфону може бути знятий захист дією джерела фториду, такого як TBAF, CsF або HF. Отриманий спирт може бути перетворений у галід або мезилат, наприклад, з використанням метансульфонілхлориду й органічної основи, який потім може бути заміщений азидом натрію в DMF. Отриманий алкілазид може бути відновлений при дії трифенілфосфіну й вологого THF. Амін може бути сульфонований дією сульфонілхлориду при будь-яких двофазних умовах Schotten-Baumann (вод. бікарбонат й дихлорметан) або у безводному середовищі, що складається з дихлорметану й органічної основи, такої як основа Hunigs. Отриманий ефірний проміжний продукт гідролізують, використовуючи основу, таку як NaOH, KOH або LiOH, і суміші розчинників, включаючи спиртовий розчинник, воду й тетрагідрофуран.

Як показано в Спосібі Е вище, початкова амінокислота етерифікується й N-алкілюється в одній посудині (за допомогою, наприклад, діазореактиву або триметилсілїлдіазореактиву). Після цього цей N-алкілестер сульфується за допомогою сульфонілхлориду, з використанням або умов Schotten-Baumann або органічних розчинників й органічних основ. І нарешті, N-алкілестер гідролізується до бажаного продукту з використанням основи, такої як NaOH, і підходящої системи розчинників, типу THF й спирту.

Наступні сполуки були отримані відповідно до Способів А-Е вище.

#### Приклад 1

4-{2-[2-[2-([2-(бензилокси)бензил]сульфоніл)аміно)етил]-5-хлоро-1-(дифенілметил)-1H-індол-3-іл]етокси}бензойна кислота

Крок 1: До метилового ефіру 4-гідроксибензойної кислоти (1.0екв.) в DMF (0.83M) додали  $K_2CO_3$  (2.0екв.), а потім 2-бromo-1,1-диетоксиетан, і реакційну суміш перемішували при 110°C протягом 2 днів. На ТШХ хроматограмі з'явилася нова пляма. Реакційну суміш розвели етилацетатом, промили 1н. NaOH, водою і сольовим розчином, висушили над сульфатом натрію, і видалили розчинник з отриманням бажаного продукту з 84% виходом. Цей матеріал використовувався в наступному кроці без подальшого очищення.

Крок 2: До вищезгаданого продукту (1.0екв.) і 5-хлоро-2-метиліндолу (1.0екв.) в  $CH_2Cl_2$  (0.12M) додали триетилсилан (3.0екв.), а після цього трифтороцтову кислоту (3.0екв.). Після перемішування упродовж ночі при кімнатній температурі, до реакційної суміші додали воду й трифтороцтову кислоту (1.0екв.) та перемішували при кімнатній температурі протягом двох днів, розвели за допомогою  $CH_2Cl_2$ , промили 1н. NaOH, водою і сольовим розчином і висушили над сульфатом натрію. Внаслідок розтирання матеріалу з  $CH_2Cl_2$  й гексанами отримали C3 алкільований індол з 92%-ом виходом.

Крок 3: До індолу, отриманого за наведеною вище схемою, (1.0екв.) в DMF (0.36M) при 25°C додали NaN (1.2екв., 60% дисперсія в олії). Коричневий розчин перемішували при температурі від 0 до -5°C упродовж 1год., і потім додали бромодифенілметан (1.1екв.). Реакційну суміш перемішували упродовж ночі, і потім додали воду, розвели етилацетатом, промили водою й сольовим розчином, висушили над сульфатом натрію й очистили колонковою хроматографією з отриманням бажаного продукту з 72% виходом.

Крок 4: До N-алкільованого індолу, отриманого за наведеною вище схемою, (1.0екв.) в  $CCl_4$  (0.2M) додали N-бромосукцинімід (2.0екв.) і каталітичну кількість бензоїлпероксиду. Розчин нагрівали зі зворотнім холодильником упродовж 3год., охолодили до 25°C, відфільтрували, і тверду речовину промили з  $CCl_4$ . Фільтрат сконцентрували до піни, що була висушена у вакуумі. Піну розчинили в ацетоні, і додали  $Ag_2CO_3$  (1.1екв.), а потім воду, і реакційну суміш перемішували упродовж ночі при кімнатній температурі, а потім відфільтрували й

промили ацетоном. Фільтрат сконцентрували до залишку, до якого додали воду. Цю суміш екстрагували етилацетатом, промили сольовим розчином і висушили над сульфатом натрію. Внаслідок хроматографічного очищення залишку отримали бажаний продукт з 85% виходом.

Крок 5: До вищезазначеного альдегіду (1.0екв.) в  $CH_3NO_2$  (0.2M) додали ацетат амонію (4екв.), і отриману суміш нагрівали зі зворотнім холодильником упродовж 4год. Після цього реакційну суміш розчинили EtOAc і промили сольовим розчином. Водну фазу екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти промили сольовим розчином, висушили над сульфатом натрію, і концентрували до осадження оранжевих кристалів. Суміш зберігали у холодильнику упродовж ночі, і фільтрацією був зібраний нітроолефін (76% вихід). Упарювання фази розчинника й очищення залишку колонковою хроматографією (градієнтне елювання 100% толуол → 1% EtOAc-толуол) дозволило отримати додаткову кількість нітроолефіну (23% вихід).

Крок 6: Цинковий пил (20екв.) суспендували в 5% водному розчині HCl (8M Zn/5% HCl). До цієї суміші додали  $HgCl_2$  (0.28екв.). Суміш струшували протягом 10хв., водну фазу декантували й замінили свіжою 5% HCl, і знову суміш струшували протягом 5хв., і водну фазу вилучили. Таким чином отриману цинково-ртутну амальгаму додали до суміші нітроолефіну (1.0екв.) і конц. HCl (80екв.) в THF (0.04M нітроолефіну/THF). Суміш злегка нагрівали зі зворотнім холодильником упродовж 1год. Утворення продукту контролювали аналізом ТШХ. Суміш охолодили до кімнатної температури, і тверду речовину вилучили фільтрацією через целіт. До рідкої фази додали конц.  $NH_4OH$ , і суміш сконцентрували на ротаційному випарнику. Залишок розчинили в  $CH_2Cl_2$  і конц.  $NH_4OH$ . Водну фазу екстрагували  $CH_2Cl_2$ , і органічну фазу промили сольовим розчином, висушили над сульфатом натрію та сконцентрували. Очищення колонковою хроматографією дозволило отримати бажаний продукт (65% вихід).

Крок 7: До суміші і-бензилокси-2-бромометилбензолу (8.9г), йодиду тетрабутиламонію (59мг) і води (150мл) додали сульфат натрію (4.2г). Суміш нагрівали зі зворотнім холодильником упродовж ночі. Після охолодження суміші до 0°C, її підкислили 6н. HCl. Була проведена екстракція етилацетатом (100мл×6) (дещо залишилося у водному шарі). Об'єднані органічні фази висушили над  $MgSO_4$ . Фільтрат сконцентрували під вакуумом. Продукт розтерли з етиловим етером з отриманням (2-Бензилокси-феніл)-метансульфонові кислоти (678мг, 8%).  $^1H$  ЯМР (400MHz, DMSO- $D_6$ ):  $\delta$  3.82 (s, 2H) 5.09 (s, 2H) 6.86 (t, J=7.45Hz, 1H) 6.96 (d, J=8.08Hz, 1H) 7.14 (t, J=7.83Hz, 1H) 7.32 (d, J=7.33Hz, 1H) 7.38 (t, J=7.33Hz, 2H) 7.46 (d, J=9.09Hz, 1H) 7.52 (d, J=7.07Hz, 2H).

Крок 8: Тетрагідрофуран (10мл), (2-Бензилокси-феніл)-метансульфонову кислоту (138мг) і N,N-диметилформамід (2 краплі) охолодили до -78°C, і повільно додали оксалілхлорид (315мг). Реакційну суміш перемішували упродовж

3год. при температурі від -78°C до 0°C. Реакційну суміш освітили фільтрацією. Фільтрат промили льодяною водою й гептаном, і висушили з отриманням (2-бензилокси-феніл)-метансульфонілу хлориду (114мг, 77%). <sup>1</sup>H ЯМР (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.06 (s, 2H) 5.15 (s, 2H) 7.04 (m, 2H) 7.42 (m, 7 H).

Крок 9: До метил 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлоро-1H-індол-3-іл]етокси}бензоату (1.0екв., Крок 6) і насич. NaHCO<sub>3</sub> (0.14M) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.07M) додали (2-бензилокси-феніл)-метансульфоніл хлорид (1.0екв., крок 8). Через 16год. суміш додали у насичений розчин бікарбонату натрію й екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Об'єднану органічну фазу промили сольовим розчином, висушили над сульфатом натрію й очистили колонковою хроматографією з отриманням 77% бажаного продукту.

Крок 10. Отриманий естер гідролізували перемишуванням з 1н. NaOH (5екв.) в THF (0.07M) і достатній кількості MeOH для утворення прозорого розчину. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ (10% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) на зникнення плями вихідного матеріалу. Після завершення реакції суміш сконцентрували, розвели H<sub>2</sub>O і підкислили до pH2-4 за допомогою 1M HCl. Водну фазу екстрагували за допомогою EtOAc, а органічну фазу промили сольовим розчином, висушили над сульфатом натрію і сконцентрували з отриманням зазначеної у назві прикладу кислоти з 97% виходом. <sup>1</sup>H ЯМР (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.86 (d, J=14.40Hz, 2H) 2.92-3.04 (m, 2H) 3.13 (t, J=6.69Hz, 2H) 4.12-4.23 (m, 2H) 4.28 (s, 2H) 4.34-4.45 (m, 1H) 4.90 (s, 2H) 6.47 (d, J=8.84Hz, 1H) 6.73-6.93 (m, 6H) 6.95-7.08 (m, 4H) 7.16-7.36 (m, 13H) 7.53 (d, J=1.77Hz, 1H) 7.92-8.04 (m, 2H); HRMS теор. для [C<sub>46</sub>H<sub>41</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>6</sub>.S+H]<sup>+</sup> 783.2301, практична 783.2292; чистота H<sub>2</sub>O/MeOH 97%, H<sub>2</sub>O/MeCN 95%.

#### Приклад 2

4-{2-[5-хлоро-1-(дифенілметил)-2-(2-[[2-гідроксибензил]сульфоніл]аміно)етил]-1H-індол-3-іл]етокси}бензойна кислота

Крок 1: До 4-{2-[2-[2-((2-бензилокси)бензил]сульфоніл]аміно)етил]-5-хлоро-1-(дифенілметил)-1H-індол-3-іл]етокси}бензойної кислоти (Крок 9, Приклад 1, 109мг, 0.14ммоль) додали THF й 10% MeOH. Додали Pd/C (11мг). Суміш перемишували при кімнатній температурі під H<sub>2</sub> (1атм.) упродовж ночі й відфільтрували через целіт, сконцентрували і очистили колонковою хроматографією (35% EtOAc/гекс.) з отриманням метилового естеру 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлоро-2-[2-(2-гідрокси-фенілметансульфоніламіно)-етил]-1H-індол-3-іл]етокси}-бензойної кислоти (74мг, 76%), практично білої твердої речовини.

Крок 2: Проміжний продукт естер гідролізували відповідно до Кроку 10 з Прикладу 1 з отриманням зазначеної у назві прикладу кислоти з 85% виходом. <sup>1</sup>H ЯМР (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.87-3.01 (m, 2H) 3.00-3.11 (m, 2H) 3.18 (t, J=6.57Hz, 2H) 4.17 (s, 2H) 4.19-4.30 (m, 2H) 4.52 (t, J=5.81Hz, 1H) 6.52 (d, J=8.84Hz, 1H) 6.75-6.90 (m, 6H) 6.99 (dd, J=7.45, 1.64Hz, 1H) 7.01-7.13 (m, 4H) 7.13-7.22 (m, 1H) 7.27-7.37 (m, 6H) 7.53 (d, J=2.02Hz, 1H) 7.91-8.04

(m, 2H); HRMS теор. для [C<sub>39</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>6</sub>.S+H]<sup>+</sup> 695.1977, практичн. 695.1984.

#### Приклад 3

4-{2-[5-хлоро-2-(2-[[2,6-дибромобензил]сульфоніл]аміно)етил]-1-(дифенілметил)-1H-індол-3-іл]етокси}бензойна кислота

Крок 1. До розчину 2,6-дибромотолуолу (5.38г, 21.53ммоль) у бензолі (1.54M) додали N-бромосукцинімід (4.21г, 23.68ммоль) і бензоїлпероксид (0.52г, 2.15ммоль). Після цього суміш нагрівали зі зворотнім холодильником упродовж ночі. Суміш охолодили до кімнатної температури, розвели H<sub>2</sub>O і екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднану органічну фазу промили сольовим розчином, висушили над MgSO<sub>4</sub> і сконцентрували з утворенням 7.65г бензилброміду, твердої речовини коричневого кольору. <sup>1</sup>H ЯМР (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.83 (s, 2H), 7.01 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.1Hz, 2H).

Крок 2. До розчину 2,6-дибромобензилброміду (1.0екв., Крок 1) в DMF(1.30M) додали тіоацетат калію (1.2екв.), і суміш залишили перемишуватися при кімнатній температурі упродовж 3-4год. Реакцію контролювали за допомогою LC/MS на зникнення вихідного матеріалу. Суміш розвели H<sub>2</sub>O і екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднану органічну фазу промили сольовим розчином, висушили над MgSO<sub>4</sub> і сконцентрували з утворенням 6.70г (89%) бензилтіоацетату у вигляді коричневої олії.

Крок 3. До розчину тіоацетату (1.0екв., 6.70г, 20.7ммоль) в AcOH (0.19M) і H<sub>2</sub>O (0.91M) додали ацетат натрію (6.7екв.). Після цього через реакційну суміш упродовж 30-45хв. інтенсивно пробульбували хлор. Після цього суміш сконцентрували, розвели ефіром, промили H<sub>2</sub>O і сольовим розчином, висушили над MgSO<sub>4</sub> і сконцентрували з утворенням 5.30г (74%) бажаного 2,6-дибромобензил-метансульфонілу хлориду, твердої речовини коричневого кольору. <sup>1</sup>H ЯМР (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.55 (s, 2H), 7.17 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.1Hz, 2H).

Крок 4. Метильовий естер 4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлоро-1H-індол-3-іл]етокси}бензойної кислоти (Приклад 1, Крок 6, 126мг, 0.23ммоль) вступив в реакцію із 2,6-дибромобензил-метансульфонілу хлоридом (Крок 3) відповідно до процедури з Прикладу 1, Кроку 9 з утворенням 203мг бажаного сульфонаміду у вигляді білої твердої речовини в кількісному виході.

Крок 5. Використовуючи процедуру в Прикладі 1, Кроці 10, сульфонамідний естер (175мг, 0.206ммоль) гідролізували, внаслідок чого отримали 146мг (85%) зазначеного у назві продукту, білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР 400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.87-3.03 (m, 2H), 3.06-3.14 (m, 2H), 3.22 (t, J=6.9Hz, 2H), 4.23 (t, J=6.4Hz, 2H), 4.53 (t, J=5.9Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 6.51 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.82 (dd, J=9.0, 2.1Hz, 1H), 6.87 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.97 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.05-7.12 (m, J=6.2, 2.9Hz, 4H), 7.29-7.34 (m, 6H), 7.49 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.54 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.00 (d, J=8.8Hz, 2H).

#### Приклад 4



4-(2-(1-бензгідрил-5-хлоро-2-[2-метил-6-нітрофенілметансульфоніламіно)-етил-1-Н-індол-3-іл]-етокси)бензойна кислота

Крок 1. До розчину 2-метил-6-нітрофенілбензойної кислоти (3.02г, 16.67ммоль) в тіонілхлориді (0.56М) додали DMF (кат.), і суміш нагрівали зі зворотнім холодильником упродовж 5.5год. Після цього суміш охолодили до кімнатної температури й сконцентрували. Після цього залишок розчинили в THF (30мл) і повільно додали упродовж 20хв. до суспензії  $\text{NaBH}_4$  в THF (30мл), яку попередньо охолодили до  $0^\circ\text{C}$ . Суміш перемішували при кімнатній температурі упродовж 2год. і потім додали  $\text{H}_2\text{O}$ , а після цього 4М  $\text{HCl}$ . Суміш екстрагували за допомогою  $\text{EtOAc}$ . Об'єднану органічну фазу промили насич.  $\text{NaHCCb}$  і сольовим розчином, висушили над  $\text{MgSO}_4$  і сконцентрували з утворенням 2.52г (90%) бензилового спирту, твердої речовини оранжевого кольору.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.53 (s, 3H), 4.72 (s, 2H), 7.36 (t,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.46 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.75 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H).

Крок 2. До розчину бензилового спирту (2.52г, 15.07ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.12М) охолодили до  $-78^\circ\text{C}$  і під аргонном повільно додали  $\text{BBr}_3$ , 1.0М в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , (23мл, 22.6ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі упродовж ночі і потім розвели  $\text{H}_2\text{O}$  (150мл). Шари відділили, і органічну фазу промили сольовим розчином, висушили над  $\text{MgSO}_4$  і сконцентрували з утворенням 2.97г (86%) 2-метил-6-нітробензилброміду, твердої речовини коричневого кольору.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.53 (s, 3H), 4.72 (s, 2H), 7.36 (t,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.46 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.75 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H).

Крок 3. 2-Метил-6-нітробензилбромід (Крок 2, 1.5г, 6.5ммоль) вступив в реакцію з тіоацетатом калію відповідно до процедури в Прикладі 3, Кроці 2, з утворенням 1.44г бензил тіоацетату, коричневої олії.

Крок 4. Згідно процедури з Прикладу 3, Крок 3, бензил тіоацетат (1.44г, 6.39ммоль) був окиснений з утворенням 1.35г (84%) (2-метил-6-нітрофеніл)метансульфоніл хлориду, твердої речовини оранжевого кольору.  $^1\text{H}$  ЯМР 400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.62-2.65 (m, 3H), 5.68 (s, 2H) Широкий, 7.54 (t,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.58-7.60 (m, 1H), 7.91 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H).

Крок 5. Використовуючи процедуру, зазначену в Прикладі 1, Кроці 9, метиловий естер 4-(2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлоро-1Н-індол-3-іл)етоксибензойної кислоти

(Приклад 1, Крок 6, 255мг, 0.47ммоль) вступив в реакцію із сульфоніл хлоридом із Кроку 4, з утворенням 318мг сульфонаміду, твердої речовини жовтого кольору з 90% виходом.

Крок 6. Естер сульфонаміду (101мг, 0.13ммоль) гідролізували відповідно до Прикладу 1, Кроку 10, внаслідок чого отримали 87мг (91%) зазначеного у назві продукту, білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.48 (s, 3H), 2.87-2.99 (m, 2H), 3.03-3.10 (m, 2H), 3.22 (t,  $J=6.6\text{Hz}$ , 2H), 4.23 (t,  $J=6.6\text{Hz}$ , 2H), 4.33 (t,  $J=5.9\text{Hz}$ , 1H), 4.77 (s, 2H), 6.51 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 6.82 (dd,  $J=8.8$ , 2.0Hz, 1H), 6.88 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 6.91 (s, 1H), 7.04-7.12 (m, 4H), 7.29-7.35 (m, 7 H), 7.42 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H),

7.54 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.66 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.99 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H).

Приклад 5

4-(2-(5-хлоро-1-(дифенілметил)-2-[2-((2-(трифторметил)бензил)сульфоніл)аміно]етил]-1Н-індол-3-іл)етокси)бензойна кислота

Крок 1: Суміш 2-(трифторметил)бензилброміду (25г, 0.14ммоль), сульфату натрію (19.1г, 0.15ммоль), йодиду тетрабутиламонію (0.224м, 0.6ммоль) і  $\text{H}_2\text{O}$  (930мл) нагрівали зі зворотнім холодильником упродовж 2 дн. Суміш охолодили до кімнатної температури, і водну фазу декантували від оліїстого залишку й сконцентрували на роторі до суха, внаслідок чого отримали бажану натрієву сіль (22.2г, 60%) у вигляді білої твердої речовини, що використовувалася без подальшого очищення.

Крок 2: Натрієву сіль (2-трифторметилфеніл)метансульфонові кислоти (22.2г, 84ммоль) суспендували в  $\text{MeOH}$  (950мл) і охолодили до  $-20^\circ\text{C}$ . При тій же температурі при продовженні охолодження через суміш упродовж 5хв. пробульбували  $\text{HCl}$  (г). Отриману білу суспензію перемішували при кімнатній температурі упродовж 1.5год., потім охолодили в крижаній бані. Отриману суспензію відфільтрували, і зібрану тверду речовину залишили сушитися на повітрі упродовж ночі, внаслідок чого отримали (2-трифторметилфеніл)метансульфонову кислоту (20.3г, ~100%), білу тверду речовину, що використовувалася без подальшого очищення.

Крок 3: До суспензії (2-трифторметилфеніл)метансульфонові кислоти (20.3г, 84ммоль) в  $\text{THF}$  (1.9л) і  $\text{DMF}$  (5.0мл) при  $-20^\circ\text{C}$  повільно по краплям упродовж 1год. додавали оксалілхлорид (44.7мл, 0.5ммоль). Температуру бані підтримували нижче  $0^\circ\text{C}$  упродовж 4год., у цій точці реакційну суміш випарили до об'єму ~ 250мл і розвели 500мл етилацетату. Цей розчин промили сольовим розчином в ділільній воронці й висушили над сульфатом магнію. Після цього розчин випарили до коричневої олії. Цю олію розчинили в 500мл петролейного ефіру ( $30-50^\circ$ ) і нагрівали струменевої сушкою доти, доки олія не перейшла в розчин. Після цього розчин помістили у баню із сухого льоду та ацетону для охолодження, що призвело до утворення білого кристалічного матеріалу. Цей матеріал зібрали фільтрацією й висушили, отримавши 19г (85%) (2-трифторметилфеніл)метансульфоніл хлориду у вигляді білої твердої речовини.

Крок 4: Як зазначено в Кроці 9, Приклад 1, метил 4-(2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлоро-1Н-індол-3-іл]етокси)бензоат (Крок 9, Приклад 1, 0.15г, 0.28ммоль) вступив в реакцію з 2-(трифторметилфеніл)метансульфоніл хлоридом (0.145м, 0.50ммоль) з утворенням 0.220г сульфонаміду, білої піни, з 75% виходом.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.73-2.88 (m, 2H), 2.96-3.09 (m, 2H), 3.16 (t,  $J=6.6\text{Hz}$ , 2H), 3.88 (s, 3H), 4.19 (t,  $J=6.6\text{Hz}$ , 2H), 4.23 (t,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H), 4.34 (s, 2H), 6.51 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 6.77-6.84 (m, 3H), 6.86 (s, 1H), 6.98-7.12 (m, 4H), 7.27-7.35 (m, 6H), 7.36-7.47 (m, 2H), 7.53 (d,  $J=1.5\text{Hz}$ , 1H), 7.59-7.69 (m, 2H), 7.95 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H).

Крок 5: Використовуючи процедуру, зазначену в Кроці 10 Прикладу 1, естер сульфонамід (137мг, 0.18ммоль) гідролізували, внаслідок чого отримали 86мг (64%) зазначеного у назві продукту, білого порошку.  $^1\text{H}$  ЯМР (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.04 (s, 4H), 3.18 (t, J=6.6Hz, 2H), 4.23 (t, J=5.9Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 6.48 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.81 (dd, J=9.0, 2.1Hz, 1H), 6.98 (d, J=9.1Hz, 2H), 7.03-7.18 (m, 5H), 7.29-7.42 (m, 6H), 7.48-7.62 (m, 3H), 7.66 (d, J=2.0Hz, 2H), 7.72 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.85 (d, J=8.8Hz, 2H), 12.49 (s, 1H); HRMS: теор. для  $\text{C}_{40}\text{H}_{34}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}+\text{H}^+$ , 747.19018; практ. (ESI-FTMS,  $[\text{M}+\text{H}]^{1+}$ ), 747.1886; чистота ВЕРХ  $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ : 96.2%,  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ : 95.4%.

#### Приклад 6

4-(2-{5-хлоро-1-(дифенілметил)-2-[2-({2-фторо-6-(трифторметил)бензил}сульфоніл)аміно}етил]-1H-індол-3-іл}етокси)бензойна кислота

Крок 1: Використовуючи процедуру, описану в Прикладі 5, Кроці 1, з 2-фторо-6-(трифторметил)бензилброміду (15г, 61ммоль) отримали натрієву сіль 2-фторо-6-(трифторметил)метансульфонової кислоти (15г, 89%), білу тверду речовину.  $^1\text{H}$  ЯМР (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  4.02 (s, 2H), 7.26-7.66 (m, 3H).

Крок 2: Використовуючи процедуру, описану в Прикладі 5, Кроці 2, з натрієвої солі 2-фторо-6-(трифторметил)метансульфонової кислоти (15г, 53ммоль) отримали 2-фторо-6-(трифторметил)метансульфонову кислоту (15г), білою оранжеву олію, що використовувалася без подальшого очищення.  $^1\text{H}$  ЯМР (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  4.12 (s, 2H), 7.39-7.73 (m, 3H).

Крок 3: Використовуючи процедуру, описану в Прикладі 5, Кроці 3, з 2-фторо-6-(трифторметил)метансульфонової кислоти (15г, 53ммоль) отримали 11г сирого продукту, що був очищений низько-температурною кристалізацією із гексанів з утворенням 2-фторо-6-(трифторметил)метансульфоніл хлориду (9.0г, 62%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.31 (s, 2H), 7.38-7.51 (m, 1H), 7.58-7.68 (m, 2H).

Крок 4: Як вказано в Кроці 9, Приклад 1, метил 4-{2-[2-(аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлоро-1H-індол-3-іл]етокс}бензоат (Крок 6, Приклад 1, 0.12г, 0.22ммоль) вступив в реакцію з 2-фторо-6-(трифторметил)метансульфоніл хлоридом (0.074г, 0.27ммоль) з утворенням 0.164г сульфонамід, білої піни, з 95% виходом.  $^1\text{H}$  ЯМР (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.83-3.03 (m, 2H), 3.07-3.17 (m, 2H), 3.21 (t, J=6.6Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.22 (t, J=6.6Hz, 2H), 4.31 (t, J=6.3Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 6.52 (d, J=9.1Hz, 1H), 6.76-6.89 (m, 3H), 6.92 (s, 1H), 7.07 (dd, J=6.1, 4.3Hz, 4H), 7.23 (t, J=8.6Hz, 2H), 7.28-7.34 (m, 5H), 7.38-7.52 (m, 2H), 7.54 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.95 (d, J=9.1Hz, 2H).

Крок 5: Використовуючи процедуру, зазначену в Кроці 10 Прикладу 1, естер сульфонамід (136мг, 0.17ммоль) гідролізували, внаслідок чого отримали 130мг (97%) зазначеного у назві продукту, білого порошку.  $^1\text{H}$  ЯМР (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.00-3.15 (m, 4H), 3.17 (t, J=6.4Hz, 2H), 4.22 (t, J=6.6Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 6.46 (d, J=8.8Hz, 1H),

6.79 (dd, J=8.8, 2.3Hz, 1H), 6.97 (d, J=9.1Hz, 2H), 7.03-7.13 (m, 5H), 7.16-7.41 (m, 6H), 7.48-7.70 (m, 4H), 7.74-7.90 (m, 3H), 12.56 (s, 1H); HRMS: теор. для  $\text{C}_{40}\text{H}_{33}\text{ClF}_4\text{N}_2\text{O}_5\text{S}+\text{H}^+$ , 765.18076; практ. (ESI-FTMS,  $[\text{M}+\text{H}]^{1+}$ ), 765.1814; чистота ВЕРХ  $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ : 96.6%,  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ : 97.9%.

#### Приклад 7

4-{3-[5-хлоро-2-(2-({2,6-дибромобензил}сульфоніл)аміно)етил]-1-(дифенілметил)-1H-індол-3-іл]пропіл}бензойна кислота

Крок 1: Суміш метил-4-йодобензоату (5.3г, 20.2ммоль), аллілового спирту (1.78г, 30.3ммоль),  $\text{NaHCO}_3$  (4.24г, 50.5ммоль),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0.14г, 0.60ммоль), (n-Bu) $_4\text{NBr}$  (6.55г, 20.2ммоль) і 4-А молекулярних сит (4.1г) у безводному DMF (69мл) перемішували при кімнатній температурі упродовж 4 днів. Реакційну суміш відфільтрували крізь целіт, і фільтрат додали у воду й екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар промили сольовим розчином, висушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і сконцентрували під вакуумом. Внаслідок флеш-хроматографії (силікагель, 10-20% EtOAc-гексани) отримали 2.11г (85%, базуючись на відновленому вихідному матеріалі) бажаного метилового естеру 4-(3-оксо-пропіл)-бензойної кислоти у вигляді прозорої олії.

Крок 2: До розчину 5-хлоро-2-метиліндолу (0.86г, 5.2ммоль) і метилового естеру 4-(3-оксо-пропіл)-бензойної кислоти (1.0г, 5.2ммоль) у метиленхлориді (50мл) додали TFA (1.78г, 15.6ммоль), а після цього триетилсилан (1.81г, 15.6ммоль). Реакційну суміш перемішували упродовж ночі, потім додали насич. розчин  $\text{NaHCO}_3$  (50мл), і органічний шар промили насич. розчином  $\text{NaHCO}_3$ , водою, сольовим розчином і висушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). Розчинник вилучили під зменшеним тиском, а залишок очистили флеш колонковою хроматографією з 10-20% EtOAc/гексанами з отриманням бажаного продукту (1.67г) з 94% виходом.

Крок 3: До розчину продукту з кроку 2 (1.66г, 4.86ммоль) в DMF (20мл) додали NaH (60% у мінеральній олії, 0.24г, 5.83ммоль) під атмосферою  $\text{N}_2$ . Суміш перемішували упродовж 1год. при кімнатній температурі, після чого по краплям додавали бензгідрилбромід (1.8г, 7.29ммоль) в DMF (5мл). Цю реакційну суміш перемішували упродовж ночі при кімнатній температурі. Додали воду (500мл), і суміш екстрагували EtOAc, промили сольовим розчином, висушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і сконцентрували під зменшеним тиском до коричневого сиропу, що був очищений хроматографією на силікагелі з використанням 10% EtOAc/гексанів у якості елюенту для виділення N-бензгідриліндолу у вигляді білої твердої речовини (1.47г) з 59% виходом.

Крок 4: Отриманий у кроці вище продукт (1.46г, 2.87ммоль) розчинили в  $\text{CCl}_4$  (14.5мл), після чого додали NBS (1.02г, 5.73ммоль) і бензоїлпероксид (2мг). Реакційну суміш нагрівали зі зворотнім холодильником упродовж 1год. (до зникнення всього вихідного матеріалу за аналізом ТШХ). Цю суміш охолодили до кімнатної температури, відфільтрували, і тверду речовину промили  $\text{CCl}_4$ . Фільтрат випарили до коричневого залишку, який розчинили в ацетоні (40мл) і воді (4мл). Після цього до цього

розчину додали  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  (1.75г, 3.16ммоль) й після перемішування упродовж ночі при кімнатній температурі, його відфільтрували через целіт, розчинник випарили під зменшеним тиском, і до залишку додали воду. Його екстрагували за допомогою  $\text{EtOAc}$ , промили сольовим розчином, висушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і випарили до сиропу, що був очищений 10%  $\text{EtOAc}$ /гексанами для виділення 2-форміліндолу (1.13г) з 75% виходом.

Крок 5: До розчину 2-форміліндолу, отриманого у кроці вище, (0.52г, 1ммоль) в  $\text{CH}_3\text{NO}_2$  (6.2мл) додали  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (0.077г, 1ммоль), суміш нагрівали зі зворотнім холодильником упродовж 1год., після чого додали  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (0.077г, 1ммоль), продовжили нагрівати зі зворотнім холодильником упродовж додаткової 1год., знову додали  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (0.077г, 1ммоль) і нагрівання тривало упродовж ще 1год. Реакційну суміш залишили охолоджуватися до кімнатної температури, і додали  $\text{EtOAc}$  (50мл), а потім воду (100мл). Водний шар екстрагували за допомогою  $\text{EtOAc}$ , і об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і випарили до жовтої піни, що була піддана хроматографічному очищенню з використанням 10%  $\text{EtOAc}$ /гексанів у якості елюента, внаслідок чого отримали нітроолефін у вигляді жовтої піни (0.38г) з 68% виходом.

Крок 6: Приготували  $\text{Zn(Hg)}$  шляхом додавання  $\text{HgCb}$  (3.4г, 7.2ммоль) до суміші цинкового пилу (34.7г, 530.4ммоль) і 5%  $\text{HCl}$  (38мл) у склянці на 100мл. Суміш інтенсивно перемішували упродовж 10хв.. Водну фазу декантували, 38мл 5%  $\text{HCl}$  додали до  $\text{Zn(Hg)}$ , і суміш перемішували упродовж 10хв.. Водну фазу декантували. Тверду речовину  $\text{Zn(Hg)}$  додали до вінілнітросполуки з Кроку 5 (15г, 26.57ммоль) в  $\text{THF}$  (660мл) і конц.  $\text{HCl}$  (64.5мл). Цю суміш перемішували при кімнатній температурі упродовж 1год., потім нагрівали зі зворотнім холодильником упродовж 15хв.. Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури й відфільтрували через целіт. До фільтрату додали водн. розчин  $\text{NH}_4\text{OH}$  (200мл), отриману суміш перемішували протягом 15 хвилин, і суміш сконцентрували для видалення  $\text{THF}$ . Водний шар екстрагували за допомогою  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , і об'єднаний органічний шар промили сольовим розчином, висушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і сконцентрували до коричневої піни, що була очищена колонковою хроматографією шляхом елювання колонки з  $\text{CHCl}_3$  на початку для видалення неполярних домішок, а потім з 2%  $\text{MeOH/CHCl}_3$  для виділення бажаного аміну з 46% виходом (6.1г).

Крок 7. Як вказано в Кроці 9 Прикладу 1, метил 4-{3-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідріл-5-хлоро-1H-індол-3-іл]пропіл}бензоат (Крок 6, 128мг, 0.24ммоль) вступив в реакцію з 2,6-дибромо-феніл-метансульфонілхлоридом (Крок 3, Приклад 3) з утворенням 203мг сульфонаміду, твердої речовини жовто-коричневого кольору зі 100% виходом.

Крок 8. Використовуючи процедуру, зазначену в кроці 10 Прикладу 1, естер сульфонаміду (175мг, 0.206ммоль) гідролізували з утворенням 133мг (77%) зазначеного у назві продукту, твердої речовини жовтого кольору.  $^1\text{H}$  ЯМР (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$

1.91-2.02 (m, 2H), 2.75 (t,  $J=8.1\text{Hz}$ , 4H), 2.86-2.94 (m, 2H), 2.94-3.03 (m, 2H), 4.46-4.54 (m, 1H), 4.70 (s, 2H), 6.49 (d,  $J=9.1\text{Hz}$ , 1H), 6.79 (dd,  $J=9.0$ , 1.9Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.96 (t,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.04-7.11 (m,  $J=6.2$ , 2.4Hz, 4H), 7.25-7.34 (m, 8H), 7.40 (d,  $J=1.8\text{Hz}$ , 1H), 7.48 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 2H), 8.00 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 2H).

#### Приклад 8

4-{3-[5-хлоро-2-(2-((2,6-дихлоробензил)сульфоніл)аміно)етил]-1-(дифенілметил)-1H-індол-3-іл]пропіл}бензойна кислота

Крок 1: З використанням умов з Прикладу 3, Кроку 1, 2,6-дихлоробензилбромід (3.32г, 13.84ммоль) вступив в реакцію з тіоацетатом каплію з утворенням 2.92г (90%) бензилтіоацетату.

Крок 2: З використанням процедури з Прикладу 3, Кроку 2, бензилтіоацетат (2.90г, 12.33ммоль) був окиснений з утворенням 1.7г (53%) сульфоніл хлориду, білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.43 (s, 2H), 7.32-7.39 (m, 1H), 7.43-7.50 (m, 2H).

Крок 3: Як вказано в Кроці 9, Прикладі 1, метил 4-{3-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідріл-5-хлоро-1H-індол-3-іл]пропіл}бензоат (Приклад 7, Крок 6, 149мг, 0.28ммоль) вступив в реакцію з 2,6-дихлоро-феніл-метансульфоніл хлоридом з утворенням 170мг сульфонаміду, твердої речовини жовтого кольору з 80% виходом.

Крок 4. Використовуючи процедуру, зазначену в Кроці 10 Прикладу 1, естер сульфонаміду (145мг, 0.19ммоль) гідролізували з утворенням 140мг (99%) зазначеного у назві продукту, твердої речовини жовто-коричневого кольору.  $^1\text{H}$  ЯМР (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.89-2.01 (m, 2H), 2.71-2.80 (m, 4H), 2.84-2.92 (m, 2H), 2.95-3.03 (m, 2H), 4.31 (t,  $J=6.2\text{Hz}$ , 1H), 4.60 (s, 2H), 6.49 (d,  $J=9.1\text{Hz}$ , 1H), 6.80 (dd,  $J=8.8$ , 2.0Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.01-7.10 (m, 4H), 7.12-7.19 (m, 1H), 7.25-7.34 (m, 10 H), 7.41 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 8.00 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 2H).

#### Приклад 9

4-{3-[1-бензгідріл-5-хлоро-2-[2-(2-метил-6-нітро-фенілметансульфоніл)аміно)-етил]-1H-індол-3-іл]-пропіл}-бензойна кислота

Крок 1: Як вказано в Кроці 9, Прикладі 1, метил 4-{3-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідріл-5-хлоро-1H-індол-3-іл]пропіл}бензоат (Приклад 7, Крок 6, 255мг, 0.47ммоль) вступив в реакцію з 2-метил-6-нітро-феніл-метансульфоніл хлоридом (Приклад 4, Крок 4) з утворенням 180мг сульфонаміду, твердої речовини жовтого кольору з 51% виходом.

Крок 2: Використовуючи процедуру, зазначену в Кроці 10 Прикладу 1, естер сульфонаміду (60мг, 0.080ммоль) гідролізували з утворенням 48мг (81%) зазначеного у назві продукту, білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.89-2.01 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.75 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 4H), 2.82-2.89 (m, 2H), 2.90-2.98 (m, 2H), 4.10-4.18 (m, 2H), 4.76 (s, 2H) широкий, 6.48 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 6.79 (dd,  $J=8.8$ , 2.3Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 7.02-7.11 (m,  $J=6.6$ , 2.5Hz, 4H), 7.27-7.35 (m, 8H), 7.38-7.47 (m, 2H), 7.67 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 8.00 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2H).

#### Приклад 10

4-(3-(5-хлоро-1-(дифенілметил)-2-[2-([2-(трифторметил)бензил]сульфоніл)аміно)етил]-1H-індол-3-іл)пропіл)бензойна кислота

Крок 1: До суспензії 4-(3-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлоро-1H-індол-3-іл]пропіл)бензойної кислоти (отриманої як описано в патенті США №6797708 В2, включеного авторами шляхом посилання у повному обсязі) (10.0г, 19ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (100мл) і  $\text{MeOH}$  (25мл) додали (триметилсіلیل)діазометан (2.0М розч. в гексанах, 9.6мл, 19ммоль). Через 16год. суміш відфільтрували й сконцентрували з утворенням метилового естеру (8.8г, приблизно 86%), оранжевої піни, що використовувалася без очищення.

Крок 2: Як вказано в Кроці 9, Прикладі 1, метил 4-(3-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлоро-1H-індол-3-іл]пропіл)бензоат (Приклад 1, Крок 1, 9.1г, 17ммоль) вступив в реакцію з (2-трифторметилфеніл)метансульфоніл хлоридом (Приклад 5, Крок 3, 4.8г, 17ммоль) з утворенням 6.1г сульфонаміду, білої піни з 47% виходом.  $^1\text{H}$  ЯМР (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.88-2.00 (m, 2H), 2.64-2.77 (m, 6 H), 2.83-2.95 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.05 (t,  $J=5.9\text{Hz}$ , 1H), 4.33 (s, 2H), 6.49 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 6.70-6.88 (m, 2H), 7.04 (dd,  $J=6.4$ , 2.7Hz, 4H), 7.24 (s, 1H), 7.28-7.35 (m, 7 H), 7.36-7.49 (m, 3H), 7.55-7.71 (m, 2H), 7.95 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 2H). Крім того, у вигляді блідо-жовтої піни був отриманий побічний продукт N-метилсульфонамід (0.70г, 5%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.82-2.02 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.63-2.78 (m, 4H), 2.79-2.89 (m, 2H), 2.89-3.01 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.29 (s, 2H), 6.42 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 6.77 (dd,  $J=8.8$ , 2.0Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.98-7.11 (m, 4H), 7.21-7.28 (m, 2H), 7.28-7.35 (m, 6 H), 7.37-7.51 (m, 3H), 7.63 (d,  $J=7.1\text{Hz}$ , 1H), 7.70 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 7.95 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2H).

Крок 3: Використовуючи процедуру, зазначену в Кроці 10 Прикладу 1, метиловий естер (2.6г, 3.4ммоль) гідролізували з утворенням 2.25г (88%) зазначеного у назві продукту, твердої речовини жовтого кольору.

$^1\text{H}$  ЯМР (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.81-1.97 (m, 2H), 2.66-2.79 (m, 4H), 2.95 (s, 4H), 4.41 (s, 2H), 6.45 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 6.78 (dd,  $J=8.8$ , 2.0Hz, 1H), 7.01-7.14 (m, 5H), 7.24-7.42 (m, 8H), 7.46 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.50-7.66 (m, 4H), 7.73 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.85 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2H), 12.77 (s, 1H); HRMS: теор. для  $\text{C}_{41}\text{H}_{36}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}+\text{H}^+$ , 745.21092; практ. (ESI-FTMS,  $[\text{M}+\text{H}]^{1+}$ ), 745.2132; Анал. теор. для  $\text{C}_{41}\text{H}_{36}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ : C, 66.08; H, 4.87; N3.76. Практи.: C, 66.07; H, 4.57; N, 3.67.

#### Приклад 11

4-(3-(5-хлоро-1-(дифенілметил)-2-[2-(метил[2-(трифторметил)бензил]сульфоніл)аміно)етил]-1H-індол-3-іл)пропіл)бензойна кислота

Крок 1: Використовуючи процедуру, зазначену в Кроці 10 Прикладу 1, естер N-Ме сульфонаміду, виділений із Прикладу 10, Кроку 2 у якості побічного продукту (0.66г, 0.85ммоль) гідролізували з утворенням 0.30г (46%) зазначеного у назві продукту, порошку блідо-жовтого кольору.  $^1\text{H}$  ЯМР (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.76-1.93 (m, 2H), 2.63-2.81 (m, 9 H), 3.31 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 6.46 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 6.78 (dd, 7-8.8, 2.3Hz, 1H), 6.98-7.13 (m, 5H), 7.23-7.43 (m, 8H), 7.46 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.51-7.66

(m, 3H), 7.72 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.86 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2H), 12.75 (br s, 1H); HRMS: теор. для  $\text{C}_{42}\text{H}_{38}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}+\text{H}^+$ , 759.22657; практ. (ESI-FTMS,  $[\text{M}+\text{H}]^{1+}$ ), 759.2269; чистота ВЕРХ  $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ : 96.2%,  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ : 95.7%.

#### Приклад 12

4-(3-[2-[2-([2,6-біс(трифторметил)бензил]сульфоніл)аміно)етил]-5-хлоро-1-(дифенілметил)-1H-індол-3-іл]пропіл)бензойна кислота

Крок 1: 2,6-Біс(трифторметил)бензоїл фторид. Використовуючи процедуру, описану W. Dmowski and K. Piasecka-Maciejewska, Tetrahedron Lett. 1998, 54, 6781-6792, включену авторами шляхом посилання у повному обсязі, 7.0г 2,6-біс (трифторметил)бензойної кислоти перетворили у кислотний фторид (7.0г, 100%), тверду речовину оранжевого кольору.  $^1\text{H}$  ЯМР (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.17 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.40 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H).

#### Крок 2: 2,6-Біс(трифторметилфеніл)бензиловий спирт.

Використовуючи процедуру, описану W. Dmowski and K. Piasecka-Maciejewska, Tetrahedron Lett. 1998, 54, 6781-6792, включену авторами шляхом посилання у повному обсязі, 7.0г 2,6-біс(трифторметил)бензоїл фториду перетворили у спирт (6.6г, 100%), блідо-жовту олію.  $^1\text{H}$  ЯМР (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.95 (s, 2H), 7.59 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.94 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 2H).

Крок 3: 2,6-Біс(трифторметилфеніл)бензил бромід. До розчину 2,6-біс(трифторметилфеніл)бензилового спирту (6.6г, 28ммоль) і 1,3-біс(дифенілфосфіно)пропану (6.9г, 17ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50мл) при 0°C повільно додавали тетрабромід вуглецю (11г, 33ммоль). Суміш перемішували упродовж ночі при кімнатній температурі, після чого додали піпеткою до 200мл  $\text{Et}_2\text{O}$ .

Суміш відфільтрували через целіт і сконцентрували. Жовте масло суспендували в 2%  $\text{EtOAc}$ -гекс. й відфільтрували через шар  $\text{SiO}_2$ , внаслідок чого отримали бромід (7.2г, 84%), безбарвну олію.  $^1\text{H}$  ЯМР (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.78 (s, 2H), 7.59 (t,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.92 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 2H).

#### Крок 4: Натрієва сіль 2,6-біс(трифторметилфеніл)метансульфонової кислоти.

Суміш біс(трифторметилфеніл)бензил броміду (7.2г, 23ммоль), сульфату натрію (3.1г, 25ммоль), йодиду тетрабутиламонію (0.043г, 0.1ммоль) і  $\text{H}_2\text{O}$  (20мл) нагрівали зі зворотнім холодильником упродовж 2дн. Суміш охолодили до кімнатної температури, і водну фазу відфільтрували від масляного залишку й сконцентрували на роторі до суха, внаслідок чого отримали гідробромід натрієвої солі 2,6-біс(трифторметилфеніл)метансульфонової кислоти (3.2г, 32%), білу тверду речовину, що використовувалася без очищення.

#### Крок 5: 2,6-Біс(трифторметилфеніл)метансульфонова кислота.

Натрієву сіль 2,6-біс(трифторметилфеніл)метансульфонової кислоти (0.19г, 0.44ммоль) суспендували в  $\text{MeOH}$  (5мл) і охолоджували при -20°C упродовж бульбубання через суміш протягом 5хв.  $\text{HCl}$ . Отриману білу суспензію перемішували при кімнатній температурі

упродовж 1.5 год., відфільтрували через целіт і сконцентрували з утворенням 2,6-біс(трифторметилфеніл)метансульфонові кислоти (0.14г, 100%), твердої речовини оранжевого кольору, що використовувалася без подальшого очищення.  $^1\text{H}$  ЯМР (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  4.25 (s, 2H), 7.64 (t, J=8.5Hz, 1H), 7.96 (d, J=7.8Hz, 2H).

Крок 6: 2,6-Біс(трифторметилфеніл)метансульфоніл хлорид. До суспензії 2,6-біс(трифторметилфеніл)метансульфонові кислоти (0.14г, 0.44ммоль) в THF (10мл) і DMF (0.05мл) при  $-20^\circ\text{C}$  повільно по краплям додали оксалілхлорид (0.24мл, 2.7ммоль). Температуру бані підтримували нижче  $0^\circ\text{C}$  упродовж 4 год., після чого реакційну суміш відфільтрували через целіт і промили THF (10мл) та сконцентрували до загальної об'єму ~5мл. Суміш охолодили до  $-40^\circ\text{C}$ , і повільно додали  $\text{H}_2\text{O}$  (0.3мл). Суміш екстрагували за допомогою EtOAc ( $2 \times 10$ мл), промили насич.  $\text{NaHCO}_3$  (20мл),  $\text{H}_2\text{O}$  (20мл) і сольовим розчином (20мл), висушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і сконцентрували з утворенням 99мг сирого продукту, що був очищений низькотемпературною кристалізацією із гексанів, внаслідок чого отримали 2,6-біс(трифторметилфеніл)метансульфоніл хлорид (33мг, 23%), білий порошок. Концентрація маточних розчинів дозволила отримати додатковий продукт (57мг, 40%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.56 (s, 2H), 7.70 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.97 (d, J=8.0Hz, 2H).

Крок 7: Як вказано в Кроці 9 Прикладу 1, метил 4-{3-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідріл-5-хлоро-1H-індол-3-іл]пропіл}бензоат (Приклад 5, Крок 6, 148мг, 0.27ммоль) вступив в реакцію з 2,6-біс(трифторметилфеніл)метансульфоніл хлоридом (90мг, 0.27ммоль) з утворенням 137мг сульфонаміду, блідо-жовтої піни з 60% виходом.  $^1\text{H}$  ЯМР (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.83-2.03 (m, 2H), 2.68-2.78 (m, 4H), 2.79-2.91 (m, 2H), 2.92-3.03 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.21 (t, J=6.4Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 6.51 (d, J=9.1Hz, 1H), 6.81 (dd, J=8.7, 2.1Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.00-7.11 (m, 4H), 7.21-7.28 (m, 4H), 7.28-7.35 (m, 4H), 7.41 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.59 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.89 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.95 (d, J=8.1Hz, 2H).

Крок 8: Використовуючи процедуру, зазначену в Кроці 10 Прикладу 1, естер сульфонаміду (119мг, 0.14ммоль) гідролізували з утворенням 97мг (83%) зазначеного у назві продукту, твердої речовини жовтого кольору.  $^1\text{H}$  ЯМР (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.75-1.95 (m, 2H), 2.73 (q, J=7.5Hz, 4H), 2.97 (s, 4H), 4.67 (s, 2H), 6.45 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.79 (dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.06-7.16 (m, 4H), 7.27-7.43 (m, 8H), 7.47 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.75 (t, J=5.2Hz, 1H), 7.77-7.91 (m, 3H), 8.10 (d, J=8.1Hz, 2H), 12.78 (s, 1H); HRMS: теор. для  $\text{C}_{42}\text{H}_{35}\text{ClF}_6\text{N}_2\text{O}_4\text{S}+\text{H}^+$ , 813.19830; практ. (ESI-FTMS,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 813.1965. Чистота ВЕРХ  $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ : 95.5%,  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ : 96.8%.

#### Приклад 13

4-(3-{5-хлоро-1-(дифенілметил)-2-[2-({2-(метоксикарбоніл)бензил}сульфоніл)аміно]етил}-1H-індол-3-іл)пропіл)бензойна кислота

Крок 1: До суміші метил 2-метилбензоату (5.0г, 0.033ммоль) і N-бромосукциніміду (5.9г, 0.033ммоль) в  $\text{CCl}_4$  (50мл) додали бензоїлперок-

сид (0.04г, 0.00016ммоль). Суміш нагрівали зі зворотнім холодильником упродовж 1.5 год., охолодили до кімнатної температури, відфільтрували через целіт і сконцентрували з отриманням метил 2-(бромометил)бензоату (7.2г, приблизно 94% відновлення маси), що був забруднений приблизно 14% вихідного матеріалу, що не прореагував, і використовувався без очищення.

Крок 2: Суміш сирого броміду із Кроку 1 (7.2г, 0.031ммоль) і тіосечовини (2.6г, 35ммоль) в MeOH (40мл) нагрівали зі зворотнім холодильником упродовж 4 год., охолодили до кімнатної температури, відфільтрували через целіт і сконцентрували з отриманням гідроброміду метил 2-({аміно(іміно)метил}тіо)метилбензоату (10г, приблизно 100%), що використовувався без очищення.

Крок 3: Ізотіоуронієву сіль із Кроку 2 (10г, 0.031ммоль) суспендували в  $\text{H}_2\text{O}$  (100мл) і охолодили до  $0^\circ\text{C}$ . Газ хлор пробульбували в суміш упродовж 30хв.. Зняли крижану баню, і реакційну суміш помістили в ділільну воронку й розвели EtOAc (250мл). Органічну фазу відділили й промили насич.  $\text{NaHCO}_3$  (100мл),  $\text{H}_2\text{O}$  (100мл) і сольовим розчином (100мл), висушили ( $\text{MgSO}_4$ ) і сконцентрували з утворенням твердої речовини оранжевого кольору (6.48г). Сирий продукт перекристалізували із 20% EtOAc-гексанів при  $-78^\circ\text{C}$ , внаслідок чого отримали 3.63г (47%) метил 2-[(хлоросульфоніл)метил] бензоату у вигляді блідо-жовтих кристалів.

Крок 4: До суспензії 4-{3-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідріл-5-хлоро-1H-індол-3-іл]пропіл}бензойної кислоти (0.40г, 0.76ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5мл) додали біс(триметилсиліл)трифтороацетамід (0.30мл, 0.29г, 1.1ммоль). Суміш нагрівали зі зворотнім холодильником протягом 30 хвилин, потім охолодили до  $35^\circ\text{C}$ . Додали піридин (0.16мл, 0.15г, 2.0ммоль), а потім розчин метил 2-[(хлоросульфоніл)метил]бензоату із Кроку 3 (0.29г, 1.1ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2мл). Через 5 год. суміш охолодили до кімнатної температури. Додали розчин конц.  $\text{HCl}$  (0.17мл) в  $\text{H}_2\text{O}$  (5мл), і суміш перемішували упродовж 45хв.. Водну фазу відділили й екстрагували за допомогою  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50мл). Об'єднані органічні екстракти промили  $\text{H}_2\text{O}$  (25мл) і сольовим розчином (25мл), висушили ( $\text{MgSO}_4$ ) і сконцентрували з утворенням золотої піни (0.40г). Внаслідок очищення ВЕРХ отримали зазначену у назві сполуку (70мг, 12%), блідо-жовту піну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.87-2.10 (m, 2H), 2.85 (t, J=6.6Hz, 4H), 3.03 (s, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.94 (s, 2H), 6.57 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.92 (dd, J=8.8, 2.3Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.17-7.29 (m, 4H), 7.43-7.57 (m, 10 H), 7.57-7.69 (m, 3H), 7.90-7.97 (m, 1H), 8.00 (d, J=8.3Hz, 2H), 12.93 (s, 1H), HRMS: теор. для  $[\text{C}_{42}\text{H}_{39}\text{ClN}_2\text{O}_6\text{S}_1 - \text{H}]^+$ , 733.2144; практ. (ESI-FTMS,  $[\text{M}-\text{H}]^+$ ), 733.2141; чистота ВЕРХ  $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ : 95.3%,  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ : 100%.

#### Приклад 14

4-(3-{5-хлоро-1-(дифенілметил)-2-[2-({2-фторо-6-(трифторметил)бензил}сульфоніл)аміно]етил}-1H-індол-3-іл)пропіл)бензойна кислота

Крок 1: Використовуючи процедуру, описану в Прикладі 5, Кроці 1, з 2-фторо-6-(трифторметилфеніл)бензил броміду (15г, 61ммоль) отримали натрієву сіль 2-фторо-6-(трифторметилфеніл)метансульфонової кислоти (15г, 89%), білу тверду речовину.  $^1\text{H}$  ЯМР (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  4.02 (s, 2H), 7.26-7.66 (m, 3H).

Крок 2: Використовуючи процедуру, описану в Прикладі 5, Кроці 2, з натрієвої солі 2-фторо-6-(трифторметилфеніл)метансульфонової кислоти (15г, 53ммоль) отримали 2-фторо-6-(трифторметилфеніл)метансульфонову кислоту (15г), блідо-оранжеву олію, що використовувалася без подальшого очищення.  $^1\text{H}$  ЯМР (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  4.12 (s, 2H), 7.39-7.73 (m, 3H).

Крок 3: Використовуючи процедуру, описану в Прикладі 5, Кроці 3, з 2-фторо-6-(трифторметилфеніл)метансульфонової кислоти (15г, 53ммоль) отримали 11г сирого продукту, що був очищений низькотемпературною кристалізацією із гексанів, внаслідок чого отримали 2-фторо-6-(трифторметилфеніл) метансульфоніл хлорид (9.0г, 62%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.31 (s, 2H), 7.38-7.51 (m, 1H), 7.58-7.68 (m, 2H).

Крок 4: Як вказано в Кроці 9 Прикладу 1, метил 4-{3-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідріл-5-хлоро-1H-індол-3-іл]пропіл}бензоат (Приклад 7, Крок 6, 0.12г, 0.22ммоль) вступив в реакцію з 2-фторо-6-(трифторметилфеніл) метансульфонілхлоридом, 0.074г, 0.27ммоль з утворенням 0.127г сульфонаміду, блідо-жовтої піни, з 73% виходом.  $^1\text{H}$  ЯМР (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.79-2.02 (m, 2H), 2.74 (t, J=8.0Hz, 4H), 2.82-2.92 (m, 2H), 2.92-3.02 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.15 (t, J=5.8Hz, 1H), 4.42 (d, 2H), 6.50 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.80 (dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.07 (dd, J=6.4, 2.7Hz, 4H), 7.19-7.28 (m, 5H), 7.29-7.35 (m, 5H), 7.39-7.56 (m, 2H), 7.95 (d, J=8.3Hz, 2H).

Крок 4: Використовуючи процедуру, зазначену в Кроці 10 Прикладу 1, естер сульфонаміду (115мг, 0.15ммоль) гідролізували з утворенням 101мг (89%) зазначеного у назві продукту, блідо-жовтого порошку.  $^1\text{H}$  ЯМР (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.80-1.95 (m, 2H), 2.63-2.78 (m, 4H), 2.88-3.14 (m, 4H), 4.45 (s, 2H), 6.43 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.76 (dd, J=8.8, 2.3Hz, 1H), 6.96-7.15 (m, 5H), 7.20-7.41 (m, 8H), 7.45 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.50-7.59 (m, 1H), 7.59-7.66 (m, 2H), 7.71 (t, J=5.6Hz, 1H), 7.83 (d, J=8.3Hz, 2H), 12.73 (s, 1H); HRMS: теор. для  $\text{C}_{41}\text{H}_{35}\text{ClF}_4\text{N}_2\text{O}_4\text{S}+\text{H}^+$ , 763.20149; практ. (ESI-FTMS,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 763.1998; чистота ВЕРХ  $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ : 95.4%,  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ : 96.4%.

#### Приклад 15

4-{3-(5-хлоро-1-(дифенілметил)-2-{2-[(2-трифторметил)феніл]етил}сульфоніл)аміно}етил-1H-індол-3-іл]пропіл}бензойна кислота

Крок 1: 2-(Трифторметил)фенетиловий спирт (5.0г, 26ммоль) обробили  $\text{SBr}_4$  як у Прикладі 12, Кроці 3 для утворення броміду (6.6г, 100%), що використовувався без очищення.

Крок 2: Бромід із Кроку 1 (1.5г, 5.9ммоль) обробили тіосечовиною як у Прикладі 13, Кроці 2 для отримання ізотіоуронієвої солі (2.2г), вологої тве-

рдої речовини білого кольору, що використовувалася без очищення.

Крок 3: Ізотіоуронієву сіль із Кроку 2 (2.2г, ~5.9ммоль) суспендували в  $\text{H}_2\text{O}$  і обробили газом  $\text{Cl}_2$  як у Прикладі 13, Кроці 3, і отримали оранжеве масло (1.15г). До сирого продукту додали гексани (75мл), і суміш нагрівали при  $60^\circ\text{C}$  упродовж 4год. Фракцію, розчинну у гексанах, декантували й охолодили до  $-78^\circ\text{C}$  з утворенням білої твердої речовини (0.13г, приблизно 7% вихід, 2 кроки), що використовувалася без очищення.

Крок 4: Як вказано в Кроці 9 Прикладу 1, метил 4-{3-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідріл-5-хлоро-1H-індол-3-іл]пропіл}бензоат (Приклад 7, Крок 6, 98мг, 0.18ммоль) вступив в реакцію з (2-трифторметилфеніл)етансульфоніл хлоридом із Кроку 3 (75мг, 0.28ммоль) з утворенням 70мг сульфонаміду, білої піни з 50% виходом.  $^1\text{H}$  ЯМР (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.88-2.03 (m, 2H), 2.70-2.83 (m, 4H), 2.88-3.07 (m, 6 H), 3.07-3.23 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.07 (t, J=6.2Hz, 1H), 6.51 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.72-6.86 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.07 (d, J=6.8Hz, 4H), 7.17-7.32 (m, 9 H), 7.35 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.41 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.48 (t, J=6.9Hz, 1H), 7.63 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.95 (d, J=8.3Hz, 2H).

Крок 5: Використовуючи процедуру, зазначену в Кроці 10 Прикладу 1, естер сульфонаміду (70мг, 0.09ммоль) гідролізували з утворенням 54мг (78%) зазначеного у назві продукту, білого порошку.  $^1\text{H}$  ЯМР (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.82-2.22 (m, 2H), 2.68-2.90 (m, 4H), 2.99-3.24 (m, 8 H), 6.50 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.83 (dd, J=8.8, 2.3Hz, 1H), 7.15 (appar d, J=6.8Hz, 5H), 7.32-7.44 (m, 8H), 7.45-7.55 (m, 3H), 7.59 (t, J=5.7Hz, 1H), 7.65 (t, J=7.3Hz, 1H), 7.75 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.83-7.98 (m, J=8.3Hz, 2H), 12.83 (s, 1H); HRMS: теор. для  $\text{C}_{42}\text{H}_{38}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}+\text{H}^+$ , 759.22657; практ. (ESI-FTMS,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 759.2277; чистота ВЕРХ  $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ : 96.0%,  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ : 98.0%.

#### Приклад 16

4-{3-[5-хлоро-1-(дифенілметил)-2-{2-[(2-формілбензил)сульфоніл]аміно}етил]-1H-індол-3-іл]пропіл}бензойна кислота

Крок 1: До  $\alpha$ -бромо-о-толунітрилу (10г, 51ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  при  $0^\circ\text{C}$  додали DIBAL-H (1M в гексани, 55мл, 55ммоль), і реакційну суміш перемішували при тій же температурі упродовж 3.5год., потім додали в розчин холодного 5%  $\text{HBr}$  при  $0^\circ\text{C}$ .

Суміш перемішували протягом 15 хвилин, потім шари розділили, і водний шар екстрагували за допомогою  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , і об'єднані органічні шари промили  $\text{NaHCO}_3$  і водою, висушили над  $\text{MgSO}_4$  і випарили, внаслідок чого отримали темну рідину (9.4г). Матеріал використовувався безпосередньо в наступному кроці без подальшого очищення.

Крок 2: Натрієва сіль (2-форміл-феніл)-метансульфонової кислоти: Використовуючи процедуру, описану в Прикладі 5, Кроці 1, з 2-бромометил-бензальдегіду (1.58г, 7.94ммоль) отримали натрієву сіль (2-форміл-феніл)-метансульфонової кислоти (1.40г, 80%), практично білу тверду речовину.

Крок 3: (2-форміл-феніл)-метансульфонова кислота: Використовуючи процедуру, описану в

Прикладі 5, Кроці 3, з натрієвої солі (2-форміл-феніл)-метансульфонової кислоти (1.40г, 6.30ммоль) отримали (2-форміл-феніл)-метансульфоновою кислоту (418мг, 33%), тверду речовину біло-жовтого кольору.

Крок 4: (2-форміл-феніл)-метансульфоніл хлорид: Використовуючи процедуру, описану в Прикладі 5, Кроці 4, з (2-форміл-феніл)-метансульфонової кислоти (418мг, 2.09ммоль) отримали (2-форміл-феніл)-метансульфоніл хлорид (367мг, 80%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.15(s, 1H), 7.92(dd, 1H), 7.74-7.61(m, 3H), 5.67(s, 2H).

Крок 5: Як вказано в Кроці 9 Прикладу 1, метил 4-{3-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідріл-5-хлоро-1H-індол-3-іл]пропіл}бензоат (Приклад 7, Крок 6, 63мг, 0.12ммоль) вступив в реакцію з (2-форміл-феніл)-метансульфонілхлоридом (36мг, 0.16ммоль) з утворенням 34мг (40%) сульфонаміду, твердої речовини жовтого кольору.

Крок 6: Використовуючи процедуру, зазначену в Кроці 10 Прикладу 1, естер сульфонаміду (28мг, 0.039ммоль) гідролізували з утворенням 17мг (62%) зазначеного у назві продукту, білої твердої речовини.

#### Приклад 17

4-{3-[5-хлоро-1-(дифенілметил)-2-{2-[(2-ілметил)бензил]сульфоніл}аміно)етил]-1H-індол-3-іл]пропіл}бензойна кислота

Крок 1: До метил 4-{3-[5-хлоро-1-(дифенілметил)-2-{2-[(2-формілбензил)сульфоніл]аміно)етил]-1H-індол-3-іл]пропіл}бензоату (Приклад 16, Крок 5, 58мг, 0.081ммоль) в DCE (2мл) при 0°C додали морфолін (0.0092мл, 0.105ммоль) і  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (27мг, 0.13ммоль), і реакційну суміш залишили на ніч нагріватися до кімнатної температури. Реакцію припинили додаванням насич.  $\text{NaHCO}_3$ , провели екстракцію за допомогою  $\text{EtOAc}$  і висушили над  $\text{MgSO}_4$ . Внаслідок очищення хроматографією на силікагелі (35%-50%  $\text{EtOAc}$ /гексани) отримали бажаний продукт у вигляді білої твердої речовини (41мг, 64%).

Крок 2: Використовуючи процедуру, зазначену в Кроці 10 Прикладу 1, естер сульфонаміду (18мг, 0.039ммоль) гідролізували з утворенням 15мг (83%) зазначеного у назві продукту, білої твердої речовини.

#### Приклад 18

4-{3-[5-хлоро-2-{2-[(2-[(диетиламіно)метил]бензил]сульфоніл}аміно)етил]-1-(дифенілметил)-1H-індол-3-іл]пропіл}бензойна кислота

Крок 1: Як вказано у Прикладі 17, Кроці 1 метил 4-{3-[5-хлоро-1-(дифенілметил)-2-{2-[(2-формілбензил)сульфоніл]аміно)етил]-1H-індол-3-іл]пропіл}бензоат (Приклад 16, Крок 5, 58мг, 0.081ммоль) вступив в реакцію з  $\text{HNEt}_2$  (0.022мл, 0.21ммоль) і  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (56мг, 0.26ммоль) в DCE (2мл) з утворенням метил 4-{3-[5-хлоро-2-{2-[(2-[(диетиламіно)метил]бензил]сульфоніл}аміно)етил]-1-(дифенілметил)-1H-індол-3-іл]пропіл}бензоату

(26мг, 41%) і побічного продукту метил 4-{3-[5-хлоро-1-(дифенілметил)-2-{2-[(2-гідроксиметил)бензил]сульфоніл}аміно)етил]-1H-індол-3-іл]пропіл}бензоату (8.6мг, 15%), обидва у вигляді білих твердих речовин.

Крок 2: Використовуючи процедуру, зазначену в Кроці 10 Прикладу 1, метил 4-{3-[5-хлоро-2-{2-[(2-[(диетиламіно)метил]бензил]сульфоніл}аміно)етил]-1-(дифенілметил)-1H-індол-3-іл]пропіл}бензоат (20мг, 0.026ммоль) гідролізували з утворенням 13мг (66%) зазначеного у назві продукту, білої твердої речовини.

#### Приклад 19

4-{3-[5-хлоро-1-(дифенілметил)-2-{2-[(2-гідроксиметил)бензил]сульфоніл}аміно)етил]-1H-індол-3-іл]пропіл}бензойна кислота

Крок 1: Використовуючи процедуру, зазначену в Кроці 10 Прикладу 1, побічний продукт із Прикладу 18, Кроку 1, метил 4-{3-[5-хлоро-1-(дифенілметил)-2-{2-[(2-гідроксиметил)бензил]сульфоніл}аміно)етил]-1H-індол-3-іл]пропіл}бензоат (8.4мг, 0.0012ммоль) гідролізували з утворенням 5.0мг (61%) зазначеного у назві продукту, білої твердої речовини.

#### Приклад 20

4-{3-[5-хлоро-1-(дифенілметил)-2-{2-[(2-піперазин-1-ілметил)бензил]сульфоніл}аміно)етил]-1H-індол-3-іл]пропіл}бензойна кислота й

#### Приклад 21

4-{3-[2-{2-[(2-[(4-ацетилпіперазин-1-іл)метил]бензил]сульфоніл)аміно]етил]-5-хлоро-1-(дифенілметил)-1H-індол-3-іл]пропіл}бензойна кислота

Крок 1: Як вказано у Прикладі 17, Кроці 1 метил 4-{3-[5-хлоро-1-(дифенілметил)-2-{2-[(2-формілбензил)сульфоніл]аміно)етил]-1H-індол-3-іл]пропіл}бензоат (Приклад 16, Крок 5, 45мг, 0.063ммоль) вступив в реакцію з 1-ацетилпіперазином (28мг, 0.22ммоль) і  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (26мг, 0.12ммоль) в DCE (3мл) з утворенням сульфонаміду (39мг, 75%) у вигляді білої піни.

Крок 2: Використовуючи процедуру, зазначену в Кроці 10 Прикладу 1, сульфонамід (37мг, 0.045ммоль) гідролізували, внаслідок чого отримали, після розділення препаративною ВЕРХ, метил 4-{3-[5-хлоро-1-(дифенілметил)-2-{2-[(2-піперазин-1-ілметил)бензил]сульфоніл}аміно)етил]-1H-індол-3-іл]пропіл}бензоат (7.4мг, 21%) і метил 4-{3-[2-{2-[(2-[(4-ацетилпіперазин-1-іл)метил]бензил]сульфоніл)аміно]етил]-5-хлоро-1-(дифенілметил)-1H-індол-3-іл]пропіл}бензоат (7.7мг, 21%), обидва у вигляді твердих речовин.

#### Приклад 22

4-{3-[5-хлоро-1-(дифенілметил)-2-{2-[(2-[(4-метилпіперазин-1-іл)метил]бензил]сульфоніл}аміно)етил]-1H-індол-3-іл]пропіл}бензойна кислота

Крок 1: Як вказано у Прикладі 17, Кроці 1 метил 4-{3-[5-хлоро-1-(дифенілметил)-2-{2-[(2-формілбензил)сульфоніл]аміно)етил]-1H-індол-3-

іл]пропіл]бензоат (Приклад 16, Крок 5, 44мг, 0.061ммоль) вступив в реакцію з 1-метилпіперазином (0.026мл, 0.23ммоль) і NaBH(OAc)<sub>3</sub> (34мг, 0.16ммоль) в DCE (3мл) з утворенням сульфонаміду (41мг, 84%) у вигляді білої твердої речовини.

Крок 2: Використовуючи процедуру, зазначену в Кроці 10 Прикладу 1, сульфонамід (39мг, 0.026ммоль) гідролізували з утворенням 27мг (69%) зазначеного у назві продукту, білої твердої речовини.

#### Приклад 23

4-{3-(5-хлоро-1-(дифенілметил)-2-{2-[(1-2-(трифторметил)феніл]етил]сульфоніл]аміно]етил]-1H-індол-3-іл)пропіл] бензойна кислота

Крок 1: До а-метил-2-трифторметилбензилброміду (10.0г, 39.5ммоль) в DMF (50мл) додали тіоацетат калію (8.1г, 71.1ммоль) відповідно до процедури, зазначеної в Прикладі 3, Кроці 2. Внаслідок цього отримали тіоацетат у вигляді оранжевої олії (10.49г, 91%).

Крок 2: Тіоацетат із Кроку 1 (10.49г, 36.1ммоль) і ацетат натрію (21.5г, 155.4ммоль) розчинили у суміші оцтової кислоти (137мл) і води (31мл), і пробульбували газ хлор згідно процедури, зазначеної в Прикладі 3, Кроці 3. Внаслідок після концентрації й низькотемпературної перекристалізації із гексанів отримали практично білу тверду речовину, що пізніше розтопилася в блідо-оранжеве масло (4.9г, 47%). <sup>1</sup>H ЯМР (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.01 (d, J=6.8Hz, 3H) 5.32 (q, J=7.1Hz, 1H) 7.56 (t, J=6.7Hz, 1H) 7.67 (t, J=7.8Hz, 1H) 7.77 (d, J=7.8Hz, 1H) 7.91 (d, J=8.1Hz, 1H).

Крок 3: Використовуючи процедуру, зазначену в Прикладі 1, Кроці 9, метиловий естер 4-{3-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідріл-5-хлоро-1H-індол-3-іл]-пропіл]-бензойної кислоти

(Приклад 7, Крок 6, 0.123г, 0.23ммоль) вступив в реакцію із 1-(2-трифторметил-феніл)-етансульфонілхлоридом (0.79г, 0.29ммоль) з утворенням 0.042г рацемічної суміші сульфонамідів з 24% виходом.

Крок 4: Естер сульфонаміду (0.042г, 0.054ммоль) гідролізували згідно Прикладу 1, Кроку 10, з утворенням 0.035г (85%) зазначеного у назві продукту, твердої речовини блідо-оранжевого кольору.

<sup>1</sup>H ЯМР (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.68 (d, J=7.1Hz, 3H) 1.93 (t, J=5.4Hz, 2H) 2.02-2.08 (m, 1H) 2.63-2.77 (m, 6H) 2.86 (t, J=7.6Hz, 2H) 6.47 (d, J=8.8Hz, 1H) 7.01-7.07 (m, 4H) 7.24-7.40 (m, 12 H) 7.44 (t, J=7.5Hz, 1H) 7.60 (d, J=7.6Hz, 1H) 7.85 (d, J=8.1Hz, 1H) 8.00 (d, J=8.1Hz, 2H).

#### Приклад 24

4-{3-[2-(2-{2-бромбензил)сульфоніл]аміно]етил]-5-хлоро-1-(дифенілметил)-1H-індол-3-іл]пропіл]бензойна кислота

Крок 1: З використанням процедури, зазначеної в Кроці 9 Прикладу 1, метил 4-{3-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідріл-5-хлоро-1H-індол-3-іл]пропіл]бензоат (Приклад 7, Крок 6, 1.51г, 2.81ммоль) вступив в реакцію з 2-бромо-феніл-метансульфонілхлоридом з утворенням 1.06г су-

льфонаміду, білої твердої речовини з 49% виходом.

Крок 2: Як описано в прикладі 1, кроці 10, естер сульфонаміду (90мг, 0.117ммоль) гідролізували з утворенням 81мг (91%) зазначеного у назві продукту, білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.89-2.02 (m, 2H), 2.68-2.78 (m, 4H), 2.78-2.87 (m, 2H), 2.89-2.97 (m, 2H), 4.21 (t, J=5.1Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 6.48 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.79 (dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.00-7.08 (m, 4H), 7.09-7.17 (m, 1H), 7.17-7.24 (m, 1H), 7.25-7.34 (m, 8 H), 7.36-7.45 (m, 2H), 7.49 (dd, J=8.1, 1.3Hz, 1H), 8.01 (d, J=8.3Hz, 2H). HRMS: теор. для C<sub>40</sub>H<sub>36</sub>BrClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S+H<sup>+</sup>, 755.13404; практ. (ESI-FTMS, [M+H]<sup>1+</sup>), 755.1341.

#### Приклад 25

4-(3-{5-хлоро-1-(дифенілметил)-2-[2-((2-(трифторметокси)бензил)сульфоніл]аміно]етил]-1H-індол-3-іл]пропіл]бензойна кислота

Крок 1: З використанням процедури, зазначеної в Прикладі 1, Кроці 9, метил 4-{3-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідріл-5-хлоро-1H-індол-3-іл]пропіл]бензоат (Приклад 7, Крок 6, 164мг, 0.305ммоль) вступив в реакцію з 2-трифторметокси-феніл-метансульфонілхлоридом з утворенням 109мг сульфонаміду, білої твердої речовини з 46% виходом.

Крок 2: Як описано в Прикладі 1, Кроці 10, естер сульфонаміду (83мг, 0.107ммоль) гідролізували з утворенням 80мг (98%) зазначеного у назві продукту, білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.86-2.03 (m, 2H), 2.74 (q, J=7.6Hz, 4H), 2.76 -2.86 (m, 2H), 2.90-3.00 (m, 2H), 4.12 (t, J=6.2Hz, 1H), 4.19 (s, 1H), 6.49 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.80 (dd, J=8.8, 2.3Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.00-7.11 (m, 4H), 7.16-7.23 (m, 2H), 7.24 -7.28 (m, 2H), 7.28-7.37 (m, 8H), 7.39-7.44 (m, 2H), 8.00 (d, 2H). HRMS: теор. для C<sub>41</sub>H<sub>36</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S+H<sup>+</sup>, 761.20583; практ. (ESI-FTMS, [M+H]<sup>1+</sup>), 761.2057.

#### Приклад 26

4-{3-[5-хлоро-2-(2-{(3-хлоро-6-фторо-2-метилбензил)сульфоніл]аміно]етил)-1-(дифенілметил)-1H-індол-3-іл]пропіл]бензойна кислота

Крок 1: 2,6-Дифторо-N-(2-гідрокси-1,1-диметил-етил)-бензамід. До розчину 2-аміно-2-метилпропанолу (10.1г, 113.3ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (75мл) з температурою 0°C під азотом додали по краплям розчин 2,6-дифторобензоїлхлориду (10.0г, 56.6ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50мл). Після цього реакційну суміш нагріли до кімнатної температури й перемішували упродовж ночі. Реакційну суміш розвели H<sub>2</sub>O, і водну фазу екстрагували за допомогою CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, висушили (MgSO<sub>4</sub>) і сконцентрували. Внаслідок очищення шляхом розтирання з гексанами отримали 12.05г (93%) амід, білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.41 (s, 6H), 3.66-3.75 (m, 2H), 3.77-3.87 (m, 1H), 5.94 (s, 1H), 6.90-6.99 (m, 2H), 7.31- 7.41 (m, 1H).

Крок 2: 2-(2,6-Дифторофеніл)-4,4-диметил-4,5-дигідро-оксазол. До розчину амідів із Кроку 1 (11.9г, 51.9ммоль) з температурою 0°C в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50мл) додали тіонілхлорид (6.4мл, 88.3ммоль). Реакційну суміш залишили нагріватися до кімнатної температури. Через 4год. реакційну суміш сконцент-



рували й розтерли з Et<sub>2</sub>O. Залишок розчинили в H<sub>2</sub>O, додали бн. NaOH і екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднану органічну фазу промили сольовим розчином, висушили (MgSO<sub>4</sub>) і сконцентрували з утворенням 9.42г (86%) дигідрооксазолу, білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.42 (s, 6 H), 4.13 (s, 2H), 6.90-7.02 (m, 2H), 7.32-7.44 (m, 1H).

Крок 3: 2-(2-фторо-6-метил-феніл)-4,4-диметил-4,5-дигідро-оксазол. До розчину дигідрооксазолу із Кроку 2 (9.18г, 43.5ммоль) з температурою 0°C в THF (140мл) під аргоном додали по краплям хлорид метилмагнію (3.0М розчин в THF, 43.5мл, 130ммоль). Через 2год. зняли льодяну баню, і суміш перемішували упродовж при кімнатній температурі. В реакційну суміш додали насичений вод. розчин NH<sub>4</sub>Cl і екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднану органічну фазу промили сольовим розчином, висушили (MgSO<sub>4</sub>) і сконцентрували з утворенням 8.64г (96%) дигідрооксазолу, прозорої безбарвної олії. <sup>1</sup>H ЯМР (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.42 (s, 6H), 2.40 (s, 3H), 4.11 (s, 2H), 6.92 (t, J=9.0Hz, 1H), 6.99 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.21-7.30 (m, 1H).

Крок 4: 2-фторо-6-метил-бензойна кислота. До розчину дигідрооксазолу із Кроку 3 (8.43г, 40.7ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (70мл) додали метилйодид (9.2мл, 146ммоль), і суміш нагрівали зі зворотнім холодильником упродовж 6год. Після цього реакційну суміш охолодили до кімнатної температури й перемішували упродовж ночі. Реакційну суміш сконцентрували, і залишок розтерли з Et<sub>2</sub>O. Залишок розчинили у рівних частинах 20% NaOH і метанол і нагрівали зі зворотнім холодильником упродовж 6год. Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури й сконцентрували для видалення органічних розчинників. Водну фазу промили кілька разів EtOAc й підкислили до pH1.

Водну фазу екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднану органічну фазу промили сольовим розчином, висушили (MgSO<sub>4</sub>) і сконцентрували з утворенням 3.67г (58%) бензойної кислоти, білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.52 (s, 3H) 6.99 (t, J=9.09Hz, 1H) 7.05 (d, J=7.83Hz, 1H) 7.31-7.41 (m, 1H).

Крок 5: До розчину кислоти із Кроку 4 (3.60г, 23.4ммоль) в тіонілхлориді (40мл) додали DMF (0.42мл), і суміш нагрівали зі зворотнім холодильником упродовж 5.5год. Суміш охолодили до кімнатної температури й сконцентрували. Залишок розчинили в THF (40мл) і додавали упродовж 20хв. до суспензії NaBH<sub>4</sub> (3.53г, 93.4ммоль) з температурою 0°C в THF (40мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі упродовж 2год., і потім додали H<sub>2</sub>O й 4М HCl та екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднану органічну фазу промили сольовим розчином, висушили (MgSO<sub>4</sub>) і сконцентрували з утворенням 2.67г (~75%) бензилового спирту, твердої речовини блідо-жовтого кольору. <sup>1</sup>H ЯМР (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.42 (s, 3H), 4.72 (s, 2H), 6.88 (t, J=9.0Hz, 1H), 6.96 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.07-7.20 (m, 1H).

Крок 6: До розчину бензилового спирту із Кроку 5 (2.65г, 18.9ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15мл) додали 1,3-біс(дифенілфосфіно)пропан (4.7г, 11ммоль). Су-

міш охолодили до 0°C, і повільно додавали CBr<sub>4</sub> (7.4г, 22ммоль). Суміш перемішували упродовж ночі при кімнатній температурі. Суміш розвели за допомогою CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50мл) і додали в Et<sub>2</sub>O (75мл). Суміш відфільтрували, і розчинну фазу сконцентрували. Отриманий продукт знову розчинили в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (75мл) і додали в Et<sub>2</sub>O (100мл). Внаслідок фільтрації й концентрації отримали 3.27г (85%) броміду, оранжевої олії. <sup>1</sup>H ЯМР (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.42 (s, 3H), 4.56 (d, J=1.5Hz, 2H), 6.91 (t, J=9.1Hz, 1H), 6.97 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.08-7.24 (m, 1H).

Крок 7: 3 використанням процедури, зазначеної в Прикладі 3, Кроці 2, бензилбромід із Кроку 6 (3.27г, 16.1ммоль) вступив в реакцію з тіоацетатом калію з утворенням 3.17г (98%) бензилтіоацетату, коричневої олії. <sup>1</sup>H ЯМР (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.35 (s, 6 H), 4.22 (d, J=1.5Hz, 2H), 6.88 (t, J=9.0Hz, 1H), 6.95 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.06-7.21 (m, 1H).

Крок 8: 3 використанням процедури, зазначеної в Прикладі 3, Кроці 3, бензилтіоацетат (3.17г, 16.0ммоль) був окиснений з утворенням 3.30г (80%) (3-хлоро-6-фторо-2-метил-феніл)-метансульфонілхлориду, твердої речовини жовто-коричневого кольору. <sup>1</sup>H ЯМР (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.52 (s, 3H), 5.10 (d, J=1.3Hz, 2H), 7.02 (t, J=9.0Hz, 1H), 7.48 (dd, J=9.1, 5.3Hz, 1H).

Крок 9: 3 використанням процедури, зазначеної в Кроці 9, Прикладі 1, метил 4-{3-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідріл-5-хлоро-1H-індол-3-іл]пропіл}бензоат (Приклад 7, Крок 6, 163мг, 0.303ммоль) вступив в реакцію з (3-хлоро-6-фторо-2-метил-феніл)-метансульфонілхлоридом із Кроку 8, з утворенням 102мг сульфонаміду, білої твердої речовини з 44% виходом.

Крок 10: Як вказано у Прикладі 1, Кроці 10, естер сульфонаміду (74мг, 0.097ммоль) гідролізували з утворенням 65мг (90%) зазначеного у назві продукту, білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.89-2.05 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.75 (q, J=7.6Hz, 4H), 2.83-2.93 (m, 2H), 2.92-3.02 (m, 2H), 4.21-4.31 (m, 3H), 6.49 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.72-6.83 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 7.01-7.13 (m, 4H), 7.24-7.35 (m, 9 H), 7.41 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.00 (d, J=8.1Hz, 2H). HRMS: теор. для C<sub>41</sub>H<sub>37</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S+H<sup>+</sup>, 743.19079; практ. (ESI-FTMS, [M+H]<sup>1+</sup>), 743.1907.

#### Приклад 27

4-(3-{5-хлоро-1-(дифенілметил)-2-[2-({2-нітро-6-(трифторметил)бензил}сульфоніл)аміно]етил}-1H-індол-3-іл)пропіл)бензойна кислота

Крок 1: 2-Бромометил-1-нітро-3-трифторметил-бензол. До розчину 2-метил-1-нітро-3-трифторметил-бензолу (5.0г, 24.4ммоль) в CCl<sub>4</sub> (300мл) додали N-бромосукцинімід (4.35г, 24.4ммоль) і бензоїлпероксид (0.11г, 0.45ммоль). Суміш нагрівали зі зворотнім холодильником й залишили на світлі (300W) на 20год. Суміш охолодили до кімнатної температури, відфільтрували й сконцентрували. Внаслідок очищення колонковою хроматографією (EtOAc-гексани) отримали 3.03г (44%) бензилброміду, жовтої олії. <sup>1</sup>H ЯМР (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.93 (s, 2H), 7.63 (t, J=8.1Hz, 1H), 7.94 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.1Hz, 1H).

Крок 2: З використанням процедури, зазначеної в Прикладі 3, Кроці 2, бензилбромід з Кроку 1 (3.02г, 10.6ммоль) вступив в реакцію з тіоацетатом калію з утворенням 2.71г (91%) бензилтіоацетату у вигляді коричневої олії.  $^1\text{H}$  ЯМР (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.34 (s, 3H), 4.55 (s, 2H), 7.58 (t,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H), 7.93 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.98 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H).

Крок 3: (2-Нітро-6-трифторметилфеніл)метансульфонілхлорид. З використанням процедури, зазначеної в Прикладі 3, Кроці 3, бензилтіоацетат (2.71г, 9.70ммоль) був окиснений з утворенням 2.42г (82%) зазначеного у назві продукту у вигляді коричневої олії.  $^1\text{H}$  ЯМР (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.82 (s, 2H) broad, 7.84 (t,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 8.11 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 8.27 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H).

Крок 4: З використанням процедури, зазначеної в Кроці 9, Прикладі 1, метил 4-{3-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлоро-1H-індол-3-іл]пропіл}бензоат (Приклад 7, Крок 6, 164мг, 0.305ммоль) вступив в реакцію з (2-нітро-6-трифторметилфеніл)метансульфонілхлоридом із Кроку 3 з утворенням 119мг сульфонаміду у вигляді твердої речовини жовтого кольору з 49% виходом.

Крок 5: Як описано у Прикладі 1, Кроці 10, естер сульфонаміду (94мг, 0.117ммоль) гідролізували з утворенням 90мг (92%) зазначеного у назві продукту, білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.90-2.04 (m, 2H), 2.76 (q,  $J=7.5\text{Hz}$ , 4H), 2.80 -2.90 (m, 2H), 2.93-3.01 (m, 2H), 4.24 (t,  $J=6.2\text{Hz}$ , 1H), 4.87 (s, 2H) широкий, 6.51 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 6.81 (dd,  $J=9.0$ , 2.1Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 7.08 (dd,  $J=6.8$ , 2.5Hz, 4H), 7.23 -7.36 (m, 9 H), 7.42 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.61 (t,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.89-8.09 (m, 3H). HRMS: теор. для  $\text{C}_{41}\text{H}_{35}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_6\text{S}+\text{H}^+$ , 790.19599; практ. (ESI-FTMS,  $[\text{M}+\text{H}]^{1+}$ ), 790.1944.

#### Приклад 28

4-{3-[5-хлоро-1-(дифенілметил)-2-(2-[[2-фторбензил]сульфоніл]аміно)етил]-1H-індол-3-іл]пропіл}бензойна кислота

Крок 1. З використанням процедури, зазначеної в Кроці 9, Прикладі 1, метил 4-{3-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлоро-1H-індол-3-іл]пропіл}бензоат (Приклад 7, Крок 6, 163мг, 0.303ммоль) вступив в реакцію з (2-нітро-6-трифторметил-феніл)-метансульфонілхлоридом з утворенням 15мг сульфонаміду, білої твердої речовини з 7% виходом.

Крок 2. Як описано в Прикладі 1, Кроці 10, естер сульфонаміду (14мг, 0.020ммоль) гідролізували з утворенням 12мг (88%) зазначеного у назві продукту, білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.88-2.03 (m, 2H), 2.66-2.78 (m, 4H), 2.81-2.90 (m, 2H), 2.90-3.00 (m, 2H), 4.12-4.20 (m, 3H), 6.49 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 6.80 (dd,  $J=8.8$ , 2.3Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.94-7.01 (m, 1H), 7.02-7.12 (m, 5H), 7.23-7.36 (m, 10 H), 7.40 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 8.00 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2H). HRMS: теор. для  $\text{C}_{40}\text{H}_{36}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}+\text{H}^+$ , 695.21411; практ. (ESI-FTMS,  $[\text{M}+\text{H}]^{1+}$ ), 695.2128.

#### Приклад 29

4-{3-[2-(2-[[біфеніл-2-ілметил]сульфоніл]аміно)етил]-5-хлоро-1-

(дифенілметил)-1H-індол-3-іл]пропіл}бензойна кислота

Крок 1. Бромід із Прикладу 24, Кроку 1 (83мг, 0.108ммоль) помістили у контейнер для мікрохвильової реакції з фенілбороновою кислотою (19.8мг, 0.162ммоль), KF (9.4мг, 0.162ммоль),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (3.4мг, 0.015ммоль) і  $\text{PPh}_3$  (11.8мг, 0.045ммоль). У контейнер додали DME (0.12M), MeOH (0.42M),  $\text{H}_2\text{O}$  (0.42M), і суміш дегазували під потоком аргону, закрили контейнер і нагрівали в мікрохвильовій печі Smith Creator при  $120^\circ\text{C}$  упродовж 1год. Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури, відфільтрували через целіт (промиваючи EtOAc) і розвели за допомогою  $\text{H}_2\text{O}$ . Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднану органічну фазу промили  $\text{H}_2\text{O}$  і сольовим розчином, висушили над  $\text{MgSO}_4$  і сконцентрували. Внаслідок очищення сирого продукту колонковою хроматографією (EtOAc-гекс.) отримали 75мг (91%) продукту Suzuki, твердої речовини жовтого кольору.

Крок 2. Як описано в Прикладі 1, Кроці 10, естер (70мг, 0.091ммоль) гідролізували з утворенням 46мг (67%) зазначеної у назві сполуки, білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.85-1.98 (m, 2H), 2.45-2.55 (m, 2H), 2.64-2.78 (m, 4H), 2.82-2.90 (m, 2H), 3.99 (t,  $J=6.3\text{Hz}$ , 1H), 4.18 (s, 2H), 6.47 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 6.71-6.84 (m, 2H), 6.97-7.08 (m, 4H), 7.15-7.24 (m, 3H), 7.25-7.28 (m, 4H), 7.28-7.36 (m, 9 H), 7.40 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.47 (dd,  $J=7.7$ , 1.1Hz, 1H), 8.01 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2H). HRMS: теор. для  $\text{C}_{46}\text{H}_{41}\text{ClIN}_2\text{O}_4\text{S}+\text{H}^+$ , 753.25483; практ. (ESI-FTMS,  $[\text{M}+\text{H}]^{1+}$ ), 753.253.

#### Приклад 30

4-{3-[5-хлоро-1-(дифенілметил)-2-(2-[[2-піридин-4-ілбензил]сульфоніл]аміно)етил]-1H-індол-3-іл]пропіл}бензойна кислота

Крок 1. Бромід із Прикладу 24, Кроку 1 (77мг, 0.10ммоль) вступив в реакцію з піридин-4-бороновою кислотою відповідно до процедури, зазначеної в Прикладі 29, Кроці 1, з утворенням 33мг (43%) продукту Suzuki, білої твердої речовини.

Крок 2. Як описано в Прикладі 1, Кроці 10, естер (33мг, 0.043ммоль) гідролізували з утворенням 30мг (91%) зазначеної у назві сполуки, білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.90-2.01 (m, 2H), 2.62-2.78 (m, 6 H), 2.90 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H), 4.02 (s, 2H), 4.56 (s, 1H) широкий, 6.48 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 6.79 (dd,  $J=8.8$ , 2.0Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.99-7.10 (m, 4H), 7.19 (dd,  $J=7.6$ , 1.3Hz, 1H), 7.22 (dd,  $J=4.5$ , 1.5Hz, 2H), 7.24-7.28 (m, 2H), 7.28-7.34 (m, 7H), 7.36-7.46 (m, 3H), 7.98 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2H), 8.55 (d,  $J=5.8\text{Hz}$ , 2H). HRMS: теор. для  $\text{C}_{45}\text{H}_{40}\text{ClIN}_3\text{O}_4\text{S}+\text{H}^+$ , 754.25008; практ. (ESI-FTMS,  $[\text{M}+\text{H}]^{1+}$ ), 754.2505.

#### Приклад 31

4-{3-[5-хлоро-1-(дифенілметил)-2-(2-[[2-піридин-3-ілбензил]сульфоніл]аміно)етил]-1H-індол-3-іл]пропіл}бензойна кислота

Крок 1. Бромід із Прикладу 24, Кроку 1 (77мг, 0.10ммоль) вступив в реакцію з піридин-3-бороновою кислотою відповідно до процедури, зазначеної в Прикладі 29, Кроці 1, з утворенням

59мг (77%) продукту Suzuki, твердої речовини жовтого кольору.

Крок 2. Як описано в Прикладі 1, Кроці 10, естер (54мг, 0.070ммоль) гідролізували з утворенням 44мг (83%) зазначеної у назві сполуки, білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.80-1.93 (m, 2H), 2.53-2.62 (m, 2H), 2.67 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.82 (s, 2H) широкий, 2.95-3.03 (m, 2H), 4.09 (s, 2H), 5.61 (dd, J=4.9, 3.4Hz, 1H), 6.41 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.76 (dd, J=9.0, 2.1Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.01-7.12 (m, 5H), 7.22-7.36 (m, 9 H), 7.36 -7.47 (m, 3H), 7.55-7.62 (m, 1H), 7.68-7.74 (m, 1H), 7.89 (d, J=8.3Hz, 2H), 8.60 (dd, J=5.1, 1.5Hz, 1H), 8.90 (d, J=2.3Hz, 1H). HRMS: теор. для C<sub>45</sub>H<sub>40</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S+H<sup>+</sup>, 754.25008; практ. (ESI-FTMS, [M+H]<sup>1+</sup>), 754.2505.

#### Приклад 32

4-{3-[5-хлоро-1-(дифенілметил)-2-[2-({[2-(3-тієніл)бензил]сульфоніл]аміно)етил]-1H-індол-3-іл]пропіл}бензойна кислота

Крок 1. Бромід із Прикладу 24, Кроку 1 (77мг, 0.10ммоль) вступив в реакцію з тіофен-3-бороновою кислотою відповідно до процедури, зазначеної в Прикладі 29, Кроці 1, з утворенням 67мг (87%) продукту Suzuki, твердої речовини жовтого кольору.

Крок 2. Як описано в Прикладі 1, Кроці 10, естер (62мг, 0.080ммоль) гідролізували з утворенням 51мг (83%) зазначеної у назві сполуки, білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.88-2.00 (m, 2H), 2.54-2.64 (m, 2H), 2.68-2.81 (m, 4H), 2.88-2.99 (m, 2H), 4.11 (t, J=6.3Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 6.49 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.80 (dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 7.00 (dd, J=4.9, 1.4Hz, 1H), 7.05 (dd, J=6.7, 2.4Hz, 4H), 7.13 (dd, J=3.0, 1.3Hz, 1H), 7.20-7.28 (m, 4H), 7.28-7.34 (m, 8H), 7.38-7.44 (m, 2H), 7.97-8.04 (m, 2H). HRMS: теор. для C<sub>44</sub>H<sub>39</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>+H<sup>+</sup>, 759.21125; практ. (ESI-FTMS, [M+H]<sup>1+</sup>), 759.2099.

#### Приклад 33

4-{3-[5-хлоро-2-[2-({[2-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)бензил]сульфоніл]аміно)етил]-1-(дифенілметил)-1H-індол-3-іл]пропіл}бензойна кислота

Крок 1. Бромід із Прикладу 24, Кроку 1, (77мг, 0.10ммоль) вступив в реакцію з 3,5-диметилізоксазол-4-бороновою кислотою відповідно до процедури, зазначеної в Прикладі 29, Кроці 1, з утворенням 36мг (46%) продукту Suzuki, твердої речовини жовтого кольору.

Крок 2. Як описано в Прикладі 1, Кроці 10, естер (36мг, 0.046ммоль) гідролізували з утворенням 32мг (90%) зазначеної у назві сполуки, білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.88-2.04 (m, 5 H), 2.14 (s, 3H), 2.68-2.78 (m, 4H), 2.78-2.85 (m, 2H), 2.96 (t, J=7.5Hz, 2H), 3.82-3.97 (m, 2H), 4.18-4.27 (m, 1H), 6.49 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.80 (dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 6.83 (d, J=11.4Hz, 1H), 7.06 (dd, J=3.7, 1.6Hz, 4H), 7.12 (dd, J=7.5, 1.1Hz, 1H), 7.26-7.34 (m, 10 H), 7.34-7.40 (m, 1H), 7.41 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.99 (d, J=8.3Hz, 2H). HRMS: теор. для C<sub>45</sub>H<sub>42</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S+H<sup>+</sup>, 772.26065; практ. (ESI-FTMS, [M+H]<sup>1+</sup>), 772.2595.

#### Приклад 34

4-{3-[5-хлоро-1-(дифенілметил)-2-(2-({[2-(хінолін-8-іл)бензил]сульфоніл]аміно)етил]-1H-індол-3-іл]пропіл}бензойна кислота

Крок 1. Бромід із Прикладу 24, Кроку 1, (77мг, 0.10ммоль) вступив в реакцію з 8-хінолінбороновою кислотою відповідно до процедури, зазначеної в Прикладі 29, Кроці 1, з утворенням 67мг (82%) продукту Suzuki, білої твердої речовини.

Крок 2. Як описано в Прикладі 1, Кроці 10, естер (60мг, 0.073ммоль) гідролізували з утворенням 42мг (72%) зазначеної у назві сполуки, твердої речовини жовтого кольору. <sup>1</sup>H ЯМР (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.68-1.85 (m, 1H), 1.99-2.13 (m, 1H), 2.23-2.37 (m, 1H), 2.43-2.53 (m, 3H), 2.56-2.85 (m, 4H), 3.91 (d, J=14.1Hz, 1H), 4.28 (d, J=14.1Hz, 1H), 4.83 (t, J=4.7Hz, 1H), 6.39 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.72-6.80 (m, 2H), 6.94-7.01 (m, 2H), 7.01 -7.09 (m, 2H), 7.19-7.27 (m, 4H), 7.27-7.31 (m, 4H), 7.32-7.37 (m, 1H), 7.37-7.44 (m, 4H), 7.47-7.56 (m, 3H), 7.75-7.91 (m, 3H), 8.22 (dd, J=8.3, 1.8Hz, 1H), 8.94 (dd, J=4.3, 1.8Hz, 1H). HRMS: теор. для C<sub>49</sub>H<sub>42</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S+H<sup>+</sup>, 804.26573; практ. (ESI-FTMS, [M+H]<sup>1+</sup>), 804.2641.

#### Приклад 35

4-{3-[5-хлоро-2-{2-({[4'-(диметиламіно)біфеніл-2-іл]метил]сульфоніл]аміно)етил]-1-(дифенілметил)-1H-індол-3-іл]пропіл}бензойна кислота

Крок 1. Бромід із Прикладу 24, Кроку 1 (77мг, 0.10ммоль) вступив в реакцію з 4-(диметиламіно)-фенілбороновою кислотою відповідно до процедури, зазначеної в Прикладі 29, Кроці 1, з утворенням 51мг (приблизно 52%) продукту Suzuki, білої твердої речовини.

Крок 2. Як описано в Прикладі 1, Кроці 10, естер (51мг, 0.063ммоль) гідролізували з утворенням 17мг (приблизно 41%) зазначеної у назві сполуки, білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.87-1.98 (m, 2H), 2.44-2.53 (m, 2H), 2.64-2.70 (m, 2H), 2.70-2.77 (m, 2H), 2.79-2.89 (m, 8 H), 4.01-4.07 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 6.46 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.59 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.76-6.81 (m, 2H), 6.99-7.07 (m, 6 H), 7.16-7.23 (m, 2H), 7.25-7.33 (m, 9H), 7.39 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.44-7.49 (m, 1H), 8.00 (d, J=8.3Hz, 2H). HRMS: теор. для (C<sub>48</sub>H<sub>46</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S+2H<sup>+</sup>)/2, 398.65215; практ. (ESI-FTMS, [M+2H]<sup>2+</sup>), 398.6504.

#### Приклад 36

4-{3-[5-хлоро-1-(дифенілметил)-2-{2-({[2'-(трифторметокси)біфеніл-2-іл]метил]сульфоніл]аміно)етил]-1H-індол-3-іл]пропіл}бензойна кислота

Крок 1. Бромід із Прикладу 24, Кроку 1 (77мг, 0.10ммоль) вступив в реакцію з 2-(трифторметокси)фенілбороновою кислотою відповідно до процедури, зазначеної в Прикладі 29, Кроці 1, з утворенням 36мг (приблизно 36%) продукту Suzuki, білої твердої речовини.

Крок 2. Як описано в Прикладі 1, Кроці 10, естер (36мг, 0.042ммоль) гідролізували з утворенням 23мг (приблизно 75%) зазначеної у назві сполуки, білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.80-1.91 (m, 2H), 2.54 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.59-2.70 (m, 4H), 2.78-2.87 (m, 2H), 3.90 (q, J=14.1Hz, 2H), 4.05-4.11 (m, 1H), 6.40 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.67-6.76 (m, 2H), 6.92-7.02 (m, 4H), 7.07-7.16 (m, 3H), 7.16-7.30 (m, 12 H), 7.31-7.36 (m, 2H), 7.93 (d, J=8.3Hz, 2H). HRMS: теор. для C<sub>47</sub>H<sub>40</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S+H<sup>+</sup>, 837.23713; практ. (ESI-FTMS, [M+H]<sup>1+</sup>), 837.2375.

## Приклад 37

4-{3-[5-хлоро-2-[2-({(2'-ціанобіфеніл-2-іл)метил]сульфоніл}аміно)етил]-1-(дифенілметил)-1H-індол-3-іл]пропіл}бензойна кислота

Крок 1. Бромід із Прикладу 24, Кроку 1 (73мг, 0.095ммоль) вступив в реакцію з 2-ціанофенілбороною кислотою, з утворенням 23мг (30%) продукту Suzuki, твердої речовини жовтого кольору.

Крок 2. Як описано в Прикладі 1, Кроці 10, естер (19мг, 0.024ммоль) гідролізували з утворенням 10мг (53%) зазначеної у назві сполуки, білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.87-2.01 (m, 2H), 2.62-2.79 (m, 6H), 2.92 (t, J=7.6Hz, 2H), 3.91-4.14 (m, 3H), 6.47 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.75-6.85 (m, 2H), 7.01-7.08 (m, 4H), 7.22-7.28 (m, 3H), 7.28-7.36 (m, 8H), 7.36-7.44 (m, 4H), 7.49-7.59 (m, 1H), 7.63-7.69 (m, 1H), 8.00 (d, J=8.3Hz, 2H). HRMS: теор. для  $\text{C}_{47}\text{H}_{40}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}+\text{H}^+$ , 778.25008; практ. (ESI-FTMS,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 778.2489.

## Приклад 38

3-{4-[(2-{5-хлоро-1-(дифенілметил)-2-[2-({(2-трифторметил)бензил]сульфоніл}аміно)етил]-1H-індол-3-іл]етил]сульфоніл}феніл]пропанова кислота

Крок 1: 2-Бromo-4-хлороанілін (1.0екв.) розчинили в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.25M), після цього додали триетиламін й трифтороцтовий ангідрид (по 1.1екв.). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Розчинник випарили, а залишок очистили флеш-хроматографією з  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  у якості елюента, внаслідок чого отримали амід з 97% виходом,  $m/z$  (M-H) $^-$  300.0.

Крок 2: Н-(2-бromo-4-хлорофеніл)-2,2,2-трифторацетамід (Крок 1, 1.0екв.) перемішали з 3-бутин-1-олом (2.0екв.), дихлоробіс(трифенілфосфін)палладієм (II) (2.5%екв.), триетиламіном (3.0екв.), CuI (5%екв.) в DMF (0.2M) у герметично закритому контейнері під  $\text{N}_2$  і нагрівали до 120°C протягом 4 годин. Після цього реакційну суміш розвели етилацетатом, промили сольовим розчином й висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Внаслідок очищення колонковою флеш-хроматографією з 2% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  отримали алкін з 67% виходом.  $m/z$  (M-H) $^-$  194.09

Крок 3: 2-(5-Хлоро-1H-індол-2-іл)етанол (крок 2, 1.0екв.) та імідазол (2.0екв.) розчинили в DMF (0.3M) при кімнатній температурі з перемішуванням перед додаванням трет-бутилхлоридифенілсилану (1.2екв.). Отриману суміш перемішували упродовж ночі при кімнатній температурі, після цього додали насичений водний розчин бікарбонату натрію й екстрагували за допомогою етилацетату. Органічну фазу промили водою й сольовим розчином й висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Внаслідок очищення флеш-хроматографією з  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  у якості елюента отримали сілильний етер у вигляді коричневої смоли з більш ніж 90% виходом,  $m/z$  (M-H) $^-$  433.0

Крок 4: 2-({Трет-бутил(дифеніл)сіلیل}окси)етил)-5-хлоро-1H-індол (Крок 3, 1.0екв.) розчинили в ефірі (0.4M), і розчин охолодили до 0°C. До вищезазначеного холодного розчину додали оксалілхлорид (1.2екв.) при інтенсивному перемішуванні. Реакційну суміш перемі-

шували при 0°C протягом 1 години, після чого додали EtOH, а потім  $\text{NEt}_3$ . Після цього отриману суміш розчинили більшою кількістю EtOH, після чого її додали у воду та екстрагували за допомогою EtOAc. Органічну фазу промили сольовим розчином, висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і сконцентрували, внаслідок чого отримали кетоестер у вигляді твердої речовини жовтого кольору в 70% виходом,  $m/z$  (M-H) $^-$  533.0

Крок 5: Етил [2-({трет-бутил(дифеніл)сіلیل}окси)етил]-5-хлоро-1H-індол-3-іл] (оксо)ацетат (Крок 4, 1екв.),  $\text{Ph}_2\text{CHBr}$  (1.5екв.) і  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1.5екв.) перемішали у сухому ацетонітрилі (0.1M). Суміш нагрівали зі зворотнім холодильником протягом 2 годин. Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури, розвели водою й екстрагували за допомогою EtOAc. Органічну фазу сконцентрували, і залишок хроматографували з  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  у якості елюента, внаслідок чого отримали N-бензгідриліндол у вигляді оранжевої смоли з 45% виходом,  $m/z$  (M-H) $^+$  701.3

Крок 6: До розчину етил[1-бензгідрил-2-({трет-бутил(дифеніл)сіلیل}окси)етил]-5-хлоро-1H-індол-3-іл] (оксо)ацетату (Крок 5, 1екв.) в THF (0.1M) додали  $\text{BH}_3\text{Me}_2\text{S}$  (2M в THF) (2екв.). Отриману суміш нагрівали зі зворотнім холодильником протягом ночі під  $\text{N}_2$ . Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури, потім повільно додали 1n. NaOH, екстрагували за допомогою EtOAc, і промили сольовим розчином. Внаслідок концентрування отримали спирт з 65% виходом,  $m/z$  (M-H) $^+$  645.0

Крок 7: До розчину 2-[1-бензгідрил-2-({трет-бутил(дифеніл)сіلیل}окси)етил]-5-хлоро-1H-індол-3-іл]етанолу (Крок 6, 1екв.) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.08M) додали 1,3-біс(дифенілфосфін)-пропан (DPPP, 0.75екв.). Розчин охолодили до 0°C під  $\text{N}_2$ , після чого додали  $\text{CBr}_4$  (1.25екв.). Через 2год. температура реакції підвищилась до кімнатної температури. Розчинник випарували, а залишок очистили, використовуючи коротку силікагелеву колонку з  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  у якості елюента, внаслідок чого отримали бромід у кількісному виході,  $m/z$  (M-H) $^+$  708.0

Крок 8: 1-Бензгідрил-3-(2-бромоетил)-2-({трет-бутил(дифеніл)сіلیل}окси)етил)-5-хлоро-1H-індол (Крок 7, 1екв.) змішали з метил-3-(4-меркаптолфеніл)пропіонатом (1.5екв.) і  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1.5екв.) в DMF (0.1M). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі під  $\text{N}_2$  упродовж 2год., потім розвели водою й екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний екстракт промили сольовим розчином, сконцентрували і очистили флеш-хроматографією ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  у якості елюента), внаслідок чого отримали тіоестер у вигляді коричневої смоли з 80% виходом.  $m/z$  (M-H) $^-$  823.0

Крок 9: Метил 3-[4-({2-[1-бензгідрил-2-({трет-бутил(дифеніл)сіلیل}окси)етил]-5-хлоро-1H-індол-3-іл]етил]сульфаніл}феніл]пропаноат (Крок 8, 1екв.) розчинили в ацетонітрилі (0.1M), після чого під  $\text{N}_2$  додали молекулярні сита (порошок, 4A) і N-оксид 4-метилморфоліну (NMO) (4екв.). Через 5 хвилин додали H- $\text{Pr}_4\text{NRu}_4$  (TPAP) (5%екв.). Отриману суміш нагрівали при 40°C упродовж 1.5год. Суміш сконцентрували, а залишок очистили флеш-хроматографією з  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , а потім 1% EtOAc/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  у якості елюента, внаслідок чого

отримали сульфен у вигляді білої піни з 44% виходом.  $m/z$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> 855.1

Крок 10: Метил 3-(4-{2-[1-бензгідрил-2-({трет-бутил(дифеніл)сіліл)окси}етил)-5-хлоро-1H-індол-3-іл]етокси}феніл)пропаноат (Крок 9, 1екв.) розчинили у THF (0.1M) і охолодили до 0°C, після чого обробили  $n\text{Bu}_4\text{NF}$  (1M в THF) (1.2екв.). Отриману суміш перемішували при 0°C протягом 5 хвилин, потім нагріли до кімнатної температури й перемішували упродовж 30хв.. Розчинник випарували, а залишок очистили флеш-хроматографією з  $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1:9 до 1:4) у якості елюента, внаслідок чого отримали спирт у вигляді білої піни з 90% виходом.  $m/z$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> 616.20

Крок 11: Метил 3-[4-{2-[1-бензгідрил-5-хлоро-2-(гідроксиетил)-1H-індол-3-іл]етил}-сульфоніл]фенілпропаноат (Крок 10, 1екв.) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.02M) обробили при 0°C  $\text{MeSO}_2\text{Cl}$  (2.0екв.) і  $\text{Et}_3\text{N}$  (2.5екв.) і перемішували протягом 1 години. Льодяну баню зняли, і реакційну суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі, після чого її розвели  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , промили  $\text{Na}_2\text{PO}_4$ , сольовим розчином й висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Внаслідок випаровування розчинника отримали мезилат у кількісному виході.  $m/z$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> 695.0

Крок 12: Метил 3-(4-{2-[1-бензгідрил-5-хлоро-2-{2-[(метилсульфоніл)окси]етил}-1H-індол-3-іл]етил}сульфоніл]феніл)пропаноат (Крок 11, 1.0екв.) розчинили в DMF (0.03M) і обробили  $\text{NaN}_3$  (3.0eq). Отриману суміш нагріли до 60°C і перемішували протягом 2 годин, потім охолодили до кімнатної температури, розвели водою, екстагували етилацетатом, промили сольовим розчином й висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Внаслідок випаровування розчинника отримали азид у кількісному виході.  $m/z$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> 641.1

Крок 13: Метил 3-[4-{2-[2-(2-азидоетил)-1-бензгідрил-5-хлоро-1H-індол-3-іл]етил}сульфоніл]фенілпропаноат (Крок 12, 1екв.) розчинили в THF (0.1M), і обробили трифенілфосфіном (1.1екв.). Через 2 дні додали воду, і суміш перемішували упродовж ночі, сконцентрували і очистили флеш-хроматографією, використовуючи 4%  $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$  у якості елюента, внаслідок чого отримали амін з 71% виходом.  $m/z$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> 615.2

Крок 14: Як вказано у Кроці 9, Прикладі 1, етил 3-[4-{2-[2-(2-аміноетил)-1-бензгідрил-5-хлоро-1H-індол-3-іл]етил}сульфоніл]фенілпропаноат (Крок 13, 200мг, 0.32ммоль) вступив в реакцію з (2-трифторметилфеніл)метансульфоніл хлоридом (Приклад 5, Крок 3, 110мг, 0.42ммоль) з утворенням 250мг сульфонаміду, біло-жовтої піни, з 93% виходом. <sup>1</sup>H ЯМР (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.23 (t, J=12Hz, 3H), 2.62-2.71 (m, 2H), 2.76-2.93 (m, 4H), 2.98-3.17 (m, 4H), 3.27-3.38 (m, 2H), 4.11 (q, J=7.2Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.57 (t, J=5.3Hz, 1H), 6.43 (d, J=9.1Hz, 1H), 6.77 (dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.18 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.24-7.35 (m, 10H), 7.41 (d, J=8.6Hz, 3H), 7.49 (t, J=8.3Hz, 1H), 7.60-7.77 (m, 2H), 7.88 (d, J=8.6Hz, 2H).

Крок 15: Використовуючи процедуру, зазначену в Кроці 10 Прикладу 1, естер сульфонаміду (220мг, 0.26ммоль) гідролізували з утворенням

200мг (92%) зазначеного у назві продукту, білої піни. <sup>1</sup>H ЯМР (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  2.65 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.91-3.13 (m, 8H), 3.60 (dd, J=9.7, 5.4Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 6.48 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.83 (dd, J=8.7, 2.1Hz, 1H), 7.05-7.16 (m, 5H), 7.19 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.33-7.47 (m, 6H), 7.53-7.72 (m, 6H), 7.80 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.94 (d, J=8.3Hz, 2H), 12.26 (s, 1H); HRMS: теор. для  $\text{C}_{42}\text{H}_{38}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2+\text{H}^+$ , 823.18847; практ. (ESI-FTMS,  $[\text{M}+\text{H}]^{1+}$ ), 823.1887; чистота ВЕРХ  $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ : 100%,  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ : 100%.

#### Приклад 39

3-(4-{2-[5-хлоро-1-(дифенілметил)-2-{2-[(1-2-трифторметил)феніл]етил}сульфоніл]аміно]етил}-1H-індол-3-іл)етил]сульфоніл]фенілпропанова кислота

Крок 1: Використовуючи процедуру, зазначену в Прикладі 1, Кроці 9, етил 3-[4-{2-[2-(2-аміноетил)-5-хлоро-1-(дифенілметил)-1H-індол-3-іл]етил}сульфоніл]фенілпропаноат (Приклад 38, Крок 14) вступив в реакцію з 1-(2-трифторметилфеніл)-етансульфонілхлоридом (0.13г, 0.46ммоль) з утворенням етилового естеру 3-[4-{2-[1-бензгідрил-5-хлоро-2-{2-[1-(2-трифторметилфеніл)-етансульфоніл]аміно]етил}-1H-індол-3-іл)-етансульфоніл]-феніл]-пропіонової кислоти (0.110г, 40%).

Крок 2: Естер сульфонаміду (0.11г, 0.13ммоль) гідролізували відповідно до Прикладу 1, Кроку 10, внаслідок чого отримали 0.068г (64%) зазначеного у назві продукту, білої твєдої речовини.

<sup>1</sup>H ЯМР (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.67 (d, J=6.8Hz, 3H) 2.57-2.72 (m, 4H) 2.80 (t, J=6.8Hz, 2H) 2.84-2.94 (m, 2H) 3.03 (t, J=6.4Hz, 2H) 3.20-3.31 (m, 2H) 5.82-5.88 (m, 1H) 6.37 (s, 1H) 6.73-6.81 (m, 2H) 6.98 (d, J=4.4Hz, 2H) 7.05 (d, J=5.4Hz, 2H) 7.24-7.49 (m, 11H) 7.63 (d, J=7.8Hz, 1H) 7.80 (d, J=7.8Hz, 1H) 7.88 (d, J=8.6Hz, 2H).

#### Приклад 40

4-{3-[5-хлоро-1-(дифенілметил)-2-(2-[(2-гідроксибензил)сульфоніл]аміно]етил)-1H-індол-3-іл]пропіл} бензойна кислота

Крок 1: Використовуючи процедуру, описану в Прикладі 5, Кроці 1, з 2-бензилоксибензилбромідом (пос. J. Med. Chem. 2006, 49, 31-34, R.V. Somu et al.) (32.2г, 116ммоль) отримали натрієву сіль (2-бензилокси-феніл)-метансульфонові кислоти (30г, 86%), білу тверду речовину. <sup>1</sup>H ЯМР (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  3.82 (s, 2H) 5.09 (s, 2H) 6.81-6.91 (m, 1H) 6.96 (d, J=7.58Hz, 1H) 7.08-7.18 (m, 1H) 7.26-7.34 (m, 1H) 7.34-7.41 (m, 2H) 7.45 (dd, J=1.77Hz, 1H) 7.52 (d, J=7.07Hz, 2H).

Крок 2: Використовуючи процедуру, описану в Прикладі 5, Кроці 2, з натрієвої солі (2-бензилокси-феніл)-метансульфонові кислоти (30г, 99ммоль) отримали (2-бензилокси-феніл)-метансульфонову кислоту (15г), білу тверду речовину, що використовувалася без подальшого очищення. <sup>1</sup>H ЯМР (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  3.81 (s, 2H) 5.08 (s, 2H) 6.80-6.92 (m, 1H) 6.95 (d, J=7.83Hz, 1H) 7.07-7.17 (m, 1H) 7.31 (d, J=6.82Hz, 1H) 7.34-7.42 (m, 2H) 7.45 (dd, 1H) 7.52 (d, J=7.33Hz, 2H).

Крок 3: Використовуючи процедуру, описану в Прикладі 5, Кроці 3, з (2-бензилоксифеніл)-метансульфонові кислоти (7г, 25.15ммоль) отри-

мали (2-бензилокси-феніл)-метансульфоніл хлорид (2.6г, 35%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.06 (s, 2H) 5.15 (s, 2H) 7.00-7.10 (m, 2H) 7.30-7.50 (m, 7H).

Крок 4: Як вказано в Кроці 9 Прикладу 1, метил 4-{3-[2-(2-аміноетил)-1-бензгидрил-5-хлоро-1H-індол-3-іл]пропіл}бензоат (Приклад 7, Крок 6, 3.92г, 7.3ммоль) вступив в реакцію з (2-бензилокси-феніл)-метансульфоніл хлоридом (2.6г, 8.76ммоль) з утворенням 4.1г метил 4-{3-[2-[[2-(бензилокси)бензил]сульфоніл]аміно)етил]-5-хлоро-1-(дифенілметил)-1H-індол-3-іл]пропіл}бензоату, білої піни, з 59% виходом.  $^1\text{H}$  ЯМР (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.80-1.99 (m, 2H) 2.49-2.78 (m, 6H) 2.85 (t, J=8.84Hz, 2H) 3.89 (s, 3H) 3.96-4.05 (m, 1H) 4.26 (s, 2H) 4.90 (s, 2H) 6.45 (d, J=8.84Hz, 1H) 6.73-6.82 (m, 2H) 6.83-6.93 (m, 2H) 6.94-7.08 (m, 4H) 7.16-7.34 (m, 15 H) 7.39 (d, J=2.02Hz, 1H) 7.85-7.98 (m, 2H).

Крок 5: Метил 4-{3-[2-[[2-(бензилокси)бензил]сульфоніл]аміно)етил]-5-хлоро-1-(дифенілметил)-1H-індол-3-іл]пропіл}бензоат (5.1г, 6.4ммоль) вступив в реакцію з воднем у присутності палладію на вуглецї (0.5г) з утворенням суміші метил 4-{3-[5-хлоро-1-(дифенілметил)-2-(2-[[2-(гідроксибензил)сульфоніл]аміно)етил]-1H-індол-3-іл]пропіл}бензоату і метил 4-{3-[1-(дифенілметил)-2-(2-[[2-(гідроксибензил)сульфоніл]аміно)етил]-1H-індол-3-іл]пропіл}бензоату (3:1) у вигляді білої піни з 74% виходом в цілому.

Крок 6: Використовуючи процедуру, зазначену в Кроці 10, суміш естерів сульфонамїду (3.35г) гідролізували і очистили препаративною ВЕРХ з отриманням 1.18г (36%) зазначеного у назві продукту, білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.89-2.01 (m, 2H) 2.64-2.96 (m, 8 H) 4.16 (s, 2H) 4.17-4.25 (m, 1H) 6.50 (d, J=8.84Hz, 1H) 6.74-6.89 (m, 4H) 6.95 (dd, J=1.64Hz, 1H) 7.01-7.13 (m, 4H) 7.11-7.23 (m, 1H) 7.23-7.38 (m, 8H) 7.41 (d, J=2.02Hz, 1H) 7.90-8.04 (m, 2H); HRMS: теор. для  $\text{C}_{40}\text{H}_{37}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}+\text{H}^+$ , 693.21845; практ. (ESI-FTMS,  $[\text{M}+\text{H}]^{1+}$ ), 693.21709; чистота ВЕРХ ( $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$ ): 7.24хв., 100.0%. Чистота ВЕРХ ( $\text{Me}-\text{OH}-\text{H}_2\text{O}$ ): 8.12хв., 100.0%.

#### Приклад 41

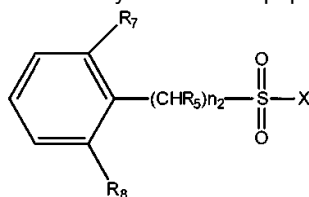
4-{3-[5-хлоро-1-(дифенілметил)-2-(2-[[2-(хінолін-5-ілбензил)сульфоніл]аміно)етил]-1H-індол-3-іл]пропіл}бензойна кислота

Крок 1. Бромід із Прикладу 24, Кроку 1 вступив в реакцію з 5-хінолінбороною кислотою відповідно до процедури, зазначеної в Прикладі 29, Кроці 1, з утворенням продукту Suzuki.

Крок 2. Як описано в Прикладі 1, Кроці 10, естер гідролізували, і продукт очистили препаративною ВЕРХ, внаслідок чого отримали зазначену у назві сполуку, білу тверду речовину.  $^1\text{H}$  ЯМР (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.77-1.91 (m, 2H), 2.35-2.70 (m, 6H), 2.76 (t, J=7.2Hz, 2H), 3.65 (d, J=13.9Hz, 1H), 3.89 (d, J=13.9Hz, 1H), 4.00 (t, J=5.3Hz, 1H), 6.39 (d, J=9.1Hz, 1H), 6.63-6.79 (m, 2H), 6.86-7.04 (m, 4H), 7.08-7.24 (m, 10 H), 7.24-7.40 (m, 4H), 7.43-7.51 (m, 1H), 7.55 (dd, J=8.6, 7.1Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.84-7.94 (m, 2H), 8.05 (d, J=8.6Hz, 1H), 8.83 (dd, J=4.3, 1.8Hz, 1H).

HRMS: теор. для  $\text{C}_{49}\text{H}_{42}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}+\text{H}^+$ , 804.26573; практ. ESI-FTMS,  $[\text{M}+\text{H}]^{1+}$ , 804.2663.

Альтернативний спосіб для отримання проміжних сполук загальної формули:



де X-галоген, бажано хлор, описаний в патентній заявці США сер. №11/064,241, поданої 23 лютого 2005 року, що включена авторами шляхом посилання у повному обсязі. Стисло, спосіб включає утворення сульфенової кислоти до перетворення в сульфонілгалід, відповідно до загальної схеми, що наведена нижче:



де L-група, що відходить; Ar представляє собою залишок 2,6-дизаміщеного фенїлу; R представляє собою  $(\text{CH}_2)_5$  залишок, а M представляє собою іон металу групи I або групи II. Відповідно до схеми, сульфенові кислоти Формули IV можуть бути перетворені у сульфонілгаліди реакцією з галогенуючим реагентом (тобто, реагентом, що може перетворити не галогенний замісник, такий як, наприклад, H або OH, на галогенний замісник; тобто, перетворити залишок сульфенової кислоти у залишок сульфонілгалїду), наприклад,  $\text{SOCl}_2$ ,  $\text{POCl}_3$ ,  $\text{CCl}_4$ /трифенїлфосфїн, оксалїлхлорид або оксалїлбромїд, бажано оксалїлхлорид. Галогенуючий агент переважно використовується у надлишку, особливо за наявності залишкового розчиннику у вихідному матеріалі, розчинниках чи в них обох. У разі застосування у якості галогенуючого агента оксалїлхлориду, він може використовуватися в діапазоні від приблизно 1 до приблизно 6 еквівалентів; від приблизно 2 до приблизно 4 еквівалентів або від приблизно 3 до приблизно 3.5 еквівалентів по відношенню до кількості реактиву сульфенової кислоти (сполуки Формули IV). Спеціалїст, квалїфікований в даній галузі визнає, що кількість використовуваного галогенуючого агента буде залежати, серед іншого, від кількості води у вихідному матеріалі або розчиннику й природи та реакційної здатності вихідного матеріалу й розчинників.

Підходящі розчинники для реакції галогенування (крок 3 з наведеної вище схеми) включають будь-який органічний розчинник, що може принаймні частково розчиняти сполуку Формули IV. До оптимальних розчинників належать неполярні або слабо полярні розчинники, включаючи ацетонїт-

рил, ароматичні вуглеводні, такі як бензол й толуол, і галогеновані розчинники, такі як метилхлорид й 1,2-дихлоретан. До більш оптимальних розчинників належать ефіри. Підходящі ефіри включають тетрагідрофуран, діоксан, диетиловий ефір, дибутиловий ефір, диізопропіловий ефір або їх суміші й т.п.. До більш оптимального ефіру належить тетрагідрофуран.

Реакція галогенування може бути виконана при будь-якій підходящій температурі, наприклад приблизно від  $-40^{\circ}\text{C}$  до кімнатної температури, бажано приблизно нижче  $-10^{\circ}\text{C}$ .

Крок утворення сульфонілгаліду (крок 3 з наведеної вище схеми) може також бути виконаний у присутності каталізатора переносу ацилу, такого як третинний амід (наприклад, диметилформамід). Каталізатор переносу ацилу може забезпечуватися у кількості, достатній для прискорення швидкості реакції. Каталізатор переносу ацилу присутній у кількості, меншій ніж приблизно один еквівалент по відношенню до кількості реактиву сульфенової кислоти, бажано в кількості від приблизно 0.01 до приблизно 0.5 еквівалентів; у навіть ще кращому випадку, від приблизно 0.1 до приблизно 0.2 еквівалентів, по відношенню до кількості реактиву сульфенової кислоти. Сполуки Формули I можуть бути виділені із реакційної суміші шляхом осадження і фільтрації. Може використовуватися будь-який із численних відомих методів для індукування осадження. У деяких оптимальних варіантах втілення, антирозчинник, такий як вода або водовмісний розчинник, може додаватися до реакційної суміші, щоб викликати осадження. Використання води у якості антирозчинника може зменшити швидкість розкладання продукту сульфонілгаліду по відношенню до швидкості розкладання, що спостерігається у разі застосування органічного розчинника, такого як гептан, що призводить до покращення виходу. Осадження може бути полегшене шляхом зниження температури реакційної суміші до, наприклад, приблизно нижче  $-20^{\circ}\text{C}$ .

Як показано у наведеній вище схемі, сульфонові кислоти Формули IV можна отримати внаслідок реакції солей сульфенової кислоти (сульфонатних солей) Формули III з протоновмісною кислотою. Підходящі протоновмісні кислоти є достатньо сильними, щоб мати здатність до перетворення сульфонатної солі у відповідну кислоту відповідно до процесів винаходу. Наприклад, протоновмісна кислота може представляти собою сильну неорганічну кислоту, таку як  $\text{HCl}$ ,  $\text{HBr}$ ,  $\text{H}_3\text{PO}_4$ ,  $\text{HNO}_3$ ,  $\text{HCl}_4$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , і т.п.. Альтернативно, протоновмісна кислота може представляти собою органічну кислоту, таку як мурашина, метансульфонова кислота, п-толуолсульфонова кислота, бензолсульфонова кислота, трифтороцтова кислота й інші сильні органічні кислоти. Протоновмісна кислота може бути присутня у газоподібному стані. Бажано, щоб неорганічна кислота представляла собою  $\text{HCl}$ , більш бажано-газоподібну  $\text{HCl}$ , яка додається до розчинника реакції, що містить сульфонатну сіль. Протоновмісна кислота оптимально забезпечується у надлишкових молярних

еквівалентах по відношенню до солі сульфенової кислоти Формули III.

Утворення сполуки сульфенової кислоти Формули IV може бути виконане в будь-якому підходящому розчиннику. Наприклад, підходять органічні розчинники, у яких сполука Формули III є принаймні частково розчинною. Розчинник може бути обраний таким чином, що він погано розчиняє солі галіди металів, такі як  $\text{NaCl}$  або  $\text{KCl}$ , у такий спосіб термодинамічно запускаючи реакцію осадженням солі галіду металу. Розчинник може містити спирт, такий як метанол, етанол, ізопропіловий спирт, і т.п., або їх суміші, бажано метанол. Розчинник може також містити воду. Кваліфікований спеціаліст зможе легко визначити температуру реакції. Наприклад, реакція може проводитися при температурі, яка нижча кімнатної температури, типу від приблизно  $-20^{\circ}\text{C}$  до приблизно  $10^{\circ}\text{C}$ , бажано при приблизно 0 або нижче приблизно  $10^{\circ}\text{C}$ .

Сульфенова кислота, сполука Формули IV може бути виділена відповідно до звичайних методів, таких як осадження продукту із реакційної суміші.

Сіль сульфенової кислоти (сульфонатна сіль), сполука Формули III може бути отримана внаслідок реакції сполуки Формули II:  $\text{Ar-R-L}$  (де  $\text{Ar}$ ,  $\text{R}$  й  $\text{L}$  визначені вище) із сіллю, сульфідом металу Групи I або II, довільно у присутності каталізатора переносу фази, як показано в кроці 1 наведеної вище схеми. Підходить будь-яка сіль, сульфід металу Групи I або II, наприклад,  $\text{Li}_2\text{SO}_3$ ,  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{SO}_3$ ,  $\text{MgSO}_3$ ,  $\text{CaSO}_3$ , і т.п.. Солі, сульфід металу Групи I або II можуть бути присутніми у молярному надлишку, наприклад, від приблизно 2екв., до приблизно 1екв., по відношенню до кількості сполуки Формули II. Підходящі солі металів включають  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{SO}_3$  й  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ .

Утворення сполук сульфонатних солей Формули III може бути виконане в присутності каталізатора переносу фази, наприклад, галіду четвертинного амонію, такого як йодид тетрабутиламонію. Каталізатор переносу фази може бути присутній в кількості, що підходить для прискорення швидкості реакції, наприклад у кількості, приблизно від 0.1 до 2% або ще краще-від 0.5 до 1% за масою.

Може використовуватися любий підходящий розчинник, такий як розчинник, що може принаймні частково розчинити солі, сульфід металів Групи I або II, такий як вода, у кількості приблизно від 50%, у кращому випадку-приблизно 75%, у навіть кращому випадку-більше ніж приблизно 90%, в ще більш кращому випадку-більше ніж приблизно 95%, і у найкращому випадку-більше ніж приблизно 99% вода. Реакція може також проводитися при будь-якій підходящій температурі, бажано підвищеній температурі, наприклад приблизно  $100^{\circ}\text{C}$ .

Виділення сполуки Формули III із реакційної суміші може проводитися будь-яким звичайним методом, таким як осадження із реакційної суміші шляхом, наприклад, обробки реакційної суміші водорозчинною неорганічною сіллю, такою як  $\text{NaCl}$  або  $\text{KCl}$ , більш бажано  $\text{NaCl}$ . Виділення сполуки Формули III може бути додатково полегшене шляхом додавання до реакційної суміші органічного розчинника, що практично не змішується з водою,

такого як етилацетат, ефіри (наприклад етиловий ефір й т.п.), алкани (наприклад, гексани, петролейний ефір, і т.д.), ароматичні розчинники (наприклад, бензол, толуол, ксилол, і т.д.), і т.п., найбільша перевага надається етилацетату. Реакційна суміш може також бути охолоджена (наприклад, нижче ніж приблизно 10°C), щоб допомогти індукувати осадження.

#### Процедури біологічних випробувань

##### Кількісне випробування Міцелли GLU

Випробування проводили в 96-лунковому форматі, використовуючи флуоресцентний планшетний рід ер з 355нм фільтром збудження й 460нм фільтром емісії (Lab Systems Fluoroscanner II, Хельсінкі, Фінляндія). Буфер випробування містив 940мкМ Тритону X-100, 50мМ Hepes pH7.4, 0.3мМ EDTA, 1мМ CaCl<sub>2</sub> й 300мМ KCl. В день експерименту додали DTPC (1,2-О-тетрадецил-зп-гліцеро-3-фосфохолін, Avanti) у кінцевій концентрації, яка становила 120мкМ, й безпосередньо перед кожним випробуванням додавали GLU (7-гідроксикумариніл-у-ліноленат, Biomol Research Lab, Inc) у кінцевій концентрації, яка становила 90мкМ.

Сполуки (10 мкл) розчинили у DMSO і помістили у дублікатні лунки чорного 96 -лункового планшету. Лунки, що відповідали позитивним і негативним контролям, містили DMSO без інгібіторів. Якраз перед експериментом, до всіх лунок у планшеті для випробування додали 200 мкл буфера для випробування, що містив 90мкМ GLU і 120мкМ DTPC. Буфер для випробування (50мкл) додали до негативного контролю, а 50 мкл розчину cPLA<sub>2α</sub> (5мг/мл у буфері для випробування) додали до всіх інших лунок, щоб ініціювати реакцію. Кінцева концентрація ферменту становила 1мкг/мл. Вміст кожної лунки обережно перемішували протягом додавання ферменту, і планшет швидко перенесли на флуоресцентний планшетний рідер. Збільшення флуоресценції реєструвалося кожні 4 хвилини упродовж 84хв.. Був визначений кут нахилу отриманої лінії, і інгібування обчислювалося за допомогою наведеного нижче рівняння:

Відсоток інгібування= [1-(кут нахилу з інгібітором - кут нахилу негативного контролю)/(кут нахилу позитивного контролю - кут нахилу негативного контролю)]×100

##### Кількісне випробування цільної крові щурів

Свіжу кров збрали в гепаринізовані пробірки шляхом серцевої пункції самців щурів Sprague-Dawley. Аліквоти крові (0.6мл) інкубували протягом 15 хвилин при 37°C або з 6 мкл розчинника (DMSO), або з 6мкл сполук, що випробовувалися, при різних концентраціях. Це супроводжувалося інкубацією крові протягом 10 хвилин при 37°C з 6мкл інофору кальцію, A23187 (Sigma C-7522), розведеного у DMSO. Кінцева концентрація A23187 становила 5мкМ. DMSO (6мкл) додавали у нестимульовані контролю. Реакції були зупинені шляхом змішування 60мкл холодного EDTA до отримання кінцевої концентрації 20мМ. Кров центрифугували при 6 500 об/хв. протягом 10 хвилин на мікроцентрифузі, щоб одержати плазму. Для осадження білка 70 мкл аліквоту плазми змі-

шали з 400 мкл холодного метанолу. Після інкубації при -80°C протягом 30 хвилин, отримали супернатант шляхом центрифугування при 6 500 об/хв. протягом 10 хвилин, і його оцінювали на TXB<sub>2</sub> відповідно до процедури виробника (Assay Designs, Inc.'s ELISA набір #900-002).

Результати кількісного випробування Міцелли GLU і кількісного випробування цільної крові щурів для сполук винаходу наведені у Таблиці 1 нижче:

Приклад #	Міцелла GLU IC <sub>50</sub> (мкМ)	TXB <sub>2</sub> цільної крові щурів IC <sub>50</sub> (мкМ)
1	0.26	0.14
2	0.19	0.12
3	0.054	0.06
4	0.054	0.02
5	0.026	0.02
6	0.092	0.08
7	0.018	0.03
8	0.024	0.02
9	0.022	0.02
10	0.009	0.02
11	0.28	0.38
12	0.021	0.04
13	0.026	0.03
14	0.03	0.02
15	0.068	0.12
16	0.023	0.05
17	0.01	0.02
18	0.025	0.04
19	0.022	0.03
20	0.014	0.17
21	0.0059	0.03
22	0.021	0.08
23	0.105	0.04
24	0.008	0.03
25	0.013	0.03
26	0.022	0.03
27	0.038	0.03
28	0.03	0.03
29	0.018	0.05
30	0.021	0.06
31	0.016	0.04
32	0.013	0.05
33	0.022	0.02
34	0.016	0.03
35	0.027	0.05
36	0.031	0.07
37	0.025	0.03
38	0.007	0.01
39	0.068	0.02
40	0.072	0.06
41	0.022	---

##### Ефект інгібітору cPLA<sub>2</sub> на моделях тромбозу

Ефект введення інгібіторів cPLA<sub>2</sub> на моделях для тромбозу визначався відповідно до наступних процедур.

Дослідження з Аналізатором функції тромбоцитів (PFA-100®)

Агрегація людських тромбоцитів вивчалася з використанням аналізатора функції тромбоцитів (PFA-100®). Людська кров була зібрана у добро-



вольців, яким заборонили приймати будь-які засоби, інгібуючі тромбоцити, упродовж попередніх двох тижнів. Кров була зібрана в пробірки Vacutainer з 3.2% цитратом натрію (Becton Dickinson). Пробірки перевернули 5 разів, і кров перенесли у 15-мл поліпропіленові конічні пробірки. 5 мкл відповідного інгібітору, розчиненого в 100% DMSO, (4-(3-{5-хлоро-1-(дифенілметил)-2-[2-({[2-фторо-6-(трифторметил)бензил]сульфоніл}аміно)етил]-1Н-індол-3-іл}пропіл)бензойної кислоти, Приклад 14; 4-(3-{5-хлоро-1-(дифенілметил)-2-[2-({[2-(трифторметокси)бензил]сульфоніл}аміно)етил]-1Н-індол-3-іл}пропіл)бензойної кислоти, Приклад 25; 4-{3-[1-бензгідрил-5-хлоро-2-(2-{{(3,4-дихлоробензил)сульфоніл}аміно)етил]-1Н-індол-3-іл}пропіл)бензойної кислоти, Сполуки С) додали до 1мл аліквоти цільної людської крові, для отримання відповідної концентрації інгібітору й кінцевої концентрації DMSO 0.5%. Пробірки перевернули 10 разів для змішування, і залишили при кімнатній температурі на 10 хвилин до випробування в PFA-100. Стосовно PFA-100 з використанням картриджів Коллагену/Адреналіну дотримувалися протоколу виробника (виключно 0.5% DMSO у цільній крові дав часи осідання, що становили 125+/-13.9 секунд). Максимальний час осідання-300 секунд, як встановлено виробником.

Результати показані на Фіг.1. Сполуку С або сполуку з Прикладу 14, або Прикладу 25 залишили інкубуватися із цільною людською кров'ю до випробування з навантаженням в PFA-100. Всі сполуки виявилися ефективними у випробуванні функції тромбоцитів. При концентрації 1.25мг/мл, Сполука С, і сполука з Прикладу 14 призводила до збільшеного часу осідання, у той час як сполука з Прикладу 25 була ефективна при таких низьких концентраціях, як 0.3мг/мл. Ці дані показують, що ці три сполуки інгібують агрегацію тромбоцитів у людській крові, *in vitro*.

FeCl<sub>3</sub>-індукована модель артеріального тромбозу

За дві години до індукції судинного ураження, щурі Sprague Dawley (з масою тіла 80-100 грамів) отримали 4-(3-{5-хлоро-1-(дифенілметил)-2-[2-({[2-фторо-6-(трифторметил)бензил]сульфоніл}аміно)етил]-1Н-індол-3-іл}пропіл) бензойну кислоту (Приклад 14) або 4-(3-{5-хлоро-1-(дифенілметил)-2-[2-({[2-(трифторметокси)бензил]сульфоніл}аміно)етил]-1Н-індол-3-іл}пропіл) бензойну кислоту (Приклад 25) у дозі 25мг/кг шляхом перорального зрошування. Загальний об'єм зрошування становив 0.5мл. Контрольна група тварин отримувала тільки розчинник. За п'ятнадцять хвилин до судинного ураження тварин знеболити шляхом внутрішньом'язової ін'єкції суміші кетаміну/ксилазіну. Після анестезії розікли ліву каротидну артерію й підготували її до подальших визначень. Для індукції протромбічного ураження, круглу частину фільтрувального паперу (2мм у діаметрі), помістили у 10% розчин FeCl<sub>3</sub> і нанесли на стінку відкритої судини. Через 5 хвилин фільтрувальний папір зняли, і для визначення кровотоку навколо каротидної артерії

закріпили зонд 1PRB perivascular Doppler flow (Transonic Systems Inc). Кровоток реєстрували протягом 30 хвилин в цілому, використовуючи прилад для визначення кровотоку Transonic Flow Meter (model TS420, Transonic Systems Inc.), і програмне забезпечення для одержання й нагромадження даних Windaq.

Результати, показані на Фіг.2, свідчать, що обидві сполуки ефективні на моделі індукованого хлоридом заліза тромбозу щурів при пероральному застосуванні в дозі 25мг/кг.

Рівні Тромбоксану В<sub>2</sub> у щурів з FeCl<sub>3</sub>-індукованим тромбозом

У щурів, які отримували розчинник, сполуку із Прикладу 14 або сполуку із Прикладу 25 збирали кров і дотримувалися вказаного вище протоколу щодо ураження хлоридом заліза. Із порожнистої вени взяли кров, і залишили на 1 годину при 37 градусах Цельсія для згортання крові. Після цього відділили сироватку, і за допомогою ELISA були визначені сироваткові рівні тромбоксану В<sub>2</sub>.

Результати показані на Фіг.3. Ці дані свідчать, що обидві сполуки забезпечили зниження сироваткових рівнів тромбоксану В<sub>2</sub>.

Ефект інгібіторів cPLA<sub>2</sub> на тваринній моделі розсіяного склерозу.

Ефект введення інгібіторів cPLA<sub>2</sub> на тваринній моделі розсіяного склерозу був визначений відповідно до наступної процедури.

Шість груп мишей В6 імунізували за допомогою MOG/CFA та їм ввели токсин коклюша, щоб викликати експериментальний аутоімунний енцефаломієліт (EAE), тваринну модель розсіяного склерозу. Три групи мишей отримували розчинник, 4-(3-[1-бензгідрил-5-хлоро-2-(2-{{(2,6-диметилбензил)сульфоніл}аміно)етил]-1Н-індол-3-іл}пропіл)бензойну кислоту (Сполуку А), або 4-{2-[1-бензгідрил-5-хлоро-2-(2-{{(3,4-дихлоробензил)сульфоніл}аміно)етил]-1Н-індол-3-іл}етокси)бензойну кислоту (Сполуку В), починаючи з дня імунізації (перорально, 100мг/кг, двічі/добу). Інші три групи отримували розчинник, Сполуку А або Сполуку В, починаючи з дня початку EAE (день 15) (перорально, 100мг/кг, двічі/добу). У цей день, у більш ніж 20% тварин відзначалися перші клінічні ознаки EAE й лікування почалося у всіх тварин у цих групах. Результати показані у Таблиці нижче, де середній клінічний бал є середнім клінічної оцінки кожної тварини протягом того конкретного дня. Тварини оцінювалися у такий спосіб:

0 - жодних клінічних ознак EAE (відсутність паралічу)

1 - параліч хвоста

2 - параліч хвоста й частковий параліч задніх кінцівок

3 - параліч хвоста й повний параліч задніх кінцівок

4 - параліч хвоста, повний параліч задніх кінцівок й частковий параліч передніх кінцівок

5 - умираюча тварина (всі чотири кінцівки паралізовані, відсутність реакції, ці миші були негайно піддані евтаназії).

Дні після імун.	Контроль розчинником, День 1	Сполука А, День 1	Сполука В, День 1	Контроль розчинником, Початок	Сполука А, Початок	Сполука В, Початок
11	0	0	0	0	0	0
12	0	0	0	0	0	0
13	0	0	0	0	0	0
14	0	0	0	0	0	0
15	0.23	0	0	0.37	0.33	0.10
16	0.50	0	0	0.97	0.60	0.45
17	0.63	0	0.06	1.30	0.80	0.80
18	0.93	0	0.06	1.63	1.03	1.05
19	1.03	0	0.11	1.63	1.13	1.10
20	1.47	0	0.39	2.23	1.50	1.00
21	1.63	0.06	0.44	2.40	1.57	1.20
22	2.13	0.09	0.50	2.43	1.60	1.10
23	2.53	0.16	0.67	2.47	1.37	1.40
24	2.73	0.19	0.56	2.47	1.43	1.35
25	2.67	0.25	0.56	2.30	1.23	1.25
26	2.73	0.28	0.56	2.17	0.87	1.40
27	2.63	0.38	0.72	2.17	0.87	1.55

Крім того, сполуки з Прикладів 14 й 25 також виявилися ефективними на мишачій моделі розсіяного склерозу експериментального аутоімунного енцефаломієліту (ЕАЕ). Як показано за даними у Таблиці нижче, ці сполуки призводили до затримки початку хвороби й зменшення ступеня тяжкості хвороби при пероральному введенні у таких низьких дозах як 2.5мг/кг.

Дні Після Імунізації	Контроль розчинником	Приклад 14 2.5мг/кг День 1	Приклад 25 2.5мг/кг День 1
11	0	0	0
12	0.08	0	0
13	0.50	0	0
14	1.13	0	0.14
15	1.48	0.14	0.20
16	2.00	0.32	0.55
17	2.00	0.50	0.55
18	2.19	0.55	0.55
19	3.31	1.32	0.84
20	3.48	1.41	1.27
21	3.60	1.77	1.68
22	3.60	1.89	1.89
23	3.58	2.00	1.93
24	3.60	2.05	2.00
25	3.71	1.90	1.98
26	3.71	1.89	1.95
27	3.71	1.89	1.93

Ці результати показують, що лікування мишей інгібіторами cPLA<sub>2</sub> з Прикладів 14, 25, Сполукою А і Сполукою В може запобігати ЕАЕ при застосуванні, починаючи з часу імунізації, й зменшити клінічні симптоми ЕАЕ у мишей, у яких вже розвинувся ЕАЕ або майже розвинулися клінічні ознаки хвороби.

Ефект інгібітора cPLA<sub>2</sub> при атеросклерозі

Ефект введення інгібітора cPLA<sub>2</sub> на модель атеросклерозу «knockout»- миші з виключеним геном аполіпопротеїну Е (АроЕ) був визначений відповідно до наступної процедури.

Модель миші КО АроЕ

«Knockout»-миша з виключеним геном аполіпопротеїну Е (АроЕ) була створена шляхом націлювання на ген у ембріональних стовбурових клітинах для руйнування гена АроЕ. АроЕ-глікопротеїн, що відповідає за захоплення хіломікронів і часток VLDL печінкою, у такий спосіб запобігаючи накопиченню багатих на холестерин залишків у потоці крові. У результаті гомозиготної інактивації гена АроЕ, у мишей КО АроЕ відзначаються високі рівні холестерину, що у свою чергу викликає формування атеросклеротичних бляшок у ділянках вздовж артеріального дерева, специфічно в аортальній пазусі, де переважають високі гемодинамічні порушення, і місцях розгалуження вздовж аорти.

cPLA<sub>2</sub> при атеросклерозі

Цитозольна фосфоліпаза А2 (cPLA<sub>2</sub>) переважно опосередковує вивільнення арахідонової кислоти після активації клітини. Метаболіти арахідонової кислоти, ейкозаноїди, визнані важливими модуляторами запальних процесів. Зменшений біосинтез прозапальних ейкозаноїдів, як показано, інгібує прогресування атеросклеротичних уражень у людей і мишей, у такий спосіб свідчить про потенційну роль cPLA<sub>2</sub> при атеросклерозі (див. Ranke et al., Circulation 1993; 87(6): 1873-1879; Paul et al., Life Sciences 2000; 68(4):457-465; Cyrus et al., Circulation 2002; 106(10): 1282-1287; Pratico et al., PNAS 2001; 98(6): 3358-3363; Burleigh et al., Circulation 2002; 105(15): 1816-1823; Cayatte et al., ATVB 2000; 20(7): 1724-1728; Aiello et al., ATVB 2002; 22(3): 443-449; Subbanagounder et al., Circ. Res. 1999; 85(4): 311-318). Крім того, експресія cPLA<sub>2</sub> була виявлена у людських атеросклеротичних артеріях, але не в нормальних здорових людських артеріях (див. Schafer Elinder et al, ATVB 1997; 17(10):2257-2263).

Ефект інгібітора cPLA<sub>2</sub> на атеросклероз у мишей

Шеститижневі самці мишей КО АроЕ отримували лікування 4-{3-[1-бензгідріл-5-хлоро-2-(2-[(3,4-дихлоробензил)сульфоніл]аміно)етил]-1Н-індол-3-іл}пропіл}бензойною кислотою (Сполукою С). Миші харчувалися нормальною їжею з дода-

ванням Сполуки С в дозі, яка становила 1.3мг/г й 3.3мг/г (що призводило до максимальної експозиції речовини, рівної ~250нг/мл й ~500нг/мл, відповідно) або розчинником протягом 20 тижнів. Сироваткові рівні тромбоксану В2 значно зменшилися через 9 й 20 тижнів лікування при порівнянні з контрольними тваринами, як показано в таблиці нижче:

Сироваткові рівні тромбоксану В2

% Зменшення vs. контроль	Сполука С (1.3мг/г)	Сполука С (3.3 мг/г)
Через 9 тижнів лікування	52.5	61.2
Через 20 тижнів лікування	36.6	49.5

Крім того, навантаження атеросклеротичними бляшками в аортальній пазусі було зменшене на 32.7% (349582±132685 у порівнянні з 519220±100694мкм<sup>2</sup>, р<0.05) і 45.6% (282697±146462 у порівнянні з 519220±100694мкм<sup>2</sup>, р<0.001) у тварин, яким вводили сполуку в дозі, що становила 1.3мг/г й 3.3мг/г, відповідно, у порівнянні з контрольними тваринами. Далі, як показано в таблиці нижче,

	Стадія 1	Стадія 2	Стадія 3	Стадія 4	Стадія 5
Розчинник			11%	56%	33%
Сполука С (1.3мг/г)			33%	56%	11%
Сполука С (3.3мг/г)	9%	18%	37%	27%	9%

Рівні тромбоксану В<sub>2</sub> на Моделі Атеросклерозу Миші КО АпоЕ

Миші КО АпоЕ харчувалися нормальною їжею з додаванням Сполуки С або сполуки з Прикладу 10 у їжу в дозі 3.3мг/г або розчинника протягом двох днів. Кров зібрали через ретроорбітальний синус і залишили для коагуляції при 37°C на одну годину. Після цього відділили сироватку й провели кількісне визначення тромбоксану В<sub>2</sub> за допомогою ELISA. Концентрації тромбоксану (нг/мл) за визначенням становили: розчинник: 76.1±17.3; Сполука С (3.3мг/г): 33.5±11.6; Сполука з Прикладу 10: (3.3мг/г): 1.4±0.7.

В окремому експерименті, миші КО АпоЕ отримували розчинник або сполуку з Прикладу 25 в дозі 10мг/кг шляхом перорального зрошування. Кров зібрали через ретроорбітальний синус і залишили для коагуляції при 37°C на одну годину. Після цього відділили сироватку й провели кількісне визначення тромбоксану В<sub>2</sub> за допомогою ELISA. Концентрації тромбоксану (нг/мл) за визначенням становили: розчинник: 267.9±34.3; Сполука з Прикладу 25: 9.4±5.0.

Ефект інгібітора cPLA<sub>2</sub> на моделях інсульту

Ефект введення інгібітора cPLA<sub>2</sub> на моделях інсульту був визначений відповідно до наступних процедур.

Культури нейронів мозочкових гранул

Нейрони первинних мозочкових гранул були виділені у дитинчат щурів Р5-8. Стисло, мозочки були зібрані й об'єднані в крижаному фосфатному буфері (PBS) без Ca<sup>2+</sup> й Mg<sup>2+</sup>. Тканину тонко розрізали й перенесли у середовища ферментативної дисоціації, що містили 20МО/мл папаїну в збалансованому сольовому розчині Ірла (Worthington

скорочення відсотку області ураження вздовж аорти не було значним (ns), демонструючи роль цього інгібітора cPLA<sub>2</sub> у впливі на хворобу специфічно в областях найвищих гемодинамічних порушень.

Атеросклеротичні ураження вздовж аорти

	Сполука С (1.3мг/г)	Сполука С (3.3мг/г)
% Зменшення vs. контроль	32.4 ns	35.2 ns

Як показано в Таблиці нижче, складність атеросклеротичного ураження була зменшена у тварин, яким вводили сполуку С, у порівнянні з контрольними тваринами, про що свідчить збільшення частоти уражень на ранній стадії і зменшення частоти уражень на пізній стадії в аортальній пазусі. Таблиця показує відсоток тварин в цілому зі Стадією 1 (фіброжирові ураження), Стадією 2 (рання фіброзна бляшка), Стадією 3 (виражена фіброзна бляшка), Стадія 4 (стабільне ускладнене ураження) і Стадією 5 (нестабільне ускладнене ураження) для тварин, яким вводили розчинник, Сполуку С в дозі 1.3мг/г і Сполуку С в дозі 3.3мг/г.

Складність атеросклеротичного ураження

Biochemical, Freehold, NJ) та інкубували протягом 30 хвилин при 37°C. Після ферментативної дисоціації розчин папаїну вилучили, і тканину механічно розтерли за допомогою полірованої вогнем піпетки Пастера в повному середовищі [нейробазальне середовище з додаванням В-27 (Gibco, Grand Island, Нью-Йорк), пеніциліном/стрептомицином, апхидіколіном, глутаматом, хлоридом калію], що містило 2000МО/мл ДНази й 10мг/мл овомукоїдного інгібітора протеази. Одноклітинні суспензії в повних середовищах помістили на попередньо покриті полі-L-орнітином/ламініном 24-лункові планшети (Becton-Dickinson, Бедфорд, МА) при щільності, що становила 5.0×10<sup>5</sup>клітин/лунку. Клітини підтримували протягом двох тижнів до експериментування.

Киснево-глюкозна депривація (OGD) у культивованих нейронах

Культури обробили Сполукою А при різних концентраціях, за 60 хвилин до OGD. Середовища вилучили й замінили знекисненим буфером в анаеробній камері (суміш газів 80% азоту, 10% водню, 10% вуглекислого газу). До культур додали свіжу Сполуку А, Приклад 34 або Приклад 41 і підтримували в анаеробній камері протягом 2 годин. Наприкінці інкубації, було змінено свіже середовище, і додали свіжу Сполуку А. Культури підтримували протягом додаткових 24 годин в інкубаторі при нормоксії. Смерть клітин визначалась шляхом вимірювання вивільнення лактатдегідрогенази в середовищах через 24 години (Roche Biochemicals). У таблиці нижче показані значення для контролю, OGD, різних концентрацій Сполуки А, і МК801, антагоніста рецептора NMDA, що є позитивним контролем.

Нейропротекція інгібіторами cPLA<sub>2</sub> проти OGD

	Контроль	OGD	0.1мкМ	0.3мкМ	1мкМ	3мкМ
Контроль						
Серед.	14	51				
Ст. Відх.	3	5				
Сполука А						
Серед.			38	31	27	20
Ст. Відх.			2	5	4	2
Прикл. 34						
Серед.			35	28	21	18
Ст. Відх.			4	3	3	2
Прикл. 41						
Серед.			40	33	30	24
Ст. Відх.			6	4	5	4

На підставі цих даних можна відзначити, що введення Сполуки А, сполуки з Прикладу 34 або сполуки з Прикладу 41 виявилось ефективним щодо захисту культивованих нейронів від OGD-індукованої смерті клітин. При таких низьких концентраціях як 0.1мкМ, для цих сполук спостерігалось статистично вагоме скорочення відсотка смерті клітин.

Ефект інгібітора cPLA<sub>2</sub> на моделях хвороби Паркінсона

Ефект введення інгібітора cPLA<sub>2</sub> на моделях хвороби Паркінсона був визначений відповідно до наступних процедур.

Культури допамінергічних нейронів

Первинні допамінергічні нейрони були виділені у ембріонів щурів E15 як описано в Pong K., et al., (1997) J. Neurochem. 69 986-994. Стисло, був виділений вентральний мезенцефалон, і тканину об'єднали в крижаному фосфатному буфері (PBS) без Ca<sup>2+</sup> й Mg<sup>2+</sup>. Тканину перенесли у середовища ферментативної дисоціації, що містили 20 МО/мл папаїну в збалансованому сольовому розчині Ірла (Worthington Biochemical, Freehold, NJ) та інкубували протягом 30 хвилин при 37°C. Після ферментативної дисоціації розчин папаїну вилучили, і тканину механічно розтерли за допомогою полірованої вогнем піпетки Пастера в повному

середовищі [нейробазальне середовище з додаванням В-27 (Gibco, Grand Island, Нью-Йорк), пеніциліном/стрептомицином, апхідіколіном, глутаматом], що містило 2000МО/мл ДНази й 10мг/мл овомукоїдного інгібітора протеази. Одноклітинні суспензії в повних середовищах помістили на попередньо покриті полі-L-орнітином/ламініном 24-лункові планшети (Becton-Dickinson, Бедфорд, МА) при щільності, що становила 5.0×10<sup>5</sup>клітин/лунку. Клітини підтримували протягом одного тижня до експериментування.

Дія MPP<sup>+</sup> на допамінергічні нейрони

Культури обробили різними концентраціями Сполуки А, Сполуки В, Сполуки С й GDNF (нейротропного фактору, одержаного з лінії гліальних клітин, позитивний контроль) за години до дії нейротоксину MPP<sup>+</sup>, токсичного метаболіту MPTP. Культури були піддані дії 10мкМ MPP<sup>+</sup> протягом 60 хвилин. Після цього середовища змінили на свіжі, і додали свіжу сполуку. Життєздатність допамінергічних нейронів визначали через 24 години, вимірюючи захоплення <sup>3</sup>H-допаміну як описано в Pong et al., 1997, вище. Результати показані у Таблиці нижче:

Нейропротекція інгібіторами cPLA<sub>2</sub> проти дії MPP<sup>+</sup>

	Контроль	10мкМ MPI	0.3мкМ	1мкМ	3мкМ	10мкМ
Серед.	100	56.6				
Ст. Відх.	8.2	2.2				
Спол. А						
Серед.			76.9	83.4	78.8	81.1
Ст. Відх.			3.4	5.7	3.3	6.4
Спол. В						
Серед.			74	71.6	78.6	83.2
Ст. Відх.			3	2	5.5	5.1
Спол. С						
Серед.			68.6	70.6	75.9	79.6
Ст. Відх.			3.8	3.6	2.6	1.3

На підставі цих даних можна відзначити, що введення цих сполук виявилось ефективним для захисту життєздатності допамінергічних нейронів проти дії MPP<sup>+</sup>.

Ефекти інгібітору cPLA<sub>2</sub> на моделях остеоартриту, ревматоїдного артрити й болю

Фармакологічні дослідження in vivo з використанням сполуки з Прикладу 10 були проведені з

метою продемонструвати ефективність перорального застосування на моделях запалення й периферійного болю, включаючи модель карагенанового набряку лапки (Див. Winter, C.A., et al., *Proc Soc Exp Biol Med* 1962; 111:544-547), модель колаген-індукованого артриту (Див. Trentham, D.E., et al., *J Exp. Med* 146:828-833), та індуковану повним ад'ювантом Фройнда (CFA) модель гіперальгезії (Див. Stein C, et al., *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, 1988; 31:445-451). Інгибування *in vivo* простагландинів і лейкотрієнів також визначалося в CFA-навантажених лапах на моделі гіперальгезії.

Випробування карагенанового набряку лапки

Випробування карагенанового набряку лапки представляє собою гостру модель запалення, що є особливо корисною для *in vivo* оцінки сполук, які впливають на виробництво простагландинів. Зокрема, на цій моделі НСПЗЗ інгібують набряк у характерний спосіб доза-відповідь, і активність НСПЗЗ на цій моделі добре корелює з активністю, що спостерігається у людини (Див. Mukherjee A, et al., *Inflamm Res*. 1996; 45:531-540). Зважаючи на це, сполуку з Прикладу 10 випробовували на моделі карагенанового набряку лапки. У цій моделі, сполуку вводили перорально за 2 години до підпідшовової ін'єкції карагенана, і інгибування набряку лапи визначалося упродовж наступних трьох годин. Набряки лап статистично вагомо зменшилися при таких низьких дозах як 3мг/кг, і було встановлено приблизно ED50 (на підставі максимального інгибування 50%), яка складала 7.5мг/кг.

Ці дані демонструють, що сполука з Прикладу 10 функціонує на класичній моделі запалення *in vivo*, що використовувалася для оцінки ефективності як НСПЗЗ, так і інгібіторів ЦОГ-2.

Ефект сполуки з Прикладу 10 на моделі колаген-індукованого артриту

Сполуку з Прикладу 10 випробовували на мишачій моделі КІА, що має багато імунологічних і патологічних подібностей до людського ревматоїдного артриту (Див. Trentham, D.E., et al., вище). Артрит був індукований у мишей DBA/1Лас внутрішньошкірною ін'єкцією емульсії бичачого колагену типу II, й CFA супроводжувався додатковим навантаженням за допомогою внутрішньошкірної ін'єкції бичачого колагену типу II, емульгованого в неповному ад'юванті Фройнда через 21 день після початкової імунізації. Ефективність сполуки оцінювалася в напівтерапевтичному режимі дозування, що був початий у момент, коли у 10% тварин відзначалися симптоми хвороби. У цей момент тварин рандомізували на групи лікування, й їм вводили сполуку з Прикладу 10 (100мг/кг) *p/o* двічі на добу протягом 28 днів. Групи контролю отримували цефекоксид, тільки розчинник або залишалися без лікування. Всі тварини щодня оцінювалися у сліпий спосіб на наявність візуальних ознак симптомів хвороби.

Середні бали групи, яка отримувала лікування сполукою з Прикладу 10, порівнювали зі значеннями контрольної групи розчинника, використовуючи *t*-тест Стюдента. Протягом лікування, розпочатого в день 10, група, яка отримувала лікування сполукою з Прикладу 10 (100мг/кг двічі на добу)

показала статистично вагоме зменшення балів ступеня тяжкості хвороби у всіх експериментах; і число тварин без симптомів хвороби було найбільшим в групах, які отримували лікування сполукою з Прикладу 10.

Після завершення експериментів, лапи були оброблені для гістології. Два сертифікованих ветеринарних патологи оцінювали зрізи у сліпий спосіб. Кожній лапі присвоювали числовий бал як щодо ступеня тяжкості артриту, так й щодо загального числа уражених суглобів. Миші, які отримували лікування сполукою з Прикладу 10 (100мг/кг двічі на добу), мали найнижчі середні бали щодо ступеня тяжкості для групи й найвищий відсоток неуразених (ступінь 0) лап; миші, які отримували лікування розчинником, і неліковані миші мали найвищі середні бали щодо ступеня тяжкості для групи й найвищий об'єднаний відсоток уражених лап ступеня 3 і ступеня 4. Миші, які отримували лікування сполукою з Прикладу 10 (100мг/кг), мали середній ступінь тяжкості 0.9/2.1 (патолог 1/патолог 2), тоді як у тварин, які отримували лікування розчинником, бал середнього ступеня тяжкості становив 2.1/3.0. Подібні результати відзначалися в додатковому експерименті при 100мг/кг.

Ефект сполуки з Прикладу 10 на щурячих моделях гіперальгезії

Чутливість периферійних сенсорних нейронів може бути збільшена таким чином, що вони відповідають і на шкідливі й на нешкідливі стимули, що призводять до хронічного болю (див. Julius, D. et al., *Nature*. 2001; 413:203; Woolf, C.J., et al., *Science*. 200; 288:1765). Простагландини і лейкотрієни в ділянці запалення й ушкодження тканини частково відповідальні за це потенціювання больової відповіді. Простагландини сприяють фосфорилуванню іонних каналів, збільшуючи збудливість і знижуючи больовий поріг сенсорних нейронів. Аналогічно, лейкотрієн B<sub>4</sub> і споріднені арахідонатні метаболіти 12-LO зв'язуються із іонним каналом капсаїцинового рецептора (або VR1) й активують його на нейронах, які відповідають на високу температуру й низький рН (див. Piomelli D., *TRENDS in Pharmacological Sciences*, January 2001; 22(1):17-29). Ефект сполуки з Прикладу 10 визначали на CFA-індукованій моделі гіперальгезії, і виробництво ліпідного медіатора визначалося на периферійних і центральних ділянках.

Тварини отримували розчинник, сполуку з Прикладу 10, напроксен або цефекоксид, і потім CFA негайно вводили у подушку задньої лапи. Для оцінки гіперальгезії, до лівої задньої лапи приклали тиск з повільною і постійною швидкістю, використовуючи цифровий пристрій для вимірювання сили. Виміри знімали в 0 й 6 годин. Застосування сили припиняли, коли тварина скімлила або опиралася. Параметри знімали до дозування й ін'єкції CFA і повторили через шість годин після ін'єкції CFA. Були проведені два незалежних експерименти, і дані були проаналізовані окремо. Виявилось, що сполука з Прикладу 10, забезпечувала статистично вагоме зменшення болю в порівнянні із контрольною групою розчинника при 25мг/кг.

Лапи були зібрані наприкінці кожного експерименту (6 годин) і у ексудатах були визначені рівні PGE<sub>2</sub>, LTB<sub>4</sub> й TXB<sub>2</sub>. Рівні PGE<sub>2</sub> у лапі значно інгібувалися сполукою з Прикладу 10 (при 25мг/кг) і контрольними напроксомом й цефексоксибом. Рівні TXB<sub>2</sub> також значно інгібувалися цефексоксибом, однак, інгібування сполукою з Прикладу 10 й напроксомом було більшим ніж інгібування цефексоксибом, що свідчить про ЦОГ-1 залежний компонент синтезу. Як очікувалося, рівні LTB<sub>4</sub> значно інгібувалися сполукою з Прикладу 10, але існував доказ переміщення субстрату на 5-ліпоксигеназний шлях, оскільки рівні фактично збільшилися напроксомом й цефексоксибом.

Стисло, сполука з Прикладу 10 була активною у моделях остеоартриту, ревматоїдного артрити й болю. Сполука значно інгібувала набряк у дозі 3мг/кг і була на 50% максимального ефекту при ~7.5мг/кг на моделі карагенанового набряку лапки. Щоденне лікування сполукою з Прикладу 10 (100мг/кг двічі на добу) протягом 28 днів дозволило отримати значне зниження симптомів хвороби на напівтерапевтичній моделі колаген-індукованого артрити, що базується як на клінічній, так і на гістологічній оцінці. Сполука була також ефективною при 25мг/кг на CFA моделі гіперальгезії.

Сполука з Прикладу 10 був також ефективною при інгібуванні виробництва простагландинів і лейкотрієнів з використання моделей *in vivo*. Виробництво ЦОГ-2 залежного PGE<sub>2</sub>, ЦОГ-1 залежного тромбоксану і 5-LO залежного лейкотрієну B<sub>4</sub> інгібувалося в лапах, навантажених CFA.

Ефект сполуки з Прикладу 10 на моделях астми гризунів й овець

Астма визначається як хронічний запальний розлад дихальних шляхів, у якому відіграють роль багато клітин і клітинних елементів. У сприйнятливих осіб це запалення викликає рецидивуючі або постійні епізоди хрипіння, задишки, стиснення у грудях і кашлю, особливо вночі або рано вранці. Ці епізоди звичайно асоціюються із широко розповсюдженою, але варіабельною обструкцією дихальних шляхів, що часто зникає спонтанно або при лікуванні. Запалення також викликає асоційоване збільшення існуючої бронхіальної гіперреактивності до багатьох стимулів. Доклінічні моделі астми забезпечили розуміння основних механізмів патології хвороби й сприяли розробці засобів для лікування астми. Зокрема, моделі алерген-індукованого запалення легень на гризунах корисні для *in vivo* оцінки сполук, які інгібують запалення, пов'язане з алергічною астмою й широко використовувалися для оцінки ефективності глюкокортикоїдів, антагоністів лейкотрієнових рецепторів, інгібіторів 5-LO, та інгібіторів фосфодіестерази 4 (Див. Kumar, R.K. et al, *JPharmacol Exp Ther.* 2003; 307:349-355; Wu, A.Y. et al. *Clin Exp Allergy.* 2003; 33:359-366; Bell, R.L. et al., *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 280:1366-1373; and Henderson, W.R., Jr., et al., *J Exp Med* 1996; 184:1483-1494).

Сполука з Прикладу 10 випробовувалася як на щурячій, так і на мишачій моделях алерген-індукованого запалення легень.

На додаток до моделей алерген-індукованого запалення легень на гризунах, алерген-індуковані зміни у функції легень часто оцінюються на алергійних вівцях. У сенсibilізованих аскаридами овець, яких сенсibilізували через дихальні шляхи антигеном *Ascaris suum*, відзначаються ознаки оборотного звуження дихальних шляхів й AHR. Дослідження, виконані на цій тваринній моделі надають вагомі докази того, що вивільнення метаболітів арахідонової кислоти відіграє важливу роль у розвитку пізніх бронхіальних відповідей на навантаження антигеном (Див. Abraham, W.M., et al, *Respiration.* 1989; 56:48-56). Таким чином, сполука з Прикладу 10 оцінювалася на ефекти на алерген-індуковані зміни у функції легень на овечій моделі астми.

Щуряча модель антиген-індукованого запалення легень

Ефективність сполуки з Прикладу 10 оцінювалася на моделі щурів Brown Norway, у якій сенсibilізованих яєчним альбуміном (OVA) тварин навантажали через дихальні шляхи аерозолем яєчного альбуміну (OVA) у дні 1 й 2. OVA-сенсibilізованих щурів навантажали за допомогою аерозолі у день 1 і день 2. Сполуку з Прикладу 10 вводили в дозі 30мг/кг *p/o* двічі на добу за 1 годину до навантаження й через 10 годин після навантаження упродовж 2-денного періоду навантаження. Дексаметазон вводили в дозі 3мг/кг *i/p* за 1 годину до навантаження в день 1 і день 2. Тварин умертвили в день 3, й бронхоальвеолярні порожнини промили для аналізу клітинного припливу. Пероральне введення двічі на добу в дозі 30мг/кг упродовж 2-денного періоду навантаження статистично вагомо інгібувало приплив еозинофілів в бронхоальвеолярній лаважній рідині (BALF) у 8 з 8 незалежних досліджень. Сполука з Прикладу 10 також статистично вагомо зменшувала загальну кількість запальних клітин у BALF у дозі, що випробовувалася, але не мала ніякого істотного ефекту на приплив лімфоцитів або нейтрофілів на цій моделі.

Ефект сполуки з Прикладу 10 на овечій моделі антиген-індукованої бронхоконстрикції ранньої й пізньої фази й AHR

Алерген-індуковане оборотне звуження дихальних шляхів й AHR-дві характерні ознаки алергічної астми, що можуть бути досліджені *in vivo* на овечій моделі астми. Дослідження, виконані на цій тваринній моделі, надають вагомі докази того, що вивільнення метаболітів арахідонової кислоти відіграє важливу роль у розвитку пізніх бронхіальних відповідей на навантаження антигеном (Див. Abraham, W.M., et al, *Respiration.* 1989; 56:48-56). Вивільнення лейкотрієнів через шлях LO протягом гострої бронхіальної констрикції після інгаляції антигену *Ascaris suum* представляє собою ключовий фактор для ініціювання наступних подій, а саме, відповіді останньої фази й бронхіальної гіперреактивності. Інгібітор 5-LO цилейтон блокує алерген-індуковані пізні відповіді дихальних шляхів, запалення і AHR на цій моделі, тоді як безперервна в/в інфузія селективного антагоніста рецептора LTD<sub>4</sub>, монтелукаста, зменшує астматичні відповіді і ранньої, і пізньої фази (Див. Abraham,

W.M., et al., *Eur J Pharmacol* 1992; 217:119-126; Jones, T.R. et al., *Can J Physiol Pharmacol*. 1995; 73:191-201). Крім того, пероральне введення подвійного інгібітора LTD<sub>4</sub>/TXB<sub>2</sub> може інгібувати відповіді і ранньої, і пізньої фази, а також AHR до карбаколу і гістаміну (Див. Abraham, W.M., et al., *J Pharmacol Exp Ther*. 1988; 247:1004-1011). PAF був також залучений у відповідь пізньої фази на цій моделі, забезпечуючи додаткову підтримку концепції, що більш повна блокада ліпідних медіаторів антагоністом cPLA<sub>2</sub> може забезпечити кращу клінічну ефективність у порівнянні з наявними антилейкотрієнами (Див. Abraham, W.M., et al., *J Appl Physiol*. 1989; 66:2351-2357).

Сполуку з Прикладу 10 вводили в дозі 3мг/кг двічі на добу (п/о) за добу до навантаження, за 2год. до навантаження й 8 годин після навантаження. Визначали середнє збільшення % резистентності дихальних шляхів для 3 індивідуальних овець через 8-годинний період. Спостерігалася повна блокада пізньої астматичної відповіді.

Наступного дня гіперреактивність дихальних шляхів (AHR) оцінювалася у тих самих лікованих вівцях шляхом визначення сукупної концентрації карбаколу, що збільшила специфічну резистентність легень на 400%. Лікування сполукою з Прикладу 10 призвело до повної блокади гіперчутливості дихальних шляхів. У розширеному режимі дозування, сполуку з Прикладу 10 вводили у дозі 3мг/кг п/о двічі на добу протягом 4 днів перед навантаженням, за 2год. до навантаження в п'ятий день й 8 годин після навантаження.

Визначали середнє збільшення % резистентності дихальних шляхів для 5 індивідуальних овець через 8-годинний період, і в цьому більш розширеному режимі дозування, спостерігалася помірне, але статистично вагоме інгібування ранньої астматичної відповіді на додаток до повної блокади відповіді останньої фази й повної блокади AHR до введенного аерозолем карбаколу.

Попередні дані показують, що сполука Прикладу 10 є потужним інгібітором алергеніндукованого запалення легень, бронхоконстрикції й AHR на тваринних моделях астми.

Сполуки винаходу інгібують активність cPLA<sub>2</sub>, що потрібна для доставки субстрату арахідонової кислоти циклооксигенази-1 або 2 й 5-ліпоксигенази, які у свою чергу ініціюють виробництво простагландинів і лейкотрієнів, відповідно. Крім того, активність cPLA<sub>2</sub> має значення для продукування лізофосфоліпіду, що є попередником до PAF. У такий спосіб, ці сполуки є корисними при лікуванні й профілактиці хвороб, у які залучені лейкотрієни, простагландини або PAF. Крім того, при хворобах, у яких відіграє роль більш ніж один із цих агентів, інгібітор cPLA<sub>2</sub> вважається більш ефективним ніж антагоністи рецепторів лейкотрієна, простагландини або PAF і також більш ефективним ніж інгібітори циклооксигенази або 5-ліпоксигенази.

Зважаючи на це, сполуки, фармацевтичні композиції й режими даного винаходу є корисними при лікуванні й профілактиці розладів, які лікуються інгібіторами циклооксигенази-2, циклооксигенази-1 або 5-ліпоксигенази, а також антагоністами рецепторів для PAF, лейкотрієнів або простагландинів.

Хвороби, які можна лікувати сполуками цього винаходу включають, крім інших: легеневі розлади, включаючи такі хвороби, як астма, хронічний бронхіт і споріднені обструктивні захворювання дихальних шляхів; алергії й алергійні реакції, такі як алергійний риніт, контактний дерматит, алергійний кон'юнктивіт, і т.п.; запалення, такі як артрит або запальні хвороби кишечника, шкірні порушення, такі як псоріаз, атопічна екзема, акне, УФ ураження, опіки й дерматити; серцево-судинні розлади, такі як атеросклероз, ангіна, міокардіальна ішемія, гіпертонія, агрегація тромбоцитів, і т.п.; і ниркова недостатність, викликана імунологічним або хімічним чинником. Препарати можуть також бути цитопротекторними, запобігаючи ушкодженню слизової оболонки шлунково-кишкового тракту шкідливими агентами. Сполуки також будуть корисними при лікуванні синдрому розладу зовнішнього дихання дорослих, ендотоксичного шоку й ішемії, індукованої ураженням, включаючи ураження міокарда або головного мозку.

До описаних авторами способів лікування, пригнічення, послаблення або полегшення астми належать способи, які стосуються екзогенної астми (також відомої як алергічна астма або атопічна астма), ендогенної астми (також відомої як неалергічна астма або неатопічна астма) або їх поєднання, що має назву змішаної астми. Способи для тих, хто страждає на екзогенну або алергічну астму або сприйнятливий до неї включають напади, спричинені або пов'язані, наприклад, з алергенами, такими, як пилок, спори, трави або бур'яни, хатні тварини, пил, кліщі та ін. Оскільки алергени та інші подразники з'являються у різні моменти протягом року, ці типи нападів також називають сезонною астмою. До групи екзогенної астми також належать бронхіальна астма та алергічний бронхолегеневий аспергільоз.

До видів ендогенної астми, які можуть лікуватися або послаблятися описаними способами, належать ті, які викликані інфекційними чинниками, такими, як холод або віруси грипу у дорослих і респіраторно-синцитіальний вірус (RSV), риновірус та віруси інфлюєнзи, поширені серед дітей. Також до таких станів належать астма, яка може бути викликана у деяких астматиків фізичним навантаженням та/або холодним повітрям. Описані способи можуть бути застосовані при астмі, пов'язаній з промисловими та професійними чинниками, такими, як дим, озон, токсичні гази, діоксид сірки, закис азоту, випари, включаючи ізоціанати, випари фарб, пластмас, поліуретанів, лаків, і т. ін., деревини, рослинний та інший органічний пил та ін. Ці способи також можуть застосовуватися при нападах астми, пов'язаних з харчовими добавками, консервантами або фармакологічними засобами. Загальні матеріали цих типів представляють собою харчові барвники, такі як тартразин, консерванти, такі як бісульфіти й метабісульфіти, і фармакологічні агенти, такі як аспірин й нестероїдні протизапальні засоби (НСПЗЗ). Також до них належать способи лікування, інгібування або послаблення типів астми, які називають безсимптомною астмою або кашльовим варіантом астми.

Ще один спосіб лікування астми цього винаходу включає введення ссавцеві, який потребує такого лікування, фармацевтично прийнятної кількості сполуки цього винаходу, описаної вище, і фармацевтично ефективної кількості одного або кількох додаткових протиастматичних агентів.

Протиастматичні агенти, що використовуються із цими комбінаціями, включають лікарські засоби для довгострокового контролю, такі як кортикостероїди (глюкокортикоїди), кромолін натрію (динатрієвий кромоглікат-DSCG), недокроміл, метилксантини (типу теофіліна) і модифікатори лейкотрієнів. Корисні модифікатори лейкотрієнів включають антагоністи рецепторів лейкотрієнів, такі як зафірлукаст (ACCOLATE®) і монетлукаст (SINGULAIR®) і інгібітори 5-ліпоксигенази, такі як цилейтон (ZYFLO®). Корисні кортикостероїди включають препарати для інгаляцій, такі як беклометазону дипропіонат, буденозид, флунізолід, флутиказон і триамцинолон, а також їх фармацевтично прийнятні сольові форми. Також корисними є системні кортикостероїди, такі як преднізон, преднізолон й метил преднізолон.

Також корисними є протиастматичні лікарські засоби негайної дії, такі як бетаг-агоністи тривалої дії, короткодійні бетаг-агоністи, антихолінергіки і системні кортикостероїди, β-Адренергічні агенти, які можуть використовуватися, включають адреналін, ізопротеренол, метапротеренол, тербуталін, ізоектарин, альбутерол, бітолтерол й пербутерол. Корисні антихолінергічні агенти включають атропін (і його похідне бромід іпатропію) і глікопіролат. Сполуки цього винаходу можуть також використовуватися для лікування астми у поєднанні з імунотерапіями алергії, які також називаються в даній галузі терапіями гіпосенсибілізації. Ці сполуки можуть вводитися відповідно до дозувань і режимів, відомих у даній галузі.

До додаткових протиастматичних агентів, які можуть використовуватися в комбінаціях даного винаходу, належать пранлукаст, анакінра, зератродаст, олопатадину гідрохлорид, кромоглікату лізетил, раматробан, рецептор інтерлейкіну-4 (Immunex), уродилатин, колфорсину даропат, сальбутамол, LCB-2183, андоласт, циклезонід, буденозид, формотерол, омалізумаб, траніласт, саредутант, CDP-835 (анти-IL-5 Mab), фексофенадину HCl, N-(1-(хлорофеніл)-1-метилетил)-3-(імідазол-1-іл)пропіламіндигідрохлорид (BTS-71-321), ціломіласт, бімозіамоз, кортикотропін-релізінг фактор, кленоліксимаб, тіотропію бромід, 2H-1,2-бензоселеназин, 3,4-дигідро-4,4-диметил (BXT-51072), атрелейтон, (R)-сальбутамол, 8-метоксихінолін-5-(N-(2,5-дихлоропіридин-3-іл))карбоксамід (D-4418), триамцинолону ацетонід, KW-4490 (KF-19514), LAX-300 (LX-109), IDEC-152 (ST-152; антитіло анти-CD23), цитокинові пастки, анандамід, SRL-172, сальметерол+Флутиказон, KCA-757, 2-Піридинкарбонова кислота, 6-(2-(3,4-діетоксифеніл)-4-тіазоліл)-(OPC-6535), PM-56D9, сальбутамол, CT-2820 (інгібітори PDEIV), беклометазон, непадутант, кетотифену фумарат, DHEAS (PB-005), Фармапроекти №5163, №5278 і №5297, сальбутамолу сульфат, EPI-2010 (EpiGenRx), ме-

полізумаб, бензамід, N-(5-(3-((4-хлорофеніл)сульфоніл)пропіл)-2-(1H-тетразол-5-ілметокси)феніл)-3-((4-(1,1-диметилетил)-2-тіазоліл)метокси)-, мононатрієва сіль (YM-158), 2-(4-етоксикарбоніламінобензил)-6-(3,4-діметоксифеніл)-2,3,4,5-тетрагідро-піридазин-3-он Фармапроекти (№5450), Sch-205528, L-826141 (Фармапроекти №5477), Буденозид, дураміцин, натрієва сіль 4,4-біс(4-(хінолін-2-ілметокси)феніл)пентанової кислоти (VML-530), інгібітор IL-9, беклометазону дипропіонат, формотерол, цикло(MePhe-Leu-Aзp-Val-D-Arg-D-Arg) (ZD-7349), сальбутамол, етанамініум, 2-(((2-ацетил-4-((1-оксогексадецил)аміно)феноксигідроксифосфініл)окси)-N,N,N-триметил-, внутрішня сіль (2015 CPR), PD-168787 (CI-1018), інгібітори катепсину S, SB-240683 (анти-IL-4 Mab), BIL-284, APC-2059, буденозид+формотерол, Bay-16-9996 (антагоніст IL-4), беклометазон, GW-328267, антагоністи VLA-4, 4-гідрокси-1-метил-3-октилокси-7-синапіноїламіно-2(1H)-хінолінон (TA-270), CpG-7909 (ProMune), DNK-333A (Фармапроекти №6070), AWD-12-281, LM-1507 (LM-1484), формотерол, MOL-6131, інгібітори катепсину S, CS-615, ібудиласт, 2-(N-(4-(4-Хлорофенілсульфоніламіно)бутил)-N-{3-(2-(4-циклобутилтіазол-2-іл)етил)бензил}сульфамойл}бензойна кислота (S-36527) і 2-(N-(4-(4-Хлорофенілсульфоніламіно)бутил)-N-{3-((4-ізопропілтіазол-2-іл)метилокси)бензил}сульфамойл}бензойна кислота (S-36496).

Описані авторами способи також можуть бути застосовані для лікування або послаблення екзогенної астми, пов'язаної зі шлунково-стравохідним рефлюксом (GERD), який може стимулювати бронхоконстрикцію. GERD, разом з утриманням секретів організму, пригніченням кашлем та впливом алергенів та подразників у спальні, може сприяти астматичним станам і має загальну назву нічної астми. Згідно зі способами лікування, інгібування або послаблення астми, пов'язаної з GERD, фармацевтично ефективна кількість сполук цього винаходу може застосовуватись, як описано авторами, у комбінації з фармацевтично ефективною кількістю агента для лікування GERD. До таких агентів, крім інших, належать інгібітори протонового насоса на зразок таблеток пантопразолу натрію уповільненого вивільнення під торговою назвою PROTONIX.RTM., капсул омепразолу уповільненого вивільнення під торговою назвою PRJLOSEC.RTM., таблеток ребепразолу натрію уповільненого вивільнення під торговою назвою ACIPHEX.RTM. або капсул лансопразолу уповільненого вивільнення під торговою назвою PREVACID.RTM..

Сполуки цього винаходу можуть використовуватися у якості жарознижуючого засобу. Сполуки цього винаходу можуть використовуватися в способах лікуванню болю, особливо болю, пов'язаного із запаленням. Певні способи включають, крім інших, способи для лікування центрально опосередкованого болю, периферично опосередковано-



го болю, скелетно-м'язового болю, попереково-крижового болю, структурного болю або болю, пов'язаного з травмою м'яких тканин, болю, пов'язаного з прогресуючою хворобою, такої як у випадку онкології і дегенеративних розладів, нейропатичного болю, що може включати гострий біль, такого як при гострому ураженні або травмі, перед і постхірургічного, болю при мігрені, зубного болю, і т.д., хронічного болю, такого як нейропатичні болюві стани діабетичної периферійної невротії, постгерпетичної невралгії й фіброміалгії, і запальних станів, таких як остеоартрит або ревматоїдний артрит, ускладнення внаслідок гострого ураження або травми й асоційованого з раком болю.

Сполуки цього винаходу можуть використовуватися для послаблення, пригнічення, полегшення і/або лікування артритичних розладів у ссавця, включаючи, крім інших, ревматоїдний артрит, спондилоартропатії, подагричний артрит, інфекційний артрит, остеоартрит (який включає ерозійний остеоартрит і також відомий як остеоартроз або дегенеративна хвороба суглобів або DJD), системний червоний вовчак й ювенільний артрит. Кожний із цих способів включає введення ссавцеві, який потребує такої дії, фармацевтично ефективної кількості заміщеного індолу цього винаходу, описаного авторами, або його фармацевтично прийнятної солі або ефірної форми.

Крім того, сполуки цього винаходу можуть використовуватися для полегшення, пригнічення, послаблення і/або лікування артритичних станів, пов'язаних зі спондилітом, включаючи анкілозуючий спондиліт, реактивний артрит (синдром Райтера), псоріатичний артрит, артрит, пов'язаний із хронічною запальною хворобою кишечника й пов'язану зі СНІДом серонегативну спондилоартропатію.

Це винахід також забезпечує способи для лікування, послаблення або інгібування ревматичного захворювання й розладів. Ці способи корисні для лікування системного червоного вовчака, системного склерозу й форм склеродерми, поліміозиту, дерматоміозиту, некротизуючого васкуліту й інших васкулопатій, васкуліту гіперчутливості (включаючи пурпуру Геноха-Шенлейна), грануломатозу Вегенера, гігантськоклітинного артериту, слизово-шкірного лімфнодулярного синдрому (хвороби Кавасаки), синдрому Бехсета, криоглобулінемії, ювенільного дерматоміозиту, синдрому Шегрена, комбінованих синдромів (включають змішану хворобу сполучної тканини), ревматичної поліміалгії, вузловатої еритеми, рецидивуючого поліхондриту, тендоніту (теносиновіту), біцепітального тендітиту, бурситу, бурситу ліктя, адгезивного капсуліту плеча (заморожене плече), пальця і хвороби Віппла.

Способи цього винаходу також корисні для лікування, послаблення або інгібування метаболічних й ендокринних хвороб з ревматичними станами, включаючи подагру, псевдоподагру, хондрокальциноз, амілоїдоз, цингу, стани дефіциту специфічних ферментів (включаючи хворобу Фабрі, алкаптонурию, охоноз, синдром Леша-Ніхана і хворобу Гоше), гіперліпопротеїнемії (типів II, Па, IV), синдром Елерса-Данлоса, синдром Ма-

рфана, псевдоксантому еластичну, хворобу Вільсона. Також лікуються за допомогою даних способів ревматичні стани, пов'язані з ендокринними хворобами, такими як цукровий діабет, акромегалія, гіперпаратирозидизм, прогресуючий осифікуючий міозит, синдроми гіперрухливості, множинний вроджений артрогрипоз і хвороби щитовидної залози, такі як тирозит, гіпотиреоз й гіпертиреоз. Ці способи можуть також використовуватися для ревматичних станів, пов'язаних з неоплазмами, такими як первинні неоплазми (синовіоми), метастатичні неоплазми, множинна мієлома, лейкої й лімфоми, пігментований вілонодулярний синовіт, остеохондроматоз й інші. До способів цього винаходу також належить полегшення ревматичних станів, пов'язаних з нейропатичними розладами, включаючи, суглоби Шарко, синдром вібрації рук (також відомий як «вібраційний білий палець» або феномен Рейно), повторні стресові синдроми, рефлексну симпатетичну дистрофію й компресійні невротії, такі як периферичне затискання (включаючи кистьовий тунельний синдром, пронататорний синдром, грудні синдроми виходу й тарсальний тунельний синдром), радикулопатія і спінальний стеноз.

Це винахід додатково пропонує спосіб послаблення, пригнічення, полегшення або лікування артритичних розладів у ссавця, спосіб, що включає введення ссавцеві, який потребує такої дії, фармацевтично ефективної кількості хімічного інгібітору ферментів фосфоліпази, особливо ферментів фосфоліпази A<sub>2</sub>, як визначено авторами, й фармацевтично ефективної кількості протиревматичного засобу.

Комбінації для лікування артритичних розладів можуть включати комерційно доступні протиревматичні засоби, такі як, крім інших, напроксен, що є комерційно доступним у формі таблеток уповільненого вивільнення EC-NAPROSYN.RTM., таблеток NAPROSYN.RTM., ANAPROX.RTM. і ANAPROX.RTM. DS й суспензії від Roche Labs NAPROSYN.RTM., таблетки цефекоксиду під торговою назвою CELEBREX.RTM., рофекоксид під торговою назвою VIOXX.RTM., бетаметазон під торговою назвою CELESTONE.RTM., капсули пеніциламіну під торговою назвою CUPRAMINE.RTM., дозовані таблетки пеніциламіну під торговою назвою DEPEN.RTM., суспензія для ін'єкцій метилпреднізолону ацетату під торговою назвою DEPO-MEDROL, таблетки лефлуноміду під торговою назвою ARAVA.TM., таблетки сульфасалазину уповільненого вивільнення під торговою назвою AZULFIDIINE EN-tabs.RTM., капсули піроксикаму під торговою назвою FELDENE.RTM, таблетки калію диклофенаку під торговою назвою CATAFLAM.RTM, таблетки калію диклофенаку уповільненого вивільнення під торговою назвою VOLTAREN.RTM., таблетки калію диклофенаку прискореного вивільнення під торговою назвою VOLTAREN.RTM.-XR, препарати етанерцепту під торговою назвою ENBREL.RTM, (можна додати інші біопрепарати, що використовуються при РА), та інші комерційно доступні протиревматичні засоби.

Також корисними є капсули циклоспорину під торговою назвою GENGRAF.TM., капсули або пероральний розчин циклоспорину під торговою назвою NEORAL.RTM., таблетки або в/в ін'єкції імурану під торговою назвою IMURAN.RTM., капсули, пероральна суспензія або супозиторії метиндолу під торговою назвою INDOCIN.RTM., пероральний розчин преднізолону натрію фосфату під торговою назвою PEDIAPED.RTM., гідроксихлорохіну сульфат під торговою назвою PLAQUENIL.RTM., сироп преднізолону під торговою назвою PRELONE.RTM., інфліксимаб рекомбінантний для в/в ін'єкцій REMICADE.RTM., і метилпреднізолону натрію сукцинат для ін'єкції SOLU-MEDROL.RTM.

Також корисними у комбінаціях цього винаходу є сполуки й препарати золота, що використовуються в лікуванні артриту й ревматичних станів, такі як ауранофін або MYOCHRSYINE.RTM. ін'єкції золота натрію тіомалату.

Кожний із цих препаратів можна вводити згідно фармацевтично ефективного дозування і режимам, відомим у даній галузі, таких як описані для препаратів у Physicians' Desk Reference, 55 Edition, 2001, виданої Medical Economics Co., Inc., Montvale, N.J.

Сполуки цього винаходу можна також вводити в способах цього винаходу з безпечними й протизапальними засобами, такими як НСПЗ3 й аспірин та інші саліцилати. Приклади корисних засобів включають ібупрофен (MOTRIN.RTM., ADVIL.RTM.), напроксен (NAPROSYN.RTM.), суліндак (CLINORIL.RTM.), диклофенак (VOLTAREN.RTM.), піроксикам (FELDENE.RTM.), кетопрофен (ORUDIS.RTM.), дифлунизал (DOLOBID.RTM.), набуметон (RELAFEN.RTM.), етодолак (LODINE.RTM.), оксaproзин (DAYPRO.RTM.), метиндол (INDOCIN.RTM.), мелоксикам (MOBICOX.RTM.), вальдекоксиб й еторококсиб. Аспірин є протизапальним засобом при застосуванні у високих дозах, у іншому випадку він тільки безпечно діє на зразок ацетамінофену (TYLENOL.RTM.).

Підходящі інгібітори циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) - для використання за допомогою способів цього винаходу включають, крім інших, 2-(4-етокси-феніл)-3-(4-метансульфоніл-феніл)-піразоло[1,5-b]піридазин, CDC-501, цедекоксиб, ЦОГ 189, 4-(2-оксо-3-феніл-2,3-дигідрооксазол-4-іл) бензолсульфонамід, CS-179, CS-502, D-1367, дарбуфелон, DFP, DRF-4367, флосулід, JTE-522 (4-(4-циклогексил-2-метил-5-оксазоліл)-2-фторобензолсульфонамід), L-745337, L-768277, L-776967, L-783003, L-791456, L-804600, мелоксикам, MK663 (еторикоксиб), німесулід, NS-398, парекоксиб, 1-метилсульфоніл-4-(1,1-диметил-4-(4-фторофеніл)циклопента-2,4-дієн-3-іл) бензол, 4-(1,5-дигідро-6-фторо-7-метокси-3-(трифторметил)-(2)-бензотіопірано (4,3-с)піразол-1-іл)бензолсульфонамід, 4,4-диметил-2-феніл-3-(4-метилсульфоніл)фенілциклобутенон, 4-аміно-N-(4-(2-фторо-5-трифторметил)-тіазол-2-іл)-бензолсульфонамід, 1-(7-трет-бутил-2,3-дигідро-3,3-диметил-5-бензо-фураніл)-4-циклопропілбутан-1-он, Фармапроекти №6089 (Kotobuki Pharmaceutical), RS-1 13472,

RWJ=63556, S-2474, S-33516, SC-299, SC-5755, вальдекоксиб, UR-8877, UR-8813, UR-8880. Додатково підходящі інгібітори ЦОГ-2 для використання відповідно до винаходу включають парекоксиб, MK663, 4-(4-циклогексил-2-метил-5-оксазоліл)-2-фторобензолсульфонамід (JTE-522), німесулід, флосулід, DFP й 2-(4-етокси-феніл)-3-(4-метансульфоніл-феніл)-піразоло[1,5-b]піридазин, та їх фізіологічно прийнятні солі, естери або сольвати.

Такі сполуки також корисні при лікуванні менструальних судом, дострокових пологів, тендоніту, бурситу, алергійного неврити, цитомегаловірусної інфекції, апоптозу, включаючи ВІЛ-індукований апоптоз, люмбаго, хвороби печінки, включаючи гепатит.

Способи також корисні при лікуванні шлунковокишкових станів, таких як запальна хвороба кишечника, хвороба Крона, гастрит, синдром подразненого кишечника й виразковий коліт й для профілактики при лікуванні раку, такого як колоректальний рак. Сполуки й композиції даного винаходу також корисні для профілактики або лікування доброякісних і злоякісних пухлин/неоплазій, включаючи ракові утворення, такі як колоректальний рак, рак головного мозку, рак кістки, епітеліальноклітинна неоплазія (епітеліальна карцинома), такі як базальноклітинна карцинома, аденокарцинома, шлунковокишковий рак, включаючи рак губи, рак ротової порожнини, рак стравоходу, рак тонкого кишечника й рак шлунку, рак товстої кишки, рак печінки, рак сечового міхура, рак підшлункової залози, рак яєчника, рак шийки матки, рак легені, рак молочної залози і ракові утворення шкіри, такі як плоскоклітинний й базальноклітинний рак, рак простати, нирковоклітинна карцинома та інші відомі види раку, які уражають епітеліальні клітини у всьому організмі. Неоплазії, для лікування яких композиції винаходу вважаються особливо корисними, включають шлунковокишковий рак, стравохід Барретта, рак печінки, рак сечового міхура, рак підшлункової залози, рак яєчника, рак простати, рак шийки матки, рак легені, рак молочної залози і рак шкіри, такий як плоскоклітинний й базальноклітинний рак. Сполуки й способи цього винаходу можуть також використовуватися для лікування фіброзу, що має місце внаслідок променевої терапії. Такі сполуки можуть використовуватися для лікування суб'єктів з аденоматозними поліпами, включаючи спадковий аденоматозний поліпоз (FAP). Додатково, такі сполуки можуть використовуватися для профілактики утворення поліпів у пацієнтів, які належать до групи ризику розвитку FAP. Сполуки цього винаходу корисні при лікуванні ракових утворень завдяки їх антиангіогенному ефекту.

Подальші використання включають лікування запалення при таких хворобах як судинні хвороби, мігрень, періартерит нодозний, тироїдит, апластична анемія, хвороба Ходжкінса, склеродом, ревматизм, діабет I типу, хвороба нервово-м'язового сполучення, включаючи бульбоспінальний параліч (myasthenia gravis), демієлінізуюче захворювання, включаючи розсіяний склероз, саркоїдоз, нефротичний синдром, синдром Бечета, поліоміозит,

гінгівіт, неврит, гіперчутливість, набряк після ураження, включаючи набряк головного мозку, міокардіальна ішемія, і т.п.. Також включається лікування хвороб очей, таких як реніт, кон'юнктивіт, ретинопатії, увеїт, фотофобія і гостра травма тканин ока. Сполуки цього винаходу будуть корисними при лікуванні післяопераційного запалення, включаючи запалення після хірургії ока, таких як хірургічна операція з приводу катаракти або кришталика. Також включається лікування запалення легень й верхніх дихальних шляхів, таких як пов'язані з вірусними інфекціями й кістозним фіброзом, і при резорбції кісток, такої що супроводжує остеопороз. Ці сполуки й композиції корисні для лікування певних розладів центральної нервової системи, таких як кортикальні деменції, включаючи хворобу Альцгеймера, нейродегенерацію і ураження центральної нервової системи внаслідок інсульту, ішемії й травми. Сполуки цього винаходу можуть також бути корисними при лікуванні хвороби Паркінсона.

Способи лікування болю включають введення ссавцеві, який страждає на такий біль, фармацевтично ефективної кількості сполуки цього винаходу, однієї або в комбінації з одним або кількома додатковими фармацевтично ефективними засобами для лікування болю або запалення або пов'язаного основного медичного стану. До прикладів препаратів, які можуть поєднані з даними сполуками, належать болезаспокійливі засоби, антиангіогенні засоби, антинеопластичні засоби. Ці сполуки можуть також бути поєднані з протієпілептичними сполуками, які мають болезаспокійливі властивості, такі як габапентин й прегабалін.

Один такий комбінований спосіб цього винаходу включає введення ссавцеві, який потребує такої дії, фармацевтично ефективної кількості сполуки цього винаходу й фармацевтично ефективної кількості нетоксичного антагоніста рецептора N-метил-D-аспартату (NMDA) й/або агента, що блокує принаймні один головний внутрішньоклітинний наслідок активації рецептора NMDA. Приклади антагоністів рецептора NMDA, які використовуються у цих способах, включають декстрометорфан, декстрорфан, амантадин й ментанін або їх фармацевтично прийнятні солі.

Інший описаний авторами спосіб лікування запалення й запальних розладів включає спільне введення ссавцеві, який потребує такої дії, інгібітору індукованої синтази оксиду азоту зі сполукою цього винаходу. Введення цієї комбінації корисне для профілактичного або терапевтичного введення ссавцеві, який страждає на патологічно низькі рівні активності синтази оксиду азоту (NOS) або схильні до цього, особливо тим, які схильні до гіпертензії або підвищеного ризику легеневої гіпертензії, ішемічного інсульту, інфаркту міокарда, серцевої недостатності, прогресуючого захворювання нирок, тромбозу, реперфузійного ураження або дегенеративного розладу нервової системи, такого як хвороба Альцгеймера, або тим, які хронічно піддані впливу станів гіпоксії.

Способи цього винаходу також включають способи для лікування або профілактики неопластичного розладу у ссавця, включаючи людини,

який потребує такого лікування або профілактики. Спосіб включає лікування ссавця терапевтично ефективною кількістю сполуки цього винаходу в комбінації з інгібітором MMP. Ці два компоненти можуть додатково бути довільно поєднані з одним або кількома засобами, відібраними із антиангіогенного засобу, антинеопластичного засобу, ад'ювантного засобу, імунотерапевтичного засобу, болезаспокійливого засобу i/або радіотерапевтичного засобу. Одна така багатокмпонентна терапія включає введення ссавцеві, який потребує такої дії, сполуки цього винаходу, інгібітора матричної металпротеїнази і антинеопластичного засобу.

Способи й комбінації цього винаходу можуть використовуватися для лікування або профілактики неопластичних розладів, включаючи лентигоз кінцівок, актинічний кератоз, аденокарциному, аденокістозну карциному, аденому, аденосаркому, плоскоклітинну аденокарциному, астроцитарні пухлини, карциному бартолінової залози, базальноклітинну карциному, бронхіальні карциноми, капілярні, капциноїди, карциному, карциносаркому, печеристу, холангіокарциному, хондросаркому, папілому/карциному судинного сплетіння, світлоклітинну карциному, цистаденому, пухлину ендодермального синусу, ендометріальну гіперплазію, ендометріальну стромальну саркому, ендометріюїдну аденокарциному, епендимальну, епітеліоїдну, саркому Юінга, фіброламельарну, фокальну нодулярну гіперплазію, гастриному, ембріональні пухлини, гліобластому, гліоагеному, гемангіобластоми, гемангіоендотеліому, гемангіоми, аденому печінки, аденоматоз печінки, гепатоцелюлярну карциному, інсуліному, інтраепітеліальну неоплазію, інтерепітеліальну плоскоклітинну неоплазію, агресивну плоскоклітинну карциному, крупноклітинну карциному, лейоміосаркому, обмежений передраковий меланоз, злоякісну меланому, злоякісні мезотеліальні пухлини, медулобластому, медулоепітеліому, меланому, менінгеальну, мезотеліальну, метастатичну карциному, мукоепідермоїдну карциному, нейробластому, нейроепітеліальну аденокарциному, вузлову меланому, вівсяноподібно-клітинну карциному, олігодендрогліальну, остеосаркому, панкреатичний поліпептид, папілярно-серозну аденокарциному, епіфізарні, гіпофізарні пухлини, плазмацитому, псевдосаркому, легенеvu blastому, нирковоклітинну карциному, ретинобластому, рабдіоміосаркому, саркому, серозну карциному, мілноклітинну карциному, карциноми м'яких тканин, соматостатин-секретуючу пухлину, плоску карциному, плоскоклітинну карциному, субмезотеліальну, поверхневопоширену меланому, недиференційовану карциному, увеальну меланому, сосочкову карциному, віпому, добре диференційовану карциному і пухлину Вільма.

Антинеопластичні засоби, що застосовуються в комбінованих терапіях, описаних авторами, включають анастрозол, карбонат кальцію, капецитабін, карбоплатин, цисплатин, Cell Pathways CP-461, доцетаксель, доксорубіцин, етопозид, фторурацил, флуоксиместрин, гемцитабін, гозерелін, ірінотекан, кетоконазол, летрозол, лейковорин,

левамизол, мегестрол, мітоксантрон, паклітаксель, ралоксифен, ретинову кислоту, тамоксифен, тіотепу, топотекан, тореміфен, вінорелбін, вінблассин, вінкрістин, селен (селенометіонін), урсодеохсихолієву кислоту, суліндак сульфен, ексеместан й ефлорнітин (DFMO), 1-[4-(2-ацепан-1-іл-етокси)-бензил]-2-(4-гідрокси-феніл)-3-метил-1H-індол-5-ол (також відомий як TSE-424) і 2-(4-гідрокси-феніл)-3-метил-1-(4-(2-піперидин-1-іл-етокси)-бензил)-1H-індол-5-ол (також відомий як EPA 923).

Це винахід також включає способи використання описаних авторами сполук у комбінації з білковим інгібітором інтерлейкіну-1, таких як антагоніст рецептора IL-1 (IL-1ra), для профілактики або лікування запальних хвороб у ссавця. Гострі і хронічні інтерлейкін-1 (IL-1)-опосередковані запальні хвороби, що розглядаються в цих способах включають, крім інших, гострий панкреатит; ALS; хворобу Альцгеймера; кахексію/анорексію; астму; атеросклероз; синдром хронічної втоми, лихоманку; діабет (наприклад, інсуліновий діабет); гломерулонефрит; реакцію «трансплантат проти хазяїна»; геморагічний шок; гіперальгезію, запальну хворобу кишечника; запальні стани суглобів, включаючи остеоартрит, псоріатичний артрит і ревматоїдний артрит; ішемічне ураження, включаючи церебральну ішемію (наприклад, ураження головного мозку внаслідок травми, епілепсії, крововиливу або інсульту, кожний з цих станів може призвести до нейродегенерації); хвороби легень (наприклад, ARDS); множинну мієлому; розсіяний склероз; мієлогенні (наприклад, AML і CML) та інші лейкемії; міопатії (наприклад, метаболізм м'язових білків, особливо при сепсисі); остеопороз; хворобу Паркінсона; біль; дотрокові пологи; псоріаз; реперфузійне ураження; септичний шок; побічні ефекти внаслідок променевої терапії, хворобу скроневонижньощелепового суглобу, пухлинні метастази; або запальний стан внаслідок напруження, розтягнення зв'язок, ушкодження хряща, травми, ортопедичної хірургії, інфекції або інших процесів хвороби.

Це винахід також пропонує спосіб введення однієї або кількох сполук цього винаходу жінці, яка потребує цієї дії, для значного запобігання або зниження змін у репродуктивній системі жінки, пов'язаної з початком або продовженням пологів. Також пропонується спосіб значного запобігання або зниження скорочуваності матки або під час вагітності або пов'язаної з менорагією. Ці способи можуть довільно включати спільне введення сполуки цього винаходу з прогестагеном, прогестинном або прогестаційним агентом.

Цитозольна фосфоліпаза  $A_{2a}$  ( $cPLA_{2a}$ )-адекватно експресований фермент, що переважно опосередковує вивільнення арахідонової кислоти при активації клітини. Біологічно активні метаболіти арахідонової кислоти, ейкозаноїди, визнані важливими модуляторами передачі сигналів тромбоцитам. Інгібітори ейкозаноїдного шляху (наприклад, аспірин) зменшують формування тромбоксану  $A_2$  ( $TXA_2$ ), лабільного й потужного агоніста тромбоцитів, зумовлюючи депресію функції тромбоцитів, формування тромбу, і доведену клі-

нічну ефективність щодо зменшення захворюваності й смертності.

Сполуки винаходу інгібують активність  $cPLA_{2a}$ , що потрібна для доставки субстрату арахідонової кислоти циклооксигенази-1 або 2 й 5-ліпоксигенази, які у свою чергу ініціюють виробництво простагландинів і лейкотрієнів, відповідно. Крім того, активність  $cPLA_{2a}$  має значення для продукування лізофосфоліпіду, що є попередником до PAF. У такий спосіб, ці сполуки є корисними при лікуванні й профілактиці хвороб, у які залучені лейкотрієни, простагландини або PAF. Крім того, при хворобах, у яких відіграє роль більш ніж один із цих агентів, інгібітор  $cPLA_{2a}$  вважається більш ефективним ніж антагоністи рецепторів лейкотрієна, простагландіна або PAF і також більш ефективним ніж інгібітори циклооксигенази або 5-ліпоксигенази.

Це винахід також забезпечує способи для лікування або профілактики венозного або артеріального тромбозу у ссавця, або профілактики прогресування симптомів тромбозу, спосіб, що включає введення ссавцеві, який потребує такої дії, фармацевтично прийнятної кількості сполуки винаходу, або її фармацевтично прийнятної солі цього. У деяких варіантах втілення, тромбоз-атеротромбоз.

Кожний з способів цього винаходу включає введення ссавцеві, який потребує такого лікування, фармацевтично або терапевтично ефективної кількості сполуки цього винаходу. У випадках комбінованої терапії, описаних авторами, буде зрозуміло, що введення додатково включає фармацевтично або терапевтично ефективну кількість другого розглянутого фармацевтичного агента. Другі або додаткові фармакологічні агенти, описані авторами, можуть вводитися в дозах і режимах, відомих у даній галузі.

Сполуки цього винаходу можуть також використовуватися в порівнянних ветеринарних способах лікування, особливо для ветеринарного лікування, профілактики або послаблення запалення й болю. Ці способи представлятимуть особливий інтерес для тварин-компаньйонів, таких як собаки і коти, і для використання у сільськогосподарських тварин, таких як велика рогата худоба, коні, мули, віслюки, кози, свині, вівці, і т.д. Ці способи можуть використовуватися для лікування типів запалення й болю, що зустрічаються у ветеринарії, включаючи, крім інших, біль й запалення, пов'язані з артритом, вадами суглобів, дефектами суглобів, пов'язаними з розвитком, такими як дисплазія стегна, тендоніт, запалення зв'язок, ламініт, тверда пухлина й бурсит, або біль чи запалення, пов'язане з хірургією, нещасним випадком, травмою або хворобою, типу Хвороби Ліма. Ці сполуки можуть також використовуватися при лікуванні запалення дихальних шляхів, таких як при станах астми, ларингіту, трахеїту, бронхіту, риніту і фарингіту.

Кожний із цих ветеринарних способів включає введення ссавцеві, який потребує цієї дії, фармацевтично ефективної кількості сполуки цього винаходу, або її фармацевтично прийнятної сольової форми. Сполуки цього винаходу можуть використовуватися для людських або ветеринарних способів у поєднанні з іншими ліками або дієтичними

добавками, відомими в даній галузі для лікування, профілактики або послаблення запалення або болю. Вони можуть включати аспірин (включаючи буферизований аспірин, аспірин з Маалоксом і кишково-розчинний аспірин), інгібітори ЦОГ-2, такі як целекоксиб, не-ацетильовані карбонові кислоти, такі як саліцилат магнію, саліциламід або саліцилат натрію, оцтові кислоти, такі як доклофенак або етодолак, пропіонові кислоти, такі як ібупрофен, напроксен (доступний під торговою назвою NAPROSYNO.RTM. і EQUIPROXEN.RTM.), кетопрофен, RIMADYL.RTM. (карпрофен), флуніксину меглумін, фенамові кислоти, такі як толфенамова кислота, мефенамова кислота, меклофенамова кислота (ARQUEL.RTM.) або нифлумінова кислота, енолові кислоти, такі як оксифенбутазон, фенілбутазон, піроксикам або дипірон, або некіслотні сполуки на зразок набуметону. Також використовуються при застосуванні у ветеринарії диметилсульфоксид (DMSO), орготеїн (наприклад, орготеїн під торговою назвою PALOSEIN.RTM.), полісульфовані глікозаміноглікани або PS-GAGs (наприклад, полісульфований глікозаміноглікан під торговою назвою ADEQUAN.RTM.), гіалуронова кислота і її природні та синтетичні аналоги, Кеторолак триметамін (наприклад, під торговою назвою TORADOL.RTM.), FELDENE.RTM. (піроксикам), або METACAM.RTM. (мелоксикам).

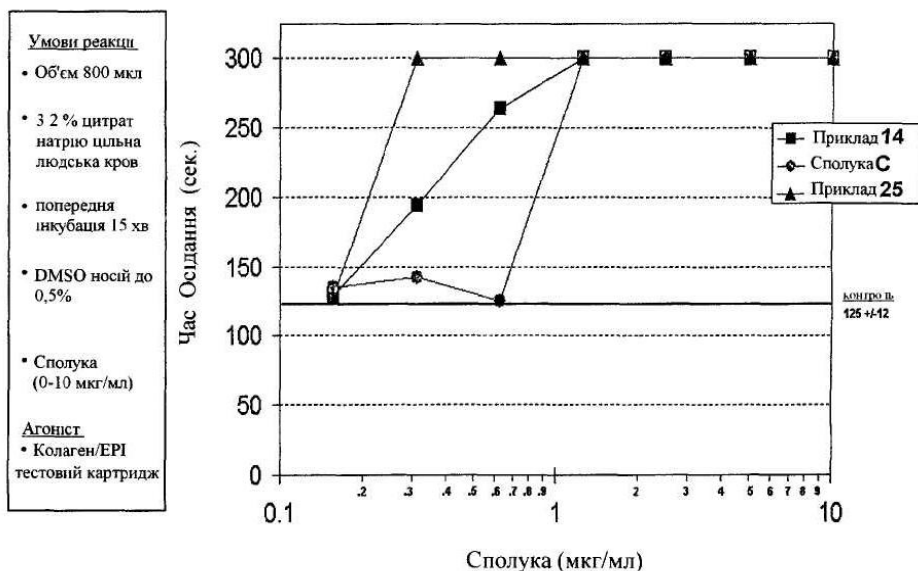
Дієтичні добавки, що використовуються при застосуванні у людини або ветеринарії, включають глюкозаміни, хондроїтину сульфат, метилсульфонілметан (MSM), і омега 3 жирні кислоти та інша риб'ячі жири. Сполуки й способи цього винаходу можуть також використовуватися у людини або ветеринарії у поєднанні з фізичною терапією, масажем, хіропрактикою й акупунктурними видами лікування й режимами. Кожний із цих ліків і дієтичних добавок можна вводити ссавцеві, який розглядається, використовуючи режими й ефективні дозування, відомі в даній галузі.

Вважається, що кожний з патентів, заявок і друкованих публікацій, включаючи книги, зазначені у цьому патентному документі, включені тим самим шляхом посилання у повному обсязі.

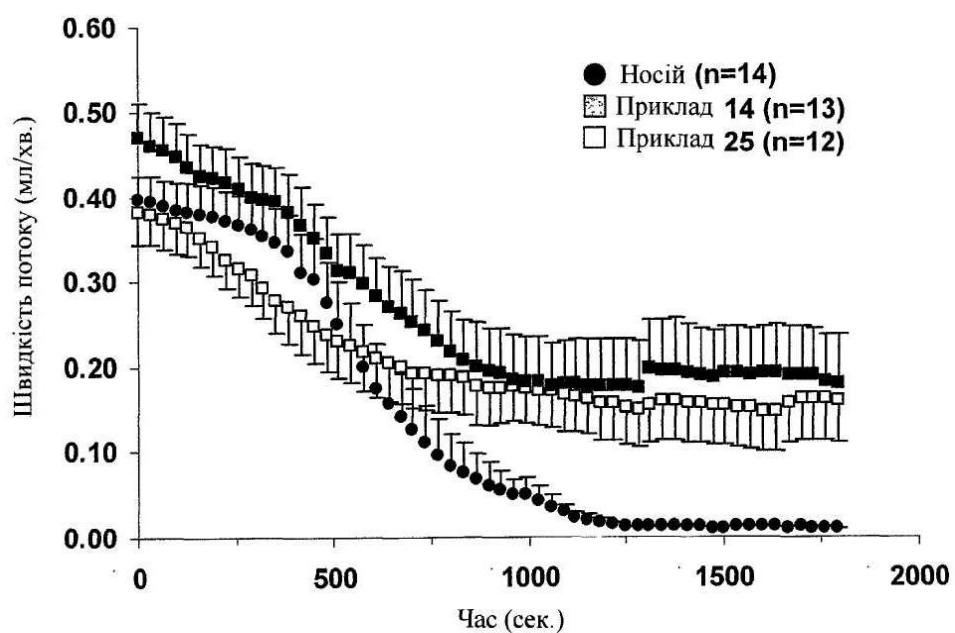
Ця заявка заявляє пріоритет Патентної заявки США №60/685,564, поданої 27 травня 2005 року, зміст якої включено акторами шляхом посилання у повному обсязі.

Оскільки кваліфіковані спеціалісти в даній галузі оцінять численні зміни й модифікації, які можуть бути зроблені до переважних варіантів втілення винаходу, не відступаючи від теми винаходу. Вважається, що всі такі зміни перебувають у межах даного винаходу.

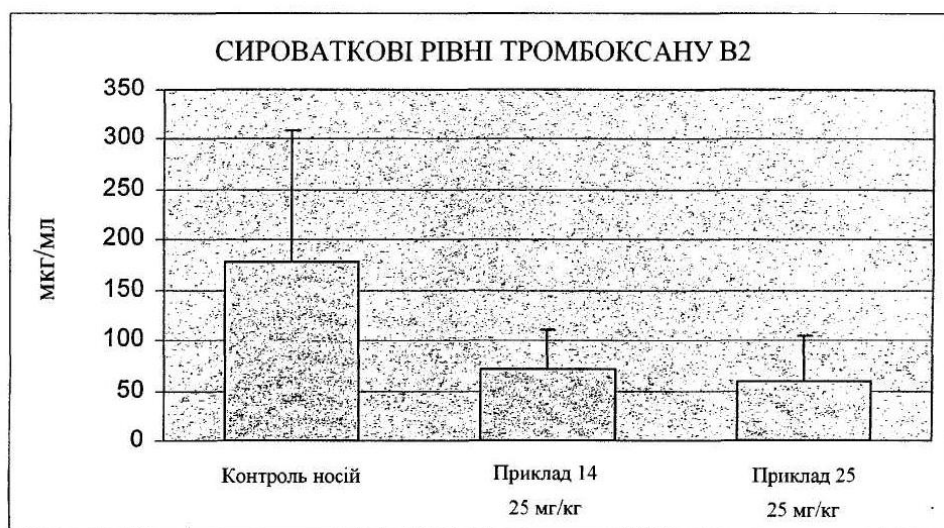
### Сполуки С у цільній людській крові



ФІГ. 1



ФІГ. 2



ФІГ. 3