



УКРАЇНА

(19) UA (11) 92025 (13) C2

(51) МПК (2009)

C07D 209/18 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

A61K 31/405 (2006.01)

A61K 31/4155

A61K 31/4178 (2006.01)

A61P 3/00

A61P 25/00

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

A61K 31/422

A61K 31/427

A61K 31/433

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

(54) ІНДОЛЬНІ СПОЛУКИ

1

2

(21) а200802601

(22) 29.08.2006

(24) 27.09.2010

(86) PCT/FR2006/050818, 29.08.2006

(31) 0508858

(32) 30.08.2005

(33) FR

(46) 27.09.2010, Бюл.№ 18, 2010 р.

(72) БЕНЕ ЖАН, FR, БУБІА БЕНАІССА, FR, ДОДЕ
П'ЕР, FR, ЛЕЖОНДР КРИСТІАН, FR, БАРТ МАР-
ТИН, FR, ПУПАРДЕН-ОЛІВ'Є ОЛІВІЯ, FR

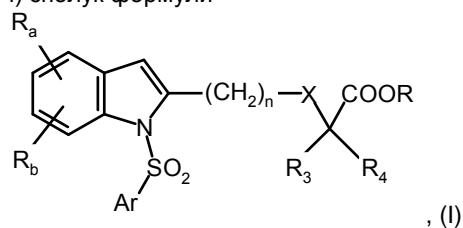
(73) ЛАБОРАТУАР ФУРНЬЄ С.А., FR

(56) US 6 288 103 B1

WO 2005/009958 A

(57) 1. Похідне індолу, яке відрізняється тим, що
воно вибрано із:

і) сполук формули



в якій:

R_a і R_b кожен незалежно означає атом водню, атом
галогену, C₁-C₆алкільну групу, CF₃, CN, CO-R₂ або
OR₂, або фенільну групу, необов'язково заміщену
C₁-C₄алкільною групою або групою CF₃;R₂ означає C₁-C₄алкільну або CF₃ групу, або фені-
льну групу, необов'язково заміщену C₁-
C₄алкільною групою або групою CF₃;R₃ і R₄ кожен незалежно означає атом водню або
C₁-C₄алкільну групу;R означає атом водню або C₁-C₃алкільну групу;

n=1, 2 або 3;

X означає одинарний зв'язок, атом кисню або атом
сірки; іAr означає ароматичне або гетероароматичне
кільце, вибрано з групи, яку складають феніл, на-
фтил, хінолініл, ізохінолініл, піридиніл, піразоліл,
імідазоліл, ізоксазоліл, тiazоліл, бензімідазоліл,
бензотіазоліл, 2,1,3-бензотіадіазоліл, 3,4-дигідро-
1,4-бензоксазиніл, 5,6,7,8-тетрагідронафталініл,
1,2,3,4-тетрагідрохінолініл, 1,2,3,4-
тетрагідроізохінолініл, 1,2,3,4-тетрагідро-2-
оксохінолініл, 3,4-дигідро-2H-бензопіраніл, індоліл,
2,3-дигідроіндоліл, бензофураніл, 2,3-
дигідробензофураніл, 1,3-бензодіоксоліл, 1,4-
бензодіоксаніл і бензоксазоліл, необов'язково за-
міщені одним чи кількома атомами або групами
атомів, вибраних з атомів галогену і C₁-C₆алкільної
групи, фенільної групи, CF₃, CN, CO-R₂, OR₂, SR₂,
NH-COR₂, морфолінілу, аміно і 4-
морфоліносульфонілу; і

ii) їх фармацевтично прийнятних солей.

2. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що при-
наймні один із замісників R_a і R_b не є атомом вод-
ню.

(13) C2

(11) 92025

(19) UA

3. Сполука за п. 1 або 2, яка **відрізняється** тим, що Ar означає феніл або азотовмісну гетероароматичну групу.

4. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, яка **відрізняється** тим, що n дорівнює 1 або 2.

5. Сполука за будь-яким з пп. 1-4 для застосування як фармакологічно активної речовини.

6. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-4 для виготовлення лікарського засобу, призначеного для лікування гіпертригліцеридемії, гіперліпідемії, гіперхолестеринемії, ожиріння і діабету.

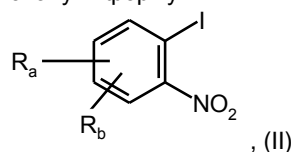
7. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-4 для виготовлення лікарського засобу, призначеного для лікування дисфункції ендотелію.

8. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-4 для виготовлення лікарського засобу, призначеного для лікування серцево-судинного захворювання, запального захворювання і нейродегенеративного захворювання, такого як, зокрема, хвороба Альцгеймера або хвороба Паркінсона.

9. Фармацевтична композиція, яка **відрізняється** тим, що вона містить щонайменше одну сполуку за будь-яким з пп. 1-4 як активну речовину.

10. Спосіб одержання сполуки за п. 1, який **відрізняється** тим, що проводять

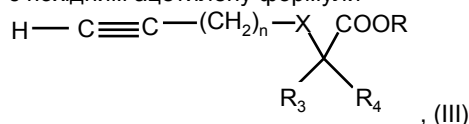
а) взаємодію, відповідно до реакції Соногашири, сполуки формули



в якій:

Ra і Rb кожен незалежно є атомом водню, фтору, хлору або броду або C₁-C₆алкільною групою, CF₃, CN, CO-R₂ або OR₂; і

R₂ є C₁-C₄алкільною групою або групою CF₃, або фенільною групою, необов'язково заміщеною C₁-C₄алкільною групою або групою CF₃, з похідним ацетилену формули



в якій:

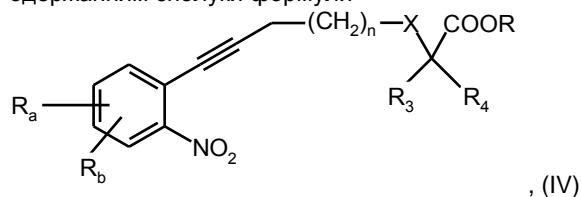
n=1, 2 або 3;

R₃ і R₄ кожен незалежно є атомом водню або C₁-C₄алкільною групою;

R є C₁-C₃алкільною групою; і

X є одинарним зв'язком, атомом кисню або атомом сірки,

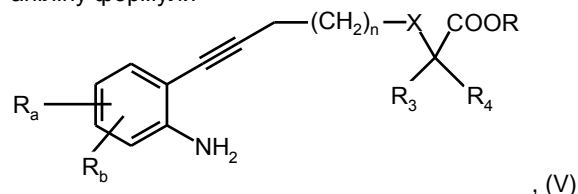
у присутності йодиду міді, каталізатора на основі паладію, наприклад тетракіс(трифенілфосфін)паладію, і органічної основи у розчиннику, наприклад диметилформаміді (ДМФ), при температурі між 0 і 60°C протягом 2-24 годин з одержанням сполуки формули



в якій:

Ra, Rb, n, X, R₃, R₄ і R є такими, як визначено для вихідних сполук;

б) відновлення нітрогрупи, яку несе наведена вище сполука формули IV, наприклад, шляхом взаємодії з хлоридом олова в присутності етанолу, у розчиннику при температурі, близькій до кімнатної температури, протягом 1-24 годин, з одержанням аніліну формули



в якій:

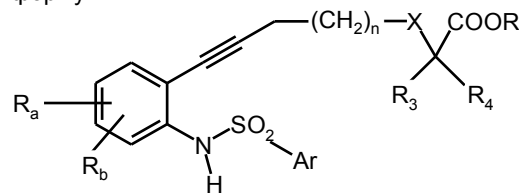
Ra, Rb, n, X, R₃, R₄ і R є такими, як визначено для вихідних сполук;

в) взаємодію сполуки формули V з арилсульфонілхлоридом формули

Ar-SO₂-Cl, (VI)

в якій:

Ar означає ароматичне або гетероароматичне кільце, вибране з групи, яку складають феніл, нафтил, хінолініл, ізохінолініл, піридиніл, піразоліл, імідазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, бензімідазоліл, бензотіазоліл, 2,1,3-бензотіадиазоліл, 3,4-дигідро-1,4-бензоксазиніл, 5,6,7,8-тетрагідронафталініл, 1,2,3,4-тетрагідрохінолініл, 1,2,3,4-тетрагідроізохінолініл, 1,2,3,4-тетрагідро-2-оксохінолініл, 3,4-дигідро-2H-бензопіраніл, індоліл, 2,3-дигідроіндоліл, бензофураніл, 2,3-дигідробензофураніл, 1,3-бензодіоксоліл, 1,4-бензодіоксаніл і бензоксазоліл, необов'язково заміщені одним або кількома атомами або групами атомів, вибраних з атомів галогену і C₁-C₆алкілу, фенілу, CF₃, CN, CO-R₂, SR₂, OR₂, NH-COR₂, морфолінілу, аміно і 4-морфоліносульфонілу, у присутності піридину при кімнатній температурі протягом 10-120 хвилин з одержанням сполуки формули

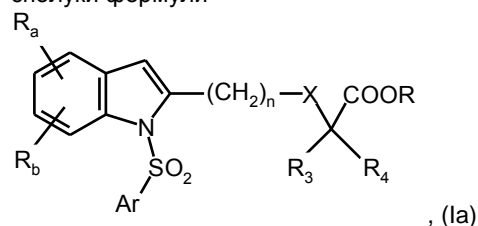


(VII)

в якій:

Ra, Rb, n, X, R₃, R₄, R і Ar є такими, як визначено для вихідних сполук;

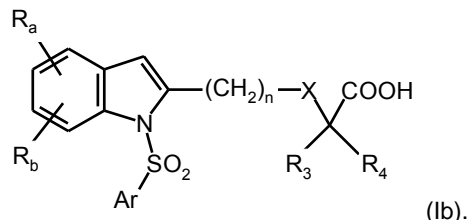
г) циклізацію сполуки формули VII, наприклад, шляхом взаємодії з ацетатом міді (II) у розчиннику при температурі, близькій до температури кипіння розчинника, протягом 4-24 годин з одержанням сполуки формули



в якій:

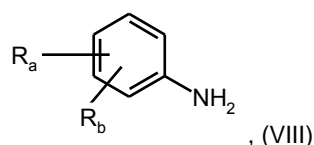
R_a , R_b , n , X , R_3 , R_4 , R і Ar є такими, як визначено для вихідних сполук; і

д) якщо необхідно, гідроліз естерної групи сполуки формули Ia, а потім обробку продукту кислотою з одержанням сполуки формули I у вигляді вільної кислоти:



11. Спосіб одержання сполуки за п. 1, який **відрізняється** тим, що проводять

а) реакцію галогенування, переважно йодування, на аніліні формули

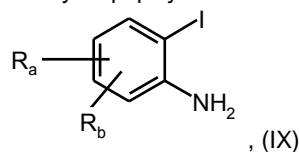


в якій:

R_a і R_b кожен незалежно означає атом водню, атом галогену або C_1 - C_6 алкілну групу, CF_3 , CN , $CO-R_2$ або OR_2 ; і

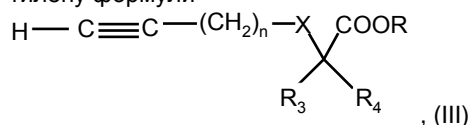
R_2 означає C_1 - C_4 алкілну групу або CF_3 , або фенільну групу, необов'язково заміщену C_1 - C_4 алкільною групою або CF_3 ,

за допомогою галогенувального агента, наприклад дихлорйодату бензилметиламонію, у розчиннику, такому як дихлорметан або метанол, при кімнатній температурі протягом 5-24 годин з одержанням сполуки формули



в якій:

R_a і R_b є такими, як визначено для вихідних сполук; б) взаємодію сполуки формули IX з похідним ацетилену формули



в якій:

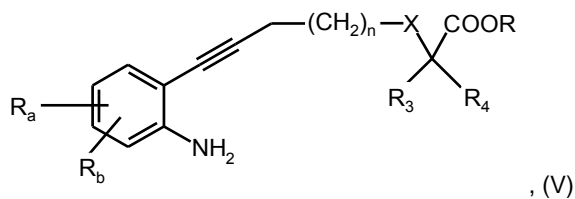
$n=1, 2$ або 3 ;

R_3 і R_4 кожен незалежно означає атом водню або C_1 - C_4 алкілну групу;

R означає C_1 - C_3 алкілну групу; і

X означає одинарний зв'язок, атом кисню або атом сірки,

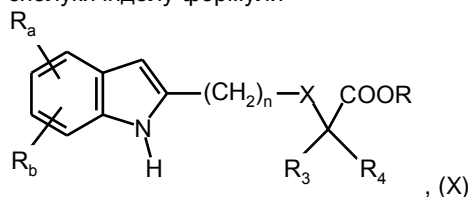
у присутності йодиду міді, каталізатора на основі паладію, наприклад тетракіс(трифенілфосфін)паладію, і органічної основи у розчиннику, наприклад диметилформаміді (ДМФ), при температурі між 0 і $60^\circ C$ протягом 2-24 годин з одержанням сполуки формули



в якій:

R_a , R_b , n , X , R_3 , R_4 і R є такими, як визначено для вихідних сполук;

в) циклізацію сполуки формули V, наприклад, шляхом взаємодії з ацетатом міді (II) у розчиннику при температурі, близькій до температури кипіння розчинника, протягом 4-24 годин з одержанням сполуки індолу формули



в якій:

R_a , R_b , n , X , R_3 , R_4 і R є такими, як визначено для вихідних сполук;

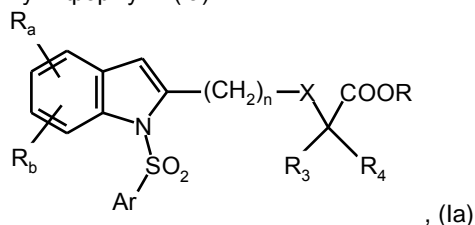
г) взаємодію наведеної вище сполуки формули (X) з арилсульфонілхлоридом формули

$Ar-SO_2-Cl$, (VI)

в якій:

Ar є ароматичним або гетероароматичним кільцем, вибраним з групи, яку складають феніл, нафтил, хінолініл, ізохінолініл, піридиніл, піразоліл, імідазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, бензімідазоліл, бензотіазоліл, 2,1,3-бензотіадиазоліл, 3,4-дигідро-1,4-бензоксазиніл, 5,6,7,8-тетрагідронафталініл, 1,2,3,4-тетрагідрохінолініл, 1,2,3,4-тетрагідроізохінолініл, 1,2,3,4-тетрагідро-2-оксохінолініл, 3,4-дигідро-2H-бензопіраніл, індоліл, 2,3-дигідроіндоліл, бензофураніл, 2,3-дигідробензофураніл, 1,3-бензодіоксоліл, 1,4-бензодіоксаніл і бензоксазоліл, необов'язково заміщені одним чи кількома атомами або групами атомів, вибраних з атомів галогену і C_1 - C_6 алкілу, фенілу, CF_3 , CN , $CO-R_2$, SR_2 , OR_2 , $NH-COR_2$, морфолінілу, аміно і 4-морфоліносульфонілу,

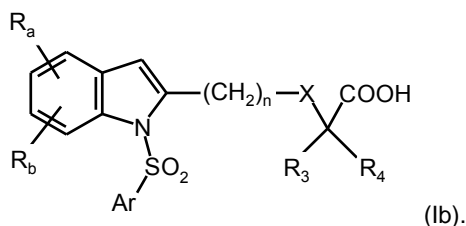
у розчиннику при кімнатній температурі протягом 1-12 годин, зазвичай після активації сполук індолу формули (X) гідридом натрію, з одержанням сполуки формули (Ia):



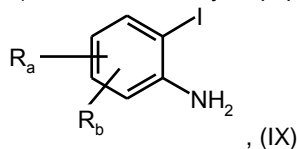
в якій:

R_a , R_b , n , X , R_3 , R_4 , R і Ar є такими, як визначено для вихідних сполук; і

д) якщо необхідно, гідроліз естерної групи сполуки формули Ia, наприклад, шляхом взаємодії з неорганічною основою, такою як гідроксид натрію або гідроксид літію, після чого продукт обробляють кислотою з одержанням сполуки формули I у вигляді її вільної кислоти:



12. Спосіб одержання сполуки за п. 1, який **відрізняється** тим, що проводять а) взаємодію сполуки формули IX:



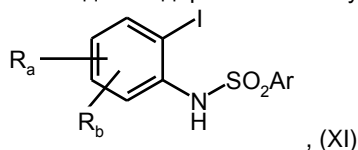
в якій:

R_a і R_b кожен незалежно означає атом водню, фтору, хлору чи броду або C₁-C₆алкільну групу, CF₃, CN, CO-R₂ або OR₂; і

R₂ є C₁-C₄алкільною групою або групою CF₃, або фенільною групою, необов'язково заміщеною C₁-C₄алкільною групою або групою CF₃, з арилсульфонілхлоридом формули Ar-SO₂-Cl, (VI)

в якій:

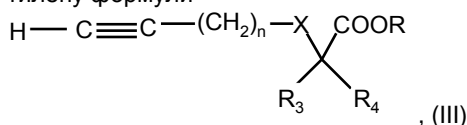
Ar є ароматичним або гетероароматичним кільцем, вибраним з групи, яку складають феніл, нафтил, хінолініл, ізохінолініл, піридиніл, піразоліл, імідазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, бензімідазоліл, бензотіазоліл, 2,1,3-бензотіадіазоліл, 3,4-дигідро-1,4-бензоксазиніл, 5,6,7,8-тетрагідронафталініл, 1,2,3,4-тетрагідрохінолініл, 1,2,3,4-тетрагідрізохінолініл, 1,2,3,4-тетрагідро-2-оксохінолініл, 3,4-дигідро-2H-бензопіраніл, індоліл, 2,3-дигідроіндоліл, бензофураніл, 2,3-дигідробензофураніл, 1,3-бензодіоксоліл, 1,4-бензодіоксаніл і бензоксазоліл, необов'язково заміщені одним чи кількома атомами або групами атомів, вибраними з атомів галогену і C₁-C₆алкілу, фенілу, CF₃, CN, CO-R₂, OR₂, SR₂, NH-COR₂, морфолінілу, аміно і 4-морфоліносульфонілу, у розчиннику при кімнатній температурі протягом 1-12 годин з одержанням сполуки формули



в якій:

R_a, R_b і Ar є такими, як визначено для вихідних сполук;

б) взаємодію сполуки формули XI з похідним ацетилену формули



в якій:

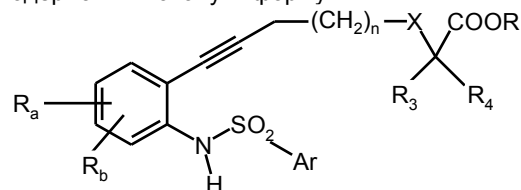
n=1, 2 або 3;

R₃ і R₄ кожен незалежно означає атом водню або C₁-C₄алкільну групу;

R означає C₁-C₃алкільну групу; і

X означає одинарний зв'язок, атом кисню або атом сірки,

у присутності йодиду міді, каталізатора на основі паладію, наприклад тетракіс(трифенілфосфін)паладію, і органічної основи у розчиннику, наприклад диметилформаміді (ДМФ), при температурі між 0 і 60°C протягом 2-24 годин з одержанням сполуки формули

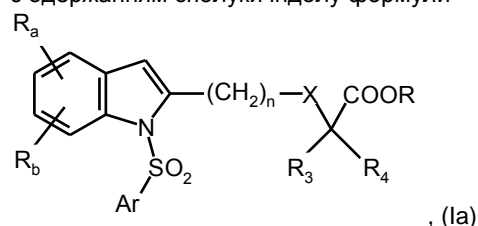


(VII)

в якій:

R_a, R_b, n, X, R₃, R₄, R і Ar є такими, як визначено для вихідних сполук;

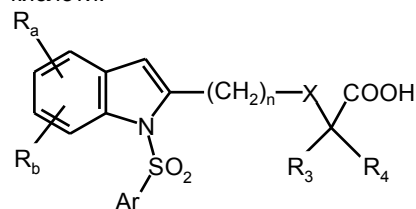
в) циклізацію наведеної вище сполуки формули VII, наприклад, шляхом взаємодії з ацетатом міді (II) у розчиннику при температурі, близькій до температури кипіння розчинника, протягом 4-24 годин з одержанням сполуки індолу формули



в якій:

R_a, R_b, n, X, R₃, R₄, R і Ar є такими, як визначено для вихідних сполук; і

г) якщо необхідно, гідроліз естерної групи сполуки формули Ia, шляхом взаємодії з неорганічною основою, такою як гідроксид натрію чи гідроксид літію, після чого продукт обробляють кислотою з одержанням сполуки формули I у вигляді її вільної кислоти:



13. Спосіб за п. 12 одержання сполуки за п. 1, який **відрізняється** тим, що дві стадії (б) і (в) здійснюють в одній операції.

Представлений винахід відноситься до нових індоліних сполук, способу їх одержання і їх застосування в терапії для попередження чи лікування

патологічних станів, в які залучені порушення функції ядерних рецепторів типу PPAR (рецепторів активаторів проліферації пероксисом).

Попередній рівень техніки

У терапії відомо, що захворювання серцево-судинної системи представляють важливий фактор ризику для здоров'я. Ці захворювання часто є наслідком високого рівня холестерину та/або тригліцеридів, і, отже, важливо підтримувати ці рівні нижче значень, прийнятих у даний час професійною медициною.

У випадку холестерину особливо необхідно оцінювати кількості холестерину, зв'язаного з різними ліпопротеїнами, з метою адаптації терапій таким чином, щоб усувати холестерин, зв'язаний із ЛПНГ (ліпопротеїнами низької густини). Відомі сімейства сполук, що застосовуються для регуляції цих параметрів, включають статини, які є інгібіторами HMG CoA-редуктази і дають можливість по суті лікувати надлишково високі рівні холестерину ЛПНГ, і сполуки сімейства фібрів, які діють за допомогою активації ядерних рецепторів PPAR α (що активуються проліфератором пероксисом рецепторів альфа) і дають можливість знизити рівні тригліцеридів і холестерину.

Дослідження ядерних рецепторів PPAR привело до ідентифікації трьох підтипів, відомих як PPAR α , PPAR γ і PPAR δ . Ці різні рецептори шляхом зв'язування зі специфічними фрагментами ДНК регулюють експресію генів-мішеней, що кодують білки, залучені в механізми регуляції метаболізму ліпідів.

У такий спосіб:

- PPAR α експресуються по суті в печінці і залучаються в катаболізм жирних кислот за допомогою регуляції β - і ω -окислення;

- PPAR δ експресуються повсюдно, але, в основному, присутні в нирках, хребетних м'язах, серці і кишечнику.

Подібно іншим рецепторам типу PPAR, PPAR δ утворюють гетеродимер з RXR (рецептором ретиноїду X), і потім стають здатними до зв'язування з певними елементами генів-мішеней ядра і регуляції факторів транскрипції. Серед різних досліджень, присвячених даному ядерному рецептору, продемонстровано, наприклад, що активація PPAR δ дає можливість підвищити рівень холестерину ЛПВГ у мишей db/db (FEBS Letters (2000), 473, 333-336) і інсулінозалежних макак-резусів з ожирінням, а також сприяє виділенню холестерину через Apo A1 у людських клітинах THP-1 (Proc. Nat. Ac. Sci. USA (2001), 98, 5306-5311).

У результаті дослідження цих різних ядерних рецепторів виявилось, що сполуки, які здатні до активації або рецепторів PPAR α , або рецепторів PPAR δ , або обох цих рецепторів одночасно, можуть мати вкрай сприятливий фармакологічний профіль для лікування патологічних станів, таких як гіперліпідемія, гіперхолестеринемія і різних захворювань серцево-судинної системи, які є наслідком метаболічного синдрому.

Відомі документи попереднього рівня техніки, в яких згадуються такі сполуки, включають, наприклад, документ WO 97/28149, в якому описані агоністи рецепторів PPAR δ , документ WO 01/60807, в якому описані агоністи рецепторів PPAR α , або документи WO 05/009958 і WO 06/060535, в яких

запропоновані сполуки індолу, що діють на рецептори PPAR.

Інші джерела інформації включають документи WO 02/071827 і Bioorg. Med. Chem. Lett., 14 (11) стор. 2759-2763 (06/2004), де описані похідні, що модулюють рецептори RXR, та їх застосування в терапії для лікування патологічних станів, залучених у метаболічний синдром.

Крім того, різні сполуки індолу описані в попередньому рівні техніки в інших публікаціях. Таким чином:

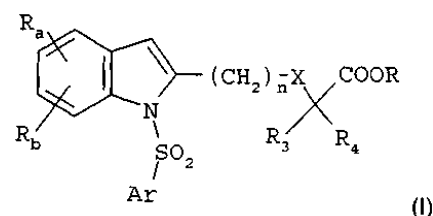
- у документах WO 00/46196 і WO 99/07678 розкрито сполуки, утворені від індол-2-карбонової кислоти, у зв'язку з їх протизапальною активністю;

- у документі WO98/41092 описані похідні індол-2-карбоксаміду, що впливають на біль.

Короткий опис винаходу

Даний винахід відноситься до нових сполук, похідних індолу, що є активаторами PPAR і вибраних

i) сполук формули



в якій:

R_a і R_b кожен незалежно означає атом водню, атом галогену, C₁-C₆ алкільну групу, CF₃, CN, CO-R₂ або OR₂, або фенільну групу, необов'язково заміщену C₁-C₄ алкільною групою або групою CF₃;

R₂ означає C₁-C₄ алкільну або CF₃ групу, або фенільну групу, необов'язково заміщену C₁-C₄ алкільною групою або групою CF₃;

R₃ і R₄ кожен незалежно означає атом водню або C₁-C₄ алкільну групу;

R означає атом водню або C₁-C₃ алкільну групу;

n=1, 2 або 3;

X означає одинарний зв'язок, атом кисню або атом сірки; і

Ar означає ароматичне або гетероароматичне кільце, вибране з групи, яку складають феніл, нафтил, хінолініл, ізохінолініл, піридиніл, піразоліл, імідазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, бензімідазоліл, бензотіазоліл, 2,1,3-бензотіадіазоліл, 3,4-дигідро-1,4-бензоксазиніл, 5,6,7,8-тетрагідронафталініл, 1,2,3,4-тетрагідрохінолініл, 1,2,3,4-тетрагідроізохінолініл, 1,2,3,4-тетрагідро-2-оксохінолініл, 3,4-дигідро-2H-бензопіраніл, індоліл, 2,3-дигідроіндоліл, бензофураніл, 2,3-дигідробензофураніл, 1,3-бензодіоксоліл, 1,4-бензодіоксаніл і бензоксазоліл, необов'язково заміщені одним чи кількома атомами або групами атомів, вибраних з атомів галогену і C₁-C₆ алкільної групи, фенільної групи, CF₃, CN, CO-R₂, OR₂, SR₂, NH-COR₂, морфолінілу, аміно і 4-морфоліносультонілу; і

ii) їх фармацевтично прийнятних солей.

Кращими сполуками згідно з винаходом є сполуки формули (I), наведеної вище, в якій виконано одна або декілька з наведених нижче умов:

- щонайменше один з R_a і R_b є відмінним від атома водню;

-Ag являє собою феніл або азотмістку гетероароматичну групу, вибрану з групи, яка включає хінолініл, ізохінолініл, піридиніл, піразоліл, імідазоліл, ізоксазоліл, тiazоліл, бензімідазоліл, бензотiazоліл, 2,1,3-бензотiadiazоліл, 1,2,3,4-тетрагідрохінолініл, 1,2,3,4-тетрагідроізохінолініл, 1,2,3,4-тетрагідро-2-оксохінолініл, індоліл, 2,3-дигідроіндоліл і бензоксазоліл, необов'язково заміщені одним чи кількома атомами або групами атомів, вибраних з атомів галогену і C_1-C_6 алкільної групи, CF_3 , CN , $CO-R_2$, OR_2 , SR_2 , $NH-COR_2$, морфолінілу, аміно і 4-морфоліносульфонілу; і n дорівнює 1 або 2.

Перше конкретне сімейство сполук згідно з винаходом складається із сполук формули (I), в якій X є атомом кисню, і їх фармацевтично-прийнятних солей.

Друге конкретне сімейство сполук згідно з винаходом складається із сполук формули (I), в якій X є одинарним зв'язком і щонайменше один з R_3 і R_4 є C_1-C_4 алкільною групою, і їх фармацевтично-прийнятних солей.

Третє конкретне сімейство сполук згідно з винаходом складається із сполук формули (I), в якій X є одинарним зв'язком, а R_3 і R_4 є атомом водню, і їх фармацевтично-прийнятних солей.

Відповідно до другого аспекту винахід стосується вищезгаданих сполук для їх застосування як фармакологічно-активних речовин і до фармацевтичних композицій, в яких вони присутні.

Винахід додатково відноситься до застосування щонайменше однієї сполуки формули (I) або однієї з її фармацевтично-прийнятних солей як активної речовини для виготовлення лікарського засобу, призначеного для застосування в терапії, зокрема, для боротьби з гіперхолестеринемією, гіперліпідемією, гіпертригліцеридемією, дисліпідемією, інсулінорезистентністю, діабетом або ожирінням, а також із серцево-судинними захворюваннями, які є наслідком дисбалансу сироваткових ліпопротеїнів. Сполуки згідно з винаходом також корисні як активні речовини лікарських засобів, призначених для попередження або лікування захворювань, зумовлених дисфункцією ендотелія, атеросклерозу, інфаркту міокарда, гіпертензії, проблем судин головного мозку, деяких запальних захворювань, наприклад, ревматоїдного артриту, і нейродегенеративних захворювань, таких як, зокрема, хвороба Альцгеймера або хвороба Паркінсона.

Докладний опис винаходу

У представленому описі під C_1-C_n алкільною групою (де n є цілим числом) розуміють нормальний, розгалужений або циклічний вуглеводневий ланцюг, що містить від 1 до n атомів вуглецю. Як приклад, і без обмеження, C_1-C_6 алкільна група може бути нормальною або розгалуженою групою загальної формули Cn_{2n+1} , такою як метил, етил, пропіл, бутіл, пентил, гексил, 1-метилетил, 1-метилпропіл, 2-метилпропіл, 1,1-диметилетил, 1-метилбутіл, 1,1-диметилпропіл, 1-метилпентил

або 1,1-диметилбутіл, або циклічною групою загальної формули Cn_{2n-1} , такою як циклопропіл, циклобутіл, циклопентил, циклогексил або циклопентилметил. Під галогеном розуміють атом фтору, хлору, бромово або йоду, де перевага надається фтору і хлору.

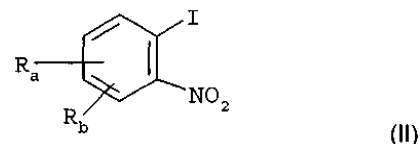
Сполуки формули (I), в якій R означає атом водню, є карбоновими кислотами, які можна використовувати у формі вільних кислот або у формі солей, де зазначені солі одержують шляхом об'єднання кислоти з фармацевтично-прийнятною нетоксичною неорганічною чи органічною основою. Прикладами неорганічних основ, які можна використовувати, є гідроксиди натрію, калію, магнію або кальцію. Прикладами органічних основ, які можна використовувати, є аміни, аміноспирти, основні амінокислоти, такі як лізин чи аргінін, або сполуки, які несуть функціональну групу четв'ятинного амонію, наприклад, бетаїн або холін.

Сполуки формули (I), в якій замісники R_3 і R_4 є різними, мають центр асиметрії. У випадку таких сполук винахід охоплює як рацемічні сполуки, так і кожний з оптичних ізомерів, розглянутий окремо.

Переважаючими сполуками згідно з винаходом є ті сполуки, в яких Ag є фенільною групою або азотмістким гетероциклом. Іншими переважними сполуками є ті сполуки, в яких R_a є атомом галогену або трифторметильною групою, а також ті, в яких n дорівнює 1 або 2.

Сполуки згідно з винаходом можуть бути отримані першим способом, який включає

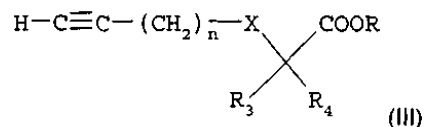
а) використання реакції Соногашири (див., наприклад, Tet. Lett., 1975, 4467) для взаємодії сполуки формули



в якій:

R_a і R_b кожен незалежно є атомом водню, фтору, хлору або бромово або C_1-C_6 алкільною групою, CF_3 , CN , $CO-R_2$ або OR_2 ; і

R_2 є C_1-C_4 алкільною групою або групою CF_3 , або фенільною групою, необов'язково заміщеною C_1-C_4 алкільною групою або групою, с похідним ацетилену формули



в якій:

n=1, 2 або 3;

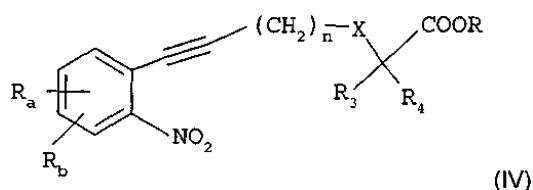
R_3 і R_4 кожен незалежно є атомом водню або C_1-C_4 алкільною групою;

R є C_1-C_3 алкільною групою; і

X є одинарним зв'язком, атомом кисню або атомом сірки,

у присутності йодиду міді, каталізатора на основі паладію, наприклад, тетракіс(трифенілфосфін)паладію, і органічної основи,

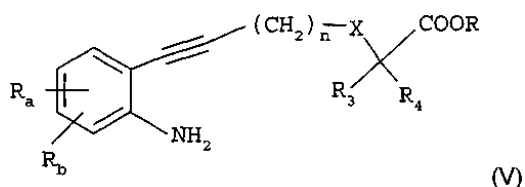
наприклад, триетиламіну, у розчиннику, наприклад, диметилформаміді (ДМФ), при температурі між 0 і 60°C, протягом 2-24 годин, з одержанням сполуки формули



в якій:

R_a , R_b , n , X , R_3 , R_4 і R є такими, як визначено для вихідних сполук;

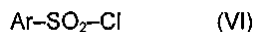
б) відновлення нітрогрупи, яку несе наведена вище сполука формули IV, наприклад, шляхом взаємодії з хлоридом олова в присутності етанолу, у розчиннику, наприклад, в етилацетаті, при температурі, близькій до кімнатної температури, протягом 1-24 годин, з одержанням аніліну формули



в якій:

R_a , R_b , n , X , R_3 , R_4 і R є такими, як визначено для вихідних сполук;

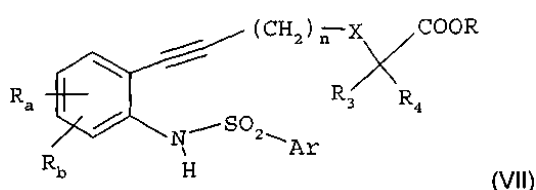
в) взаємодію сполуки формули V з арилсульфонілхлоридом формули



в якій:

Ar означає ароматичне або гетероароматичне кільце, вибране з групи, яку складають феніл, нафтил, хінолініл, ізохінолініл, піридиніл, піразоліл, імідазоліл, ізоксазоліл, тiazоліл, бензімідазоліл, бензотіазоліл, 2,1,3-бензотіадіазоліл, 3,4-дигідро-1,4-бензоксазиніл, 5,6,7,8-тетрагідронафталініл, 1,2,3,4-тетрагідрохінолініл, 1,2,3,4-тетрагідрізохінолініл, 1,2,3,4-тетрагідро-2-оксохінолініл, 3,4-дигідро-2Н-бензопіраніл, індолил, 2,3-дигідроіндолил, бензофураніл, 2,3-дигідробензофураніл, 1,3-бензодіоксоліл, 1,4-бензодіоксаніл і бензоксазоліл, необов'язково заміщені одним або кількома атомами або групами атомів, вибраних з атомів галогену і C_1-C_6 алкілу, фенілу, CF_3 , CN , $CO-R_2$, SR_2 , OR_2 , $NH-COR_2$, морфолінілу, аміно і 4-морфоліносульфонілу,

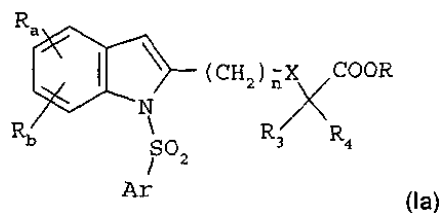
у присутності піридину при кімнатній температурі протягом 10-120 хвилин з одержанням сполуки формули



в якій:

R_a , R_b , n , X , R_3 , R_4 і Ar є такими, як визначено для вихідних сполук;

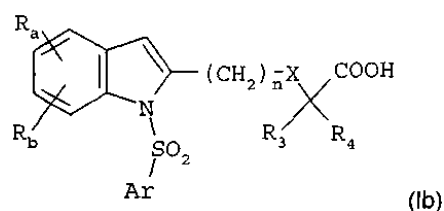
г) циклізацію сполуки формули VII, наприклад, шляхом взаємодії з ацетатом міді (II) (див., наприклад, J. Org. Chem., 2004, 69 (4), 1126-1136) у розчиннику, такому як 1,2-дихлоретан, при температурі, близькій до температури кипіння розчинника, протягом 4-24 годин з одержанням сполуки формули



в якій:

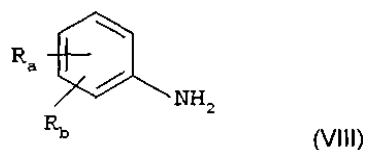
R_a , R_b , n , X , R_3 , R_4 і Ar є такими, як визначено для вихідних сполук; і

д) якщо необхідно, гідроліз естерної групи сполуки формули Ia, наприклад, шляхом взаємодії з неорганічною основою, такою як гідроксид натрію або гідроксид літію, з використанням методик, добре відомих фахівцям у даній області техніки, після чого продукт обробляють кислотою з одержанням сполуки формули I у формі її вільної кислоти:



У першому варіанті способу одержання сполуки формули I можуть бути отримані шляхом послідовності реакцій, яка включає

а) проведення реакції галогенування, переважно йодування, на аніліні формули

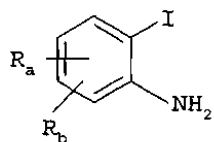


в якій:

R_a і R_b кожен незалежно означає атом водню, атом галогену або C_1-C_6 алкільну групу, CF_3 , CN , $CO-R_2$ або OR_2 ; і

R_2 означає C_1-C_4 алкільну групу або CF_3 , або фенільну групу, необов'язково заміщену C_1-C_4 алкільною групою або CF_3 ,

за допомогою галогенувального агента, наприклад, дихлорйодату бензилметиламонію, у розчиннику, такому як дихлорметан або метанол, при кімнатній температурі протягом 5-24 годин з одержанням сполуки формули

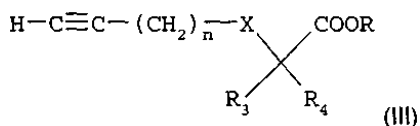


(IX)

в якій:

R_a і R_b є такими, як визначено для вихідних сполук;

б) взаємодію сполуки формули IX з похідним ацетилену формули



(III)

в якій:

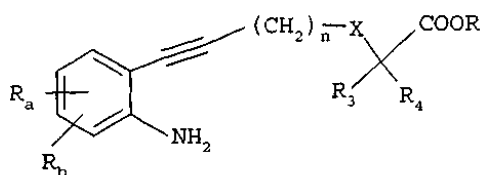
n=1, 2 або 3;

R₃ і R₄ кожен незалежно означає атом водню або C₁-C₄ алкільну групу;

R означає C₁-C₃ алкільну групу; і

X означає одинарний зв'язок, атом кисню або атом сірки,

в умовах, аналогічних описанню для стадії (а) вищеописаного загального способу, з одержанням сполуки формули

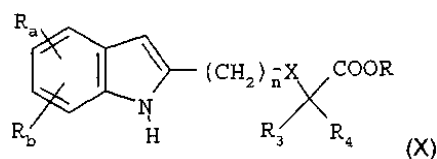


(V)

в якій:

R_a, R_b, n, X, R₃, R₄ і R є такими, як визначено для вихідних сполук;

в) циклізацію наведеної вище сполуки формули V в умовах, аналогічних описанню для проведення стадії (г) вищеописаного загального способу, з одержанням сполуки індолу формули



(X)

в якій:

R_a, R_b, n, X, R₃, R₄ і R є такими, як визначено для вихідних сполук;

г) взаємодію наведеної вище сполуки формули (X) з арилсульфонілхлоридом формули



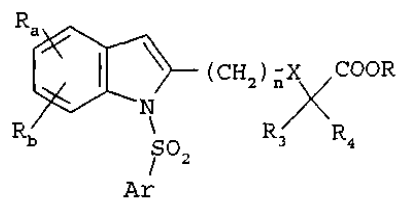
(VI)

в якій:

Ar є ароматичним або гетероароматичним кільцем, вибраним з групи, яку складають феніл, нафтил, хінолініл, ізохінолініл, піридиніл, піразоліл, імідазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, бензімідазоліл, бензотіазоліл, 2,1,3-бензотіадіазоліл, 3,4-дигідро-1,4-бензоксазиніл, 5,6,7,8-тетрагідронафталініл,

1,2,3,4-тетрагідрохінолініл, 1,2,3,4-тетрагідроізохінолініл, 1,2,3,4-тетрагідро-2-оксохінолініл, 3,4-дигідро-2H-бензопіраніл, індоліл, 2,3-дигідроіндоліл, бензофураніл, 2,3-дигідробензофураніл, 1,3-бензодіоксоліл, 1,4-бензодіоксаніл і бензоксазоліл, необов'язково заміщені одним чи кількома атомами або групами атомів, вибраних з атомів галогену і C₁-C₆ алкілу, фенілу, CF₃, CN, CO-R₂, SR₂, OR₂, NH-COR₂, морфолінілу, аміно і 4-морфоліносульфонілу,

у розчиннику, наприклад, у диметилформаміді, при кімнатній температурі протягом 1-12 годин, зазвичай після активації сполук індолу формули (X) гідридом натрію, з одержанням сполуки формули (Ia):

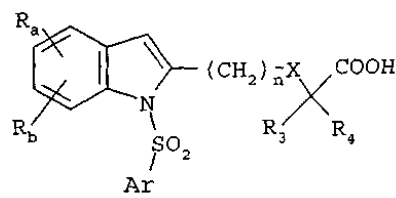


(Ia)

в якій:

R_a, R_b, n, X, R₃, R₄, R і Ar є такими, як визначено для вихідних сполук; і

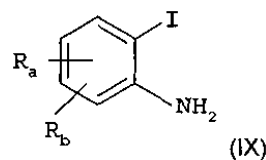
д) якщо необхідно, гідроліз естерної групи сполуки формули Ia, наприклад, шляхом взаємодії з неорганічною основою, такою як гідроксид натрію або гідроксид літію, з використанням методик, добре відомих фахівцям у даній галузі, після чого продукт обробляють кислотою з одержанням сполуки формули I у формі її вільної кислоти:



(Ib)

В другому варіанті способу одержання сполуки формули I можуть бути отримані шляхом серії реакцій, що включають

а) взаємодію сполуки формули IX:



(IX)

в якій:

R_a і R_b кожен незалежно означає атом водню, фтору, хлору чи броду або C₁-C₆ алкільну групу, CF₃, CN, CO-R₂ або OR₂; і

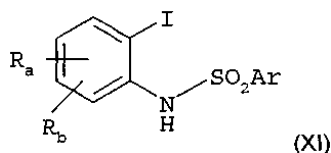
R₂ є C₁-C₄ алкільною групою або групою CF₃, або фенільною групою, необов'язково заміщеною C₁-C₄ алкільною групою або групою CF₃, з арилсульфонілхлоридом формули



(VI)

в якій:

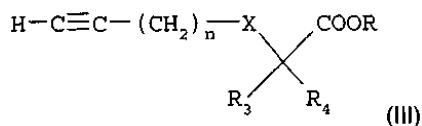
Ar є ароматичним або гетероароматичним кільцем, вибраним з групи, яку складають феніл, нафтил, хінолініл, ізохінолініл, піридиніл, піразоліл, імідазоліл, ізоксазоліл, тiazоліл, бензімідазоліл, бензотіазоліл, 2,1,3-бензотіадіазоліл, 3,4-дигідро-1,4-бензоксазиніл, 5,6,7,8-тетрагідронафталініл, 1,2,3,4-тетрагідрохінолініл, 1,2,3,4-тетрагідроізохінолініл, 1,2,3,4-тетрагідро-2-оксохінолініл, 3,4-дигідро-2H-бензопіраніл, індоліл, 2,3-дигідроіндоліл, бензофураніл, 2,3-дигідробензофураніл, 1,3-бензодіоксоліл, 1,4-бензодіоксаніл і бензоксазоліл, необов'язково заміщені одним чи кількома атомами або групами атомів, вибраних з атомів галогену і C₁-C₆ алкілу, фенілу, CF₃, CN, CO-R₂, OR₂, SR₂, NH-COR₂, морфолінілу, аміно і 4-морфоліносульфонілу, у розчиннику, наприклад, у диметилформаміді, при кімнатній температурі протягом 1-12 годин з одержанням сполуки формули



в якій:

R_a, R_b і Ar є такими, як визначено для вихідних сполук;

б) взаємодію сполуки формули XI з похідним ацетилену формули



в якій:

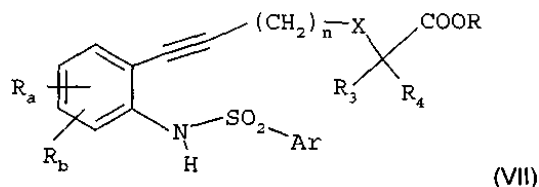
n=1, 2 або 3;

R₃ і R₄ кожен незалежно означає атом водню або C₁-C₄ алкільну групу;

R означає C₁-C₃ алкільну групу; і

X означає одинарний зв'язок, атом кисню або атом сірки,

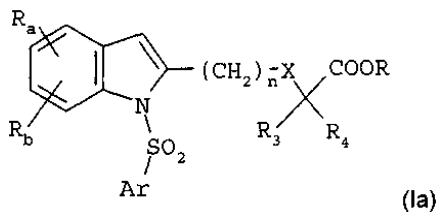
в умовах, аналогічних описаним для стадії (а) вищеописаного загального способу, з одержанням сполуки формули



в якій:

R_a, R_b, n, X, R₃, R₄, R і Ar є такими, як визначено для вихідних сполук;

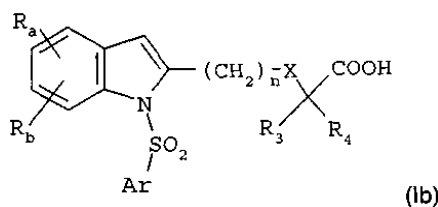
в) циклізацію наведеної вище сполуки формули VII в умовах, аналогічних описаним для проведення стадії (г) вищеописаного загального способу, з одержанням сполуки індолу формули



в якій:

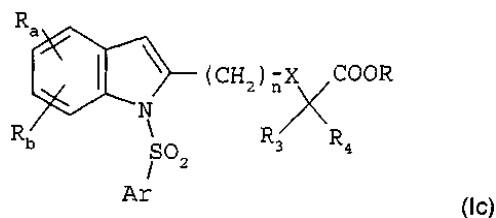
R_a, R_b, n, X, R₃, R₄, R і Ar є такими, як визначено для вихідних сполук; і

г) якщо необхідно, гідроліз естерної групи сполуки формули Ia, наприклад, шляхом взаємодії з неорганічною основою, такою як гідроксид натрію чи гідроксид літію, з використанням методик, добре відомих фахівцям у даній галузі, після чого продукт обробляють кислотою з одержанням сполуки формули I у формі її вільної кислоти:



У даному останньому способі можливе проведення двох стадій (б) і (в) в одній операції.

Сполуки формули I згідно з винаходом, в яких R_a (даний спосіб також застосовується до R_b) означає необов'язково заміщене фенільне кільце, можуть бути отримані з галогенованої сполуки формули



в якій:

R_a означає атом галогену, переважно атом бром, R_b означає атом водню, атом фтору чи хлору або C₁-C₆ алкільну групу, CF₃, CN, CO-R₂ або OR₂;

R₂ означає C₁-C₄ алкільну групу або групу CF₃, або фенільну групу, необов'язково заміщену C₁-C₄ алкільною групою або групою CF₃;

R₃ і R₄ кожен незалежно означає атом водню або C₁-C₄ алкільну групу;

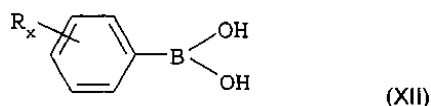
R означає C₁-C₃ алкільну групу;

n=1, 2 чи 3;

X означає одинарний зв'язок, атом кисню або атом сірки; і

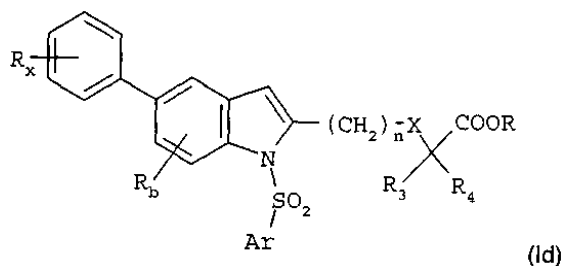
Ar є ароматичним або гетероароматичним кільцем, вибраним з групи, яку складають феніл, нафтил, хінолініл, ізохінолініл, піридиніл, піразоліл, імідазоліл, ізоксазоліл, тiazоліл, бензімідазоліл, бензотіазоліл, 2,1,3-бензотіадіазоліл, 3,4-дигідро-1,4-бензоксазиніл, 5,6,7,8-тетрагідронафталініл, 1,2,3,4-тетрагідрохінолініл, 1,2,3,4-тетрагідроізохінолініл, 1,2,3,4-тетрагідро-2-

оксохінолініл, 3,4-дигідро-2Н-бензопіраніл, індоліл, 2,3-дигідроіндоліл, бензофураніл, 2,3-дигідробензофураніл, 1,3-бензодіоксоліл, 1,4-бензодіоксаніл і бензоксазоліл, необов'язково заміщені одним чи кількома атомами або групами атомів, вибраних з атомів хлору і фтору і C₁-C₆ алкілу, фенілу, CF₃, CN, CO-R₂, OR₂, SR₂, NH-COR₂, морфолінілу, аміно і 4-морфоліносульфонілу, з фенілбороновою кислотою формули



в якій:

R_x означає атом водню або C₁-C₄ алкілну групу або групу CF₃, відповідно до реакції Сузукі (див., наприклад, Chem. Rev., 1995, 95, 2457) у присутності тетракіс(трифенілфосфін)паладію і основи, наприклад, карбонату натрію, у розчиннику, наприклад, у суміші тетрагідрофурану, метанолу і води, при температурі між 30°C і температурі кипіння розчинника, протягом 5-24 годин з одержанням сполуки формули Id:



в якій:

R, R_b, R_x, X, R₃, R₄, n і Ar є такими, як визначено для вихідних сполук.

Сполуки згідно з винаходом у формі солей кислоти формули Ib з неорганічною чи органічною основою можуть бути отримані загальноприйнятим шляхом, використовуючи способи, що добре відомі фахівцям у даній галузі, наприклад, шляхом змішування стехіометричних кількостей кислоти і основи в розчиннику, наприклад, у воді або у водно-спиртовій суміші, а потім ліофілізації отриманого розчину.

На деяких із стадій вищеописаних реакцій переважно можлива заміна традиційних методів нагрівання мікрохвильовим нагріванням з використанням реакторів, пристосованих до даного виду реакції. В даному випадку фахівцеві в даній області техніки повинно бути зрозуміло, що час "нагрівання" значно менше в порівнянні з часом, необхідним для стандартного нагрівання.

Наведені нижче Приклади одержання сполук формули (I) забезпечують краще розуміння винаходу.

У даних прикладах, що не обмежують обсяг винаходу, терміном "Підготовчі приклади" позначають приклади, в яких описаний синтез проміжних сполук, а термін "Приклади" представляє приклади, в яких описаний синтез сполук формули (I) згідно з винаходом. Серед скорочень "мм" означає

мілімоль. Температури плавлення вимірюють на установці Köfлер, або з використанням апарата Mettler, а спектральні значення ядерно-магнітного резонансу характеризуються хімічним зсувом, обчисленим відносно ТМС (тетраметилсилану), числом протонів, пов'язаних із сигналом, і формою сигналу (с - для синглету, д - для дублету, дд - для подвійного дублету, т - для триплету, к - для квартету, квінт. - для квінтету і м - для мультиплету). Робоча частота і використовуваний розчинник зазначені для кожної сполуки. Кімнатна температура складає 20°C±5°C. У деяких випадках структуру сполук підтверджували мас-спектроскопією (МС) з наступною рідинною хроматографією (РХ) (сполучення РХ/МС); вимірювання здійснювали на колонці Urtisphere HDO з фазою HDO (стовпчик: 50 x 2 мм x 3 мкм), швидкість протікання: 0,6 мл/хв (розщеплення: 1/3), рухлива фаза: А=Н₂О+0,5% ТФО (трифтороцтова кислота), В=ацетонітрил+0,5% ТФО (програмування градієнта: В=10-90% за 7 хв, потім плато при 90% протягом 2 хв, потім повернення до 10% за 1 хв і стабілізація при 10% протягом 3 хв); робоча температура: 45°C; УФ виявлення: від 210 до 260 нм. Мас-спектр одержували за допомогою ESI+, розпилення: 3500 В, температура блоку джерела: 130°C, десольватація: 230°C, газ десольватації: 600 л/год., газ дифузора: 100 л/год., напруга: 10 В/30 В/60 В. Результат виражали у масі (m/z) і часу утримування (Tr).

Підготовчий приклад 1

Метилловий естер 5-(5-хлор-2-нітрофеніл)-4-пентинової кислоти

Змішують 35,5 г (125 мм) 4-хлор-2-йод-1-нітробензолу, 510 мл триетиламіну, 2,88 г (2,5 мм) тетракіс(трифенілфосфін)паладію, 0,72 г йодиду міді і 50 мл диметилформаміду (ДМФ). Потім при кімнатній температурі, при перемішуванні додають 14 г (125 мм) метилового естеру 4-пентинової кислоти, і реакційну суміш перемішують протягом 24 годин при кімнатній температурі. Додають 100 мл толуолу і розчинники видаляють при зниженому тиску. Залишок після випарювання переносять в 150 мл етилацетату і 80 мл N соляної кислоти. Органічну фазу відокремлюють, промивають водою і потім сушать над сульфатом магнію і концентрують при зниженому тиску. Отримане масло коричневого кольору очищують хроматографією на силікагелі, використовуючи як елюент суміш циклогексан/етилацетат (9/1; об./об.), з одержанням 21,5 г очікуваного продукту у вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід=65%).

Т.пл.=75-78°C.

Підготовчий приклад 2

Метилловий естер 5-(2-аміно-5-хлорфеніл)-4-пентинової кислоти

Вносять в круглодонну колбу 90,6 г (400 мм) хлориду олова, 70 мл етилацетату і 22 мл етанолу. Цю суміш перемішують протягом 15 хвилин при кімнатній температурі і повільно додають розчин 21,5 г (80 мм) сполуки, отриманої згідно з Підготовчим прикладом 1. Реакційну суміш перемішують протягом 24 годин при кімнатній температурі і потім виливають в суміш 200 г льоду і 200 мл N розчину гідроксиду натрію. Отриману суміш екстрагують двічі з використанням 200 мл етилацетату; об'єднані органічні фази промивають

водою, сушать над сульфатом магнію і концентрують при зниженому тиску. Отримане масло очищають хроматографією на силікагелі, використовуючи як елюент суміш циклогексан/етилацетат (80/20; об./об.), з одержанням 9,1 г очікуваної сполуки у вигляді твердої речовини оранжевого кольору (вихід=30%).

Т.пл.=67°C.

Підготовчий приклад 3

Метилловий естер [5-хлор-2-(фенілсульфоніламіно)феніл]-4-пентинової кислоти

Готують розчин 1,2 г (5 мМ) сполуки, отриманої згідно з Підготовчим прикладом 2, в 15 мл піридину і додають 0,77 мл (6 мМ) бензолсульфонілхлориду. Суміш перемішують протягом 1 години при кімнатній температурі і потім концентрують при зниженому тиску. Маслоподібний залишок очищають хроматографією на силікагелі, використовуючи як елюент суміш циклогексан/етилацетат (8/2; об./об.), з одержанням 1,8 г очікуваної сполуки у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=95%).

¹H ЯМР (DMCOd₆, 300 МГц) δ: = 2,56 (с, 4H), 3,65 (с, 3H), 7,28-7,36 (м, 3H), 7,54-7,72 (м, 5H), 9,69 (с, 1H).

Приклад 1

Метилловий естер 5-хлор-1-(фенілсульфоніл)-1H-індол-2-пропанової кислоти

Готують розчин 300 мг (0,79 мМ) естеру, отриманого згідно з Підготовчим прикладом 3, в 35 мл 1,2-дихлоретану, додають 15 мг (0,08 мМ) ацетату міді (II) і суміш кип'ятять протягом 24 годин, перемішуючи. Потім розчинник видаляють при зниженому тиску і залишкову в'язку тверду речовину очищають хроматографією на силікагелі, використовуючи як елюент суміш толуол/етилацетат (9/1; об./об.), з одержанням 230 мг сполуки, отриманої у вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід=77%).

Т.пл.=93-96°C.

Приклад 2

5-Хлор-1-(фенілсульфоніл)-1H-індол-2-пропанова кислота

180 мг (0,46 мМ) Естеру, отриманого згідно з Прикладом 1, змішують з 16 мл ТГФ і 4 мл води, і додають 20 мг (0,48 мМ) гідроксиду літію (LiOH·1H₂O). Суміш перемішують протягом 3 годин при кімнатній температурі і потім концентрують при зниженому тиску. Залишок після випарювання переносять в 10 мл води і розчин підкислюють за допомогою 1 N розчину соляної кислоти. Осад білого кольору екстрагують етилацетатом й органічну фазу відокремлюють, сушать над сульфатом магнію і концентрують при зниженому тиску з одержанням 160 мг очікуваного продукту у вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід=93%).

Т.пл.=165-168°C.

Приклад 2а

Натрієва сіль 5-хлор-1-(фенілсульфоніл)-1H-індол-2-пропанової кислоти

114 мг (0,313 мМ) Кислоти, отриманої згідно з Прикладом 2, змішують з 10 мл води і 0,313 мл N розчину гідроксиду натрію. Додають при перемішуванні кілька крапель метанолу, отримуючи розчин. Суміш перемішують протягом 15 хвилин при

кімнатній температурі і потім частково концентрують при зниженому тиску. Потім розчин, що залишився, фільтрують і ліофілізують з одержанням 115 мг очікуваної солі у вигляді тонкодисперсного білого порошку (вихід=95%).

Т.пл. ≥250°C.

Підготовчий приклад 4

2-Йод-4-(трифторметил)анілін

Готують розчин 5 г (31 мМ) 4-(трифторметил)аніліну в 90 мл метанолу і 30 мл дихлорметану і додають 3,56 г (35,6 мМ) карбонату кальцію. Потім додають частинами 14,9 г (42,7 мМ) дихлорйодиду триметилбензиламонію при кімнатній температурі, з перемішуванням. Реакційне середовище перемішують протягом 24 годин при кімнатній температурі і потім фільтрують для видалення мінеральних солей. Фільтрат концентрують при зниженому тиску і сирий продукт очищають хроматографією на силікагелі, використовуючи як елюент суміш циклогексан/етилацетат (8/2; об./об.), з одержанням 6,65 г очікуваної сполуки у вигляді масла оранжевого кольору (вихід=75%).

¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ: = 5,0 (с, 2H), 6,82 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,38 (дд, J=5,5 Гц, 1,3 Гц, 1H), 7,79 (д, J=1,3 Гц, 1H).

Підготовчий приклад 5

Метилловий естер 5-[2-аміно-5-(трифторметил)феніл]-4-пентинової кислоти

Готують розчин 1,5 г (5,23 мМ) сполуки, отриманої згідно з Підготовчим прикладом 4, 0,644 г (5,75 мМ) метил 4-пентиноату і 90 мг (0,13 мМ) дихлорбіс(трифенілфосфін)паладію в 1 мл диметилформаміду і 2 мл діетиламіну і додають 50 мг (0,26 мМ) йодиду міді. Реакційну суміш опромінюють в мікрохвильовій печі при 120°C протягом 10 хвилин. Потім розчинники видаляють при зниженому тиску, і залишок після випарювання очищають хроматографією на силікагелі, використовуючи як елюент суміш циклогексан/етилацетат (8/2; об./об.), з одержанням 1,16 г очікуваної сполуки у вигляді масла оранжевого кольору (вихід=82%).

¹H ЯМР (DMCOd₆, 300 МГц) δ: = 2,65-2,75 (м, 4H), 3,64 (с, 3H), 5,99 (с, 2H), 6,78 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,33 (с, 1H).

Підготовчий приклад 6

Метилловий естер 5-(трифторметил)-1H-індол-2-пропанової кислоти

Готують розчин 1,16 г (4,28 мМ) естеру, отриманого згідно з Підготовчим прикладом 5, в 5 мл 1,2-дихлоретану і додають 1,3 г (6,4 мМ) ацетату міді. Реакційну суміш опромінюють в мікрохвильовій печі при 150°C протягом 30 хвилин і потім охолоджують і фільтрують. Фільтрат концентрують при зниженому тиску з одержанням 1 г очікуваної сполуки у вигляді твердої речовини коричневого кольору (вихід=86%).

Т.пл.=106-108°C.

Приклад 3

Метилловий естер 1-(фенілсульфоніл)-5-(трифторметил)-1H-індол-2-пропанової кислоти

0,18 г (4,6 мМ) Гідриду натрію (60% дисперсія в маслі) додають при 0°C до розчину 1 г (3,69 мМ) естеру, отриманого згідно з Підготовчим прикладом 6. Цю суміш перемішують протягом 15 хвилин і додають 0,98 г (5,5 мМ) бензолсульфонілхлориду

при 0°C. Суміш перемішують протягом 30 хвилин при кімнатній температурі і потім додають 100 мл 15% водного розчину хлориду амонію. Суміш екстрагують 3 рази з використанням 50 мл дихлорметану. Об'єднані органічні фази сушать над сульфатом магнію і концентрують при зниженому тиску. Маслоподібний залишок очищають хроматографією на силікагелі, використовуючи як елюент суміш циклогексан/етилацетат (8/2; об./об.), з одержанням 0,95 г очікуваного продукту у вигляді масла, яке кристалізується в зірочки оранжевого кольору (вихід=62%).

Т.пл.=81-83°C.

Приклад 4

1-(Фенілсульфоніл)-5-(трифторметил)-1Н-індол-2-пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 3, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=85%).

Т.пл.=170-172°C.

Підготовчий приклад 7

Метилловий естер 5-(2-аміно-5-бромфеніл)-4-пентинової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 5, та як вихідну сполуку - 4-бром-2-йоданілін, очікувану сполуку отримують у вигляді масла жовтого кольору (вихід=23%).

¹H ЯМР (DMCOd₆, 250 МГц) δ: = 2,61-2,74 (м, 4H), 3,63 (с, 3H), 5,46 (с, 2H), 6,63 (дд, J=8,3 Гц, 0,7 Гц, 1H), 7,1-7,2 (м, 2H).

Підготовчий приклад 8

Метилловий естер 5-бром-1Н-індол-2-пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 6, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 7, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини коричневого кольору (вихід=98%).

¹H ЯМР (DMCOd₆, 250 МГц) δ: = 2,75 (т, J=7,3 Гц, 2H), 2,98 (т, J=7,2 Гц, 2H), 3,60 (с, 3H), 6,14 (с, 1H), 7,1 (дд, J=8,5 Гц, 1,9 Гц, 1H), 7,2 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,58 (д, J=1,9 Гц, 1H), 11,1 (с, 1H).

Приклад 5

Метилловий естер 5-бром-1-(фенілсульфоніл)-1Н-індол-2-пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 3, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 8, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини світло-коричневого кольору (вихід=25%).

Т.пл.=109-113°C.

Приклад 6

5-Бром-1-(фенілсульфоніл)-1Н-індол-2-пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 5, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=81%).

Т.пл.=188-190°C.

Приклад 7

Метилловий естер 1-(фенілсульфоніл)-5-[4-(трифторметил)феніл]-1Н-індол-2-пропанової кислоти

Готують розчин 0,5 г (1,18 мМ) естеру, отриманого згідно з Прикладом 5, і 0,68 г (0,59 мМ) тетракіс(трифенілфосфін)паладію в 5 мл ТГФ і додають розчин 0,84 г (4,4 мМ) 4-(трифторметил)фенілборної кислоти в 2,5 мл метанолу, після чого додають розчин 282 мг (2,6 мМ) карбонату натрію в 1 мл води. Потім суміш перемішують при температурі кипіння розчинника протягом 24 годин. Після охолодження до кімнатної температури суміш розбавляють 20 мл дихлорметану і сушать над сульфатом магнію. Отриманий розчин концентрують при зниженому тиску, і залишок після випарювання переносять в 50 мл етилового етеру. Отриманий розчин промивають 3 рази з використанням 15 мл 1 N розчину гідроксиду натрію і потім водою до нейтральної реакції промивних вод, сушать над сульфатом магнію і концентрують при зниженому тиску. Маслоподібний залишок очищають хроматографією на силікагелі, використовуючи як елюент суміш циклогексан/етилацетат (85/15; об./об.), з одержанням 57 мг очікуваної сполуки у вигляді масла бежевого кольору (вихід=10%).

¹H ЯМР (DMCOd₆, 250 МГц) δ: = 2,84 (т, J=7,1 Гц, 2H), 3,32 (д, J=7,2 Гц, 2H), 3,62 (с, 3H), 6,68 (с, 1H), 7,56-7,71 (м, 5H), 7,78-7,91 (м, 6H), 8,13 (д, 1H).

Приклад 8

1-(Фенілсульфоніл)-5-[4-(трифторметил)феніл]-1Н-індол-2-пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 7, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід=76%).

Т.пл.=162°C.

Підготовчий приклад 9

Метилловий естер 5-(2-нітрофеніл)-4-пентинової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 1, та як вихідну сполуку - 1-йод-2-нітробензол, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід=53%).

Т.пл.=44-46°C.

Підготовчий приклад 10

Метилловий естер 6-(5-хлор-2-нітрофеніл)-5-гексинової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 1, та як вихідну сполуку - метилловий естер 5-гексинової кислоти, очікуваний продукт отримують у вигляді масла коричневого кольору (вихід=73%).

¹H ЯМР (DMCOd₆, 250 МГц) δ: = 1,81 (м, 2H), 2,54 (м, 4H), 3,60 (с, 3H), 7,69 (дд, 1H), 7,81 (д, 1H), 8,09 (д, 1H).

Підготовчий приклад 11

Метилловий естер 7-(5-хлор-2-нітрофеніл)-6-гептинової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 1, та як вихідну сполуку - метилловий естер 6-гептинової кислоти, очікуваний продукт отримують у вигляді масла коричневого кольору (вихід=98%).

^1H ЯМР (DMSCOD_6 , 250 МГц) δ : = 1,34-1,73 (м, 4Н), 2,36 (т, 2Н), 2,53 (т, 2Н), 3,59 (с, 3Н), 7,66 (дд, 1Н), 7,79 (д, 1Н), 8,09 (д, 1Н).

Підготовчий приклад 12

Метилловий естер 5-(2-амінофеніл)-4-пентинової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 9, очікуваний продукт отримують у вигляді безбарвного масла (вихід=53%).

^1H ЯМР (DMSCOD_6 , 250 МГц) δ : = 2,67 (м, 4Н), 3,63 (с, 3Н), 5,25 (с, 2Н), 6,46 (м, 1Н), 6,65 (дд, 1Н), 7,02 (м, 2Н).

Підготовчий приклад 13

Метилловий естер 6-(2-аміно-5-хлорфеніл)-5-гексинової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 10, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід=41%).

^1H ЯМР (DMSCOD_6 , 250 МГц) δ : = 1,83 (м, 2Н), 2,48 (м, 4Н), 3,59 (с, 3Н), 5,40 (с, 2Н), 6,67 (д, 1Н), 7,03 (дд, 1Н), 7,08 (д, 1Н).

Підготовчий приклад 14

Метилловий естер 7-(2-аміно-5-хлорфеніл)-6-гептинової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 11, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід=68%).

Т.пл.=66°C.

Підготовчий приклад 15

Метилловий естер 5-(2-аміно-5-фторфеніл)-4-пентинової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 5, та як вихідну сполуку - 4-фтор-2-йодоанілін, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини коричневого кольору (вихід=45%).

^1H ЯМР (DMSCOD_6 , 300 МГц) δ : = 2,6-2,75 (м, 4Н), 3,63 (с, 3Н), 5,16 (с, 2Н), 6,6-6,7 (м, 1Н), 6,8-6,85 (м, 2Н).

Підготовчий приклад 16

Метилловий естер 5-(2-аміно-4,5-дихлорфеніл)-4-пентинової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 5, та як вихідну сполуку - 4,5-дихлор-2-йодоанілін, очікуваний продукт отримують у вигляді кристалів бежевого кольору (вихід=87%).

^1H ЯМР (DMSCOD_6 , 300 МГц) δ : = 2,65-2,75 (м, 4Н), 3,63 (с, 3Н), 5,70 (с, 2Н), 6,87 (с, 1Н), 7,24 (с, 1Н).

Підготовчий приклад 17

Метилловий естер 5-(2-аміно-5,6-дихлорфеніл)-4-пентинової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 5, та як вихідну сполуку - 3,4-дихлор-2-йодоанілін, очікуваний продукт отримують у вигляді безбарвного масла (вихід=49%).

^1H ЯМР (DMSCOD_6 , 300 МГц) δ : = 2,6-2,8 (м, 4Н), 3,63 (с, 3Н), 5,74 (с, 2Н), 6,65 (д, 1Н), 7,20 (д, 1Н).

Підготовчий приклад 18

Метилловий естер 5-[2-аміно-4-(трифторметил)феніл]-4-пентинової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 5, та як вихідну сполуку - 5-(трифторметил)-2-йодоанілін, очікуваний продукт отримують у вигляді кристалів оранжевого кольору (вихід=71%).

Т.пл.=42°C.

Підготовчий приклад 19

Метилловий естер 5-(2-аміно-5-ацетилфеніл)-4-пентинової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 5, та як вихідну сполуку - 4-аміно-3-йодацетофенон, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід=39%).

^1H ЯМР (DMSCOD_6 , 300 МГц) δ : = 2,39 (с, 3Н), 2,65-2,75 (м, 4Н), 3,64 (с, 3Н), 6,15 (с, 2Н), 6,69 (д, 1Н), 7,64 (дд, 1Н), 7,69 (д, 1Н).

Підготовчий приклад 20

Метилловий естер 5-(2-аміно-4-хлор-5-фторфеніл)-4-пентинової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 5, та як вихідну сполуку - 5-хлор-4-фтор-2-йодоанілін, очікуваний продукт отримують у вигляді кристалів коричневого кольору (вихід=81%).

Т.пл.=67-68°C.

Підготовчий приклад 21

Метилловий естер 5-(2-аміно-5-ціанофеніл)-4-пентинової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 5, та як вихідну сполуку - 4-аміно-3-йодобензонітрил, очікуваний продукт отримують у вигляді безбарвного масла (вихід=52%).

^1H ЯМР (DMSCOD_6 , 300 МГц) δ : = 2,65-2,75 (м, 4Н), 3,63 (с, 3Н), 6,27 (с, 2Н), 6,73 (д, 1Н), 7,38 (дд, 1Н), 7,46 (д, 1 Гц, 1Н).

Підготовчий приклад 22

Метилловий естер 5-(2-аміно-5-бензоїлфеніл)-4-пентинової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 5, та як вихідну сполуку - 4-аміно-3-йодобензофенон, очікуваний продукт отримують у вигляді масла жовтого кольору (вихід=54%).

^1H ЯМР (DMSCOD_6 , 300 МГц) δ : = 2,63-2,73 (м, 4Н), 3,62 (с, 3Н), 6,28 (с, 2Н), 6,75 (д, 1Н), 7,47-7,61 (м, 7Н).

Підготовчий приклад 23

Метилловий естер 5-(2-аміно-3,5-дихлорфеніл)-4-пентинової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 5, та як вихідну сполуку - 2,4-дихлор-6-йоданілін, очікуваний продукт отримують у вигляді масла темного кольору (вихід=87%).

^1H ЯМР (DMSCOD_6 , 300 МГц) δ : = 2,6-2,8 (м, 4Н), 3,64 (с, 3Н), 5,55 (с, 2Н), 7,13 (д, 1Н), 7,33 (д, 1Н).

Підготовчий приклад 24

Метилловий естер 5-[2-[(фенілсульфоніл)аміно]феніл]-4-пентинової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 3, та як вихідну сполуку -

сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 12, очікуваний продукт отримують у вигляді безбарвного масла (вихід=82%).

^1H ЯМР (DMCOd_6 , 300 МГц) δ : = 2,57 (с, 4Н), 3,65 (с, 3Н), 7,13 (м, 1Н), 7,22-7,28 (м, 3Н), 7,52-7,62 (м, 3Н), 7,71 (дд, 2Н), 9,49 (с, 1Н).

Підготовчий приклад 25
Метилловий естер 5-[5-хлор-2-[[4-метилфеніл)сульфоніл]аміно]феніл]-4-пентинової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 3, та як вихідну сполуку - п-толуолсульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді масла жовтого кольору (вихід=85%).

^1H ЯМР (DMCOd_6 , 250 МГц) δ : = 2,35 (с, 3Н), 2,56 (с, 4Н), 3,65 (с, 3Н), 7,31 (м, 5Н), 7,59 (д, 2Н), 9,57 (с, 1Н).

Підготовчий приклад 26
Метилловий естер 5-[5-хлор-2-[[2,3-дихлорфеніл)сульфоніл]аміно]феніл]-4-пентинової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 3, та як вихідну сполуку - 2,3-дихлорбензолсульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=85%).

Т.пл.=64°C.

Підготовчий приклад 27
Метилловий естер 5-[5-хлор-2-[[3-метилфеніл)сульфоніл]аміно]феніл]-4-пентинової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 3, та як вихідну сполуку - м-толуолсульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=82%).

Т.пл.=69°C.

Підготовчий приклад 28
Метилловий естер 5-[5-хлор-2-[[2,4-дихлорфеніл)сульфоніл]аміно]феніл]-4-пентинової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 3, та як вихідну сполуку - 2,4-дихлорбензолсульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді безбарвного масла (вихід=96%).

^1H ЯМР (DMCOd_6 , 300 МГц) δ : = 2,56 (с, 4Н), 3,64 (с, 3Н), 7,27 (дд, J=8,4, 0,78 Гц, 1Н), 7,36 (м, 2Н), 7,58 (дд, 1Н), 7,84 (д, 1Н), 7,89 (с, 1Н), 10,06 (с, 1Н).

Підготовчий приклад 29
Метилловий естер 5-[5-хлор-2-[[4-(трифторметил)феніл)сульфоніл]аміно]феніл]-4-пентинової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 3, та як вихідну сполуку - 4-(трифторметил)бензолсульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини рожевого кольору (вихід=50%).

Т.пл.=80°C.

Підготовчий приклад 30
Метилловий естер 5-[5-хлор-2-[[4-метоксифеніл)сульфоніл]аміно]феніл]-4-пентинової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 3, та як вихідну сполуку - 4-метоксибензолсульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді масла жовтого кольору (вихід=84%).

^1H ЯМР (DMCOd_6 , 300 МГц) δ : = 2,58 (с, 4Н), 3,65 (с, 3Н), 3,80 (с, 3Н), 7,05 (м, 2Н), 7,29 (м, 2Н), 7,36 (дд, 1Н), 7,63 (м, 2Н), 9,47 (с, 1Н).

Підготовчий приклад 31
Метилловий естер 5-[5-хлор-2-[[4-ацетилфеніл)сульфоніл]аміно]феніл]-4-пентинової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 3, та як вихідну сполуку - 4-ацетилбензолсульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=59%).

Т.пл.=88°C.

Підготовчий приклад 32
Метилловий естер 5-[2-[[1,1-біфеніл]-4-ілсульфоніл]аміно]-5-хлорфеніл]-4-пентинової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 3, та як вихідну сполуку - (1,1'-біфеніл)-4-ілсульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=81%).

Т.пл.=93°C.

Підготовчий приклад 33
Метилловий естер 5-[5-хлор-2-[[2-(трифторметил)феніл)сульфоніл]аміно]феніл]-4-пентинової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 3 та як вихідну сполуку - 2-(трифторметил)бензолсульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді масла оранжевого кольору (вихід=73%).

^1H ЯМР (DMCOd_6 , 250 МГц) δ : = 2,56 (с, 4Н), 3,63 (с, 3Н), 1,21-1,42 (м, 3Н), 7,83 (м, 2Н), 7,96 (м, 2Н), 9,95 (с, 1Н).

Підготовчий приклад 34
Метилловий естер 5-[5-хлор-2-[[3-метоксифеніл)сульфоніл]аміно]феніл]-4-пентинової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 3, та як вихідну сполуку - 3-метоксибензолсульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді масла жовтого кольору (вихід=86%).

^1H ЯМР (DMCOd_6 , 300 МГц) δ : = 2,56 (с, 4Н), 3,65 (с, 3Н), 3,76 (с, 3Н), 7,12-7,31 (м, 4Н), 7,37 (дд, 1Н), 7,44 (м, 1Н), 7,69 (с, 1Н), 9,69 (с, 1Н).

Підготовчий приклад 35
Метилловий естер 5-[5-хлор-2-[[2,5-диметоксифеніл)сульфоніл]аміно]феніл]-4-пентинової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 3, та як вихідну сполуку - 2,5-диметоксибензолсульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід=92%).

PX/MS: m/z=438; T_g=5,97 хвил.

Підготовчий приклад 36
Метилловий естер 5-[5-хлор-2-[[4-(1,1-диметилетил)феніл)сульфоніл]аміно]феніл]-4-пентинової кислоти

РХ/МС: $m/z=420$; Tr=6,66 хвил.

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 3, та як вихідну сполуку -

4-феноксibenзолсульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід=71%).

РХ/МС: $m/z=470$; $T_r=6,67$ хвил.

Підготовчий приклад 50

Метилловий естер 5-[5-хлор-2-[(1-нафталенілсульфоніл)аміно]феніл]-4-пентинової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 3, та як вихідну сполуку - 1-нафталінсульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді масла коричневого кольору (вихід=89%).

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 300 МГц) δ : = 2,15 (т, 2H), 2,44 (т, 2H), 3,63 (с, 3H), 7,18 (с, 1H), 7,34 (с, 2H), 7,62 (м, 3H), 8,01 (дд, 1H), 8,04 (д, 1H), 8,22 (д, 1H), 8,72 (д, 1H), 10,01 (с, 1H).

Підготовчий приклад 51

Метилловий естер 5-[5-хлор-2-[(2-нафталенілсульфоніл)аміно]феніл]-4-пентинової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 3, та як вихідну сполуку - 2-нафталінсульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді безбарвного масла (вихід=22%).

РХ/МС: $m/z=428$; $T_r=6,63$ хвил.

Підготовчий приклад 52

Метилловий естер 5-[5-хлор-2-[(4-метил-1-нафталеніл)сульфоніл]аміно]феніл]-4-пентинової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 3, та як вихідну сполуку - 4-метил-1-нафталінсульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді масла жовтого кольору (вихід=77%).

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 250 МГц) δ : = 2,24 (т, 2H), 2,37 (т, 2H), 2,70 (с, 3H), 3,64 (с, 3H), 7,25 (с, 1H), 7,33 (с, 2H), 7,45 (дд, 1H), 7,68 (м, 2H), 7,93 (д, 1H), 8,15 (м, 1H), 8,75 (м, 1H), 9,91 (с, 1H).

Підготовчий приклад 53

Метилловий естер 5-[2-[[5-(ацетиламіно)-1-нафталеніл]сульфоніл]аміно]-5-хлорфеніл]-4-пентинової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 3, та як вихідну сполуку - 5-(ацетиламіно)-1-нафталінсульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді безбарвного масла (вихід=94%).

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 300 МГц) δ : = 2,18 (с, 3H), 2,23 (т, 2H), 2,41 (т, 2H), 3,62 (с, 3H), 7,18 (с, 1H), 7,32 (с, 2H), 7,62 (м, 2H), 7,76 (д, 1H), 8,04 (дд, 1H), 8,35 (д, 1H), 8,58 (д, 1H), 10,03 (с, 1H).

Підготовчий приклад 54

Метилловий естер 5-[5-хлор-2-[(8-хінолінсульфоніл)аміно]феніл]-4-пентинової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 3, та як вихідну сполуку - 8-хінолінсульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді масла жовтого кольору (вихід=76%).

РХ/МС: $m/z=429$; $T_r=5,96$ хвил.

Підготовчий приклад 55

Метилловий естер 6-[5-хлор-2-[(фенілсульфоніламіно)феніл]-5-гексинової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 3, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 13, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини оранжевого кольору (вихід=66%).

$T_{пл}=90^\circ\text{C}$.

Підготовчий приклад 56

Метилловий естер 6-[5-хлор-2-[[2,3-дихлорфеніл)сульфоніл]аміно]феніл]-5-гексинової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 55, та як вихідну сполуку - 2,3-дихлорбензолсульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді масла жовтого кольору (вихід=87%).

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 250 МГц) δ : = 1,72 (м, 2H), 2,35 (т, 2H), 2,43 (т, 2H), 3,60 (с, 3H), 7,25-7,36 (м, 2H), 7,39 (с, 1H), 7,48 (т, 1H), 7,79 (д, 1H), 7,90 (д, 1H), 10,28 (с, 1H).

Підготовчий приклад 57

Метилловий естер 6-[5-хлор-2-[[4-метоксифеніл)сульфоніл]аміно]феніл]-5-гексинової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 55, та як вихідну сполуку - 4-метоксибензолсульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді масла жовтого кольору (вихід=43%).

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 250 МГц) δ : = 1,73 (м, 2H), 2,35-2,48 (м, 4H), 3,62 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 7,04 (д, 2H), 7,25-7,35 (м, 3H), 7,60 (д, 2H), 9,57 (с, 1H).

Підготовчий приклад 58

Метилловий естер 6-[5-хлор-2-[(8-хінолінілсульфоніл)аміно]феніл]-5-гексинової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 55, та як вихідну сполуку - 8-хінолінсульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку білого кольору (вихід=48%).

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 300 МГц) δ : = 1,77 (м, 2H), 2,44 (м, 4H), 3,61 (с, 3H), 7,29 (с, 2H), 7,43 (д, 1H), 7,75 (м, 2H), 8,32 (д, 1H), 8,39 (д, 1H), 8,55 (д, 1H), 9,01 (с, 1H), 9,08 (д, 1H).

Підготовчий приклад 59

Метилловий естер 6-[5-хлор-2-[[4-(1-метилетил)феніл)сульфоніл]аміно]феніл]-5-гексинової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 55, та як вихідну сполуку - 4-ізопропілбензолсульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді масла оранжевого кольору (вихід=86%).

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 300 МГц) δ : = 1,20 (д, 6H), 1,71 (м, 2H), 2,34 (т, 2H), 2,41 (т, 2H), 2,73 (м, 1H), 3,61 (с, 3H), 7,26-7,62 (м, 5H), 9,71 (с, 1H).

Підготовчий приклад 60

Метилловий естер 6-[5-хлор-2-[(2-нафталенілсульфоніл)аміно]феніл]-5-гексинової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 55, та як вихідну сполуку - 2-нафталінсульфонілхлорид, очікуваний продукт

отримують у вигляді масла жовтого кольору (вихід=69%).

¹H ЯМР (DMCOd₆, 300 МГц) δ: = 1,59 (м, 2H), 2,20 (т, J=7,1 Гц, 2H), 2,32 (т, J=7,4 Гц, 2H), 3,61 (с, 3H), 7,08-7,34 (м, 3H), 7,63-7,74 (м, 3H), 7,99-8,33 (м, 3H), 9,91 (с, 1H).

Підготовчий приклад 61

Метилловий естер 6-[5-хлор-2-[[3,5-диметилфеніл]сульфоніл]аміно]феніл]-5-гексинової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 55, та як вихідну сполуку - 3,5-диметилбензолсульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку білого кольору (вихід=71%).

Т.пл.=92-94°C.

Підготовчий приклад 62

Метилловий естер 6-[5-хлор-2-[[3-метоксибеніл]сульфоніл]аміно]феніл]-5-гексинової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 55, та як вихідну сполуку - 3-метоксибензолсульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку жовтого кольору (вихід=82%).

Т.пл.=71-76°C.

Підготовчий приклад 63

Метилловий естер 6-[5-хлор-2-[[2,5-диметоксибеніл]сульфоніл]аміно]феніл]-5-гексинової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 55, та як вихідну сполуку - 2,5-диметоксибензолсульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку білого кольору (вихід=80%).

Т.пл.=115-117°C.

Підготовчий приклад 64

Метилловий естер 6-[5-хлор-2-[[1-нафталеніл]сульфоніл]аміно]феніл]-5-гексинової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 55, та як вихідну сполуку - 1-нафталінсульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку жовтого кольору (вихід=81%).

Т.пл. = 93-95°C.

Підготовчий приклад 65

Метилловий естер 5-фтор-1H-індол-2-пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 6, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 15, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=71%).

¹H ЯМР (DMCOd₆, 300 МГц) δ: = 2,75 (т, 2H), 2,98 (т, 2H), 3,61 (с, 3H), 6,14 (дд, 1H), 6,82 (ддд, 1H), 7,15 (дд, 1H), 7,25 (дд, 4,68 Гц, 1H), 11,02 (с, 1H).

Підготовчий приклад 66

Метилловий естер 5,6-дихлор-1H-індол-2-пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 6, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 16, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини коричневого кольору (вихід=100%).

Т.пл.=142°C.

Підготовчий приклад 67

Метилловий естер 4,5-дихлор-1H-індол-2-пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 6, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 17, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини коричневого кольору (вихід=90%).

¹H ЯМР (DMCOd₆, 300 МГц) δ: = 2,78 (т, 2H), 3,01 (т, 2H), 3,61 (с, 3H), 6,24 (с, 1H), 7,17 (д, 1H), 7,29 (д, 1H), 11,49 (с, 1H).

Підготовчий приклад 68

Метилловий естер 6-(трифторметил)-1H-індол-2-пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 6, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 18, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=91%).

Т.пл.=108-110°C.

Підготовчий приклад 69

Метилловий естер 5-ацетил-1H-індол-2-пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 6, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 19, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=91%).

¹H ЯМР (DMCOd₆, 250 МГц) δ: = 2,57 (с, 3H), 2,77 (т, 2H), 3,01 (т, 2H), 3,61 (с, 3H), 6,32 (с, 1H), 7,34 (д, 1H), 7,66 (дд, 1H), 8,15 (д, 1H), 11,33 (с, 1H).

Підготовчий приклад 70

Метилловий естер 6-хлор-5-фтор-1H-індол-2-пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 6, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 20, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини сірого кольору (вихід=92%).

Т.пл.=138-139°C.

Підготовчий приклад 71

Метилловий естер 5,7-дихлор-1H-індол-2-пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 6, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 23, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини коричневого кольору (вихід=30%).

¹H ЯМР (DMCOd₆, 250 МГц) δ: = 2,77 (т, 2H), 3,02 (т, 2H), 3,61 (с, 3H), 6,26 (с, 1H), 7,15 (д, 1H), 7,47 (д, 1H), 11,47 (с, 1H).

Підготовчий приклад 72

Метилловий естер 5-ціано-1H-індол-2-пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 6, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 21, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=72%).

¹H ЯМР (DMCOd₆, 250 МГц) δ: = 2,77 (т, 2H), 3,02 (т, 2H), 3,60 (с, 3H), 6,33 (с, 1H), 7,35 (дд, 1H), 7,35 (дд, 1,6 Гц, 1H), 7,4 (д, 1H), 7,93 (д, 1H), 11,56 (с, 1H).

Підготовчий приклад 73

Метилловий естер 5-бензоїл-1Н-індол-2-пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 6, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 22, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини коричневого кольору (вихід=44%).

¹H ЯМР (DMCOd₆, 250 МГц) δ: = 2,77 (т, 2Н), 3,02 (т, 2Н), 3,61 (с, 3Н), 6,33 (с, 1Н), 7,42 (д, 1Н), 7,45-7,75 (м, 7Н), 7,86 (д, 1Н), 11,42 (с, 1Н).

Підготовчий приклад 74

Метилловий естер 7-[5-хлор-2-[(фенілсульфоніл)аміно]феніл]-6-гептинової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 3, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 14, очікуваний продукт отримують у вигляді безбарвного масла (вихід=54%).

¹H ЯМР (DMCOd₆, 250 МГц) δ: = 1,55 (м, 4Н), 2,33 (м, 4Н), 3,60 (с, 3Н), 7,22 (м, 3Н), 7,61 (м, 5Н), 9,75 (с, 1Н).

Підготовчий приклад 75

Метилловий естер 6-[5-хлор-2-[[3,4-дигідро-4-метил-2Н-1,4-бензоксазин-7-іл)сульфоніл]аміно]феніл]-5-гексинової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 55, та як вихідну сполуку - 3,4-дигідро-4-метил-2Н-1,4-бензоксазин-7-сульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку білого кольору (вихід=88%).

Т.пл.=131-133°C.

Підготовчий приклад 76

Метилловий естер 6-[5-хлор-2-[[1,2,3,4-тетрагідро-2-(трифторацетил)-7-ізохінолініл)сульфоніл]аміно]феніл]-5-гексинової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 55, та як вихідну сполуку - 1,2,3,4-тетрагідро-2-(трифторацетил)-7-ізохінолінсульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді масла жовтого кольору (вихід=89%).

¹H ЯМР (DMCOd₆, 300 МГц) δ: = 1,70-1,75 (м, 2Н), 2,35-2,45 (м, 4Н), 3,0 (т, 2Н), 3,85 (т, 2Н), 4,80 (с, 2Н), 7,30-7,35 (м, 4Н), 7,60 (дд, 1Н), 7,65 (д, 1Н), 9,80 (с, 1Н).

Підготовчий приклад 77

Метилловий естер 6-[5-хлор-2-[[2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)сульфоніл]аміно]феніл]-5-гексинової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 55, та як вихідну сполуку - 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-сульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді масла жовтого кольору (вихід=95%).

¹H ЯМР (DMCOd₆, 250 МГц) δ: = 1,70-1,81 (м, 2Н), 2,37-2,51 (м, 4Н), 3,61 (с, 3Н), 4,25-4,32 (м, 4Н), 6,59-7,37 (м, 6Н), 9,63 (с, 1Н).

Підготовчий приклад 78

Метилловий естер 6-[5-хлор-2-[[6-бензотіазоліл)сульфоніл]аміно]феніл]-5-гексинової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 55, та як вихідну сполуку - 6-бензотіазолсульфонілхлорид, очікуваний про-

дукт отримують у вигляді масла жовтого кольору (вихід=63%).

¹H ЯМР (DMCOd₆, 300 МГц) δ: = 1,56-1,66 (м, 2Н), 2,23 (т, 2Н), 2,35 (т, 2Н), 3,60 (с, 3Н), 7,27-7,39 (м, 3Н), 7,79 (д, 1Н), 8,21 (д, 1Н), 8,60 (с, 1Н), 9,61 (с, 1Н), 9,97 (с, 1Н).

Підготовчий приклад 79

Метилловий естер 6-[5-хлор-2-[[6-(4-морфолініл)-3-піридиніл)сульфоніл]аміно]феніл]-5-гексинової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 55, та як вихідну сполуку - 6-(4-морфолініл)-3-піридинілсульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді масла жовтого кольору (вихід=66%).

¹H ЯМР (DMCOd₆, 300 МГц) δ: = 1,69-1,79 (м, 2Н), 2,36-2,51 (м, 4Н), 3,55-3,58 (м, 4Н), 3,60 (с, 3Н), 3,64-3,68 (м, 4Н), 6,87 (д, 1Н), 7,29-7,39 (м, 3Н), 7,64 (дд, 1Н), 8,30 (д, 1Н), 9,58 (с, 1Н).

Підготовчий приклад 80

Метилловий естер 6-[5-хлор-2-[[3,5-диметил-4-ізоксазоліл)сульфоніл]аміно]феніл]-5-гексинової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 55, та як вихідну сполуку - 3,5-диметил-4-ізоксазолсульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку жовтого кольору (вихід=62%).

Т.пл.=107-109°C.

Підготовчий приклад 81

Метилловий естер 6-[5-хлор-2-[[1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-іл)сульфоніл]аміно]феніл]-5-гексинової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 55, та як вихідну сполуку - 1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-сульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді масла жовтого кольору (вихід=86%).

¹H ЯМР (DMCOd₆, 250 МГц) δ: = 1,73-1,81 (м, 2Н), 2,05 (с, 3Н), 2,15 (с, 3Н), 2,36 (д, 2Н), 2,42 (д, 2Н), 3,61 (с, 3Н), 3,62 (с, 3Н), 7,31-7,41 (м, 3Н), 9,38 (с, 1Н).

Підготовчий приклад 82

Метилловий естер 6-[5-хлор-2-[[1-метил-1Н-імідазол-4-іл)сульфоніл]аміно]феніл]-5-гексинової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 55, та як вихідну сполуку - 1-метил-1Н-імідазол-4-сульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку жовтого кольору (вихід=89%).

Т.пл.=76-79°C.

Підготовчий приклад 83

Метилловий естер 6-[2-[[2,1,3-бензотіадіазол-4-іл)сульфоніл]аміно]-5-хлорфеніл]-5-гексинової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 55, та як вихідну сполуку - 2,1,3-бензотіадіазол-4-сульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді масла жовтого кольору (вихід=87%).

¹H ЯМР (DMCOd₆, 300 МГц) δ: = 1,49-1,59 (м, 2Н), 2,03 (т, 2Н), 2,32 (т, 2Н), 3,60 (с, 3Н), 7,25-7,38 (м, 3Н), 7,82 (дд, 1Н), 8,13 (дд, 1Н), 8,37 (дд, 1Н), 9,83 (с, 1Н).

Підготовчий приклад 84

Метилловий естер 6-[2-[[2,1,3-бензотіадіазол-5-іл)сульфоніл]аміно]-5-хлорфеніл]-5-гексинаової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 55, та як вихідну сполуку - 2,1,3-бензотіадіазол-5-сульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді масла жовтого кольору (вихід=22%).

^1H ЯМР (DMCOd_6 , 300 МГц) δ : = 1,52-1,62 (м, 2Н), 2,20 (т, 2Н), 2,33 (т, 2Н), 3,59 (с, 3Н), 7,31-7,40 (м, 3Н), 7,95 (дд, 1Н), 8,31 (дд, 1Н), 8,36 (дд, 1Н), 10,3 (с, 1Н).

Підготовчий приклад 85

Метилловий естер 6-[5-хлор-2-[[3,4-дигідро-2,2-диметил-2Н-1-бензопіран-6-іл)сульфоніл]аміно]феніл]-5-гексинаової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 55, та як вихідну сполуку - 3,4-дигідро-2,2-диметил-2Н-1-бензопіран-6-сульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді масла жовтого кольору (вихід=88%).

^1H ЯМР (DMCOd_6 , 300 МГц) δ : = 1,28 (с, 6Н), 1,70-1,79 (м, 4Н), 2,35-2,51 (м, 4Н), 2,72 (т, 2Н), 3,60 (с, 3Н), 6,80 (д, 1Н), 7,25-7,65 (м, 5Н), 9,48 (с, 1Н).

Підготовчий приклад 86

Метилловий естер 6-[5-хлор-2-[[5,6,7,8-тетрагідро-5,5,8,8-тетраметил-2-нафталеніл)-сульфоніл]аміно]феніл]-5-гексинаової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 55, та як вихідну сполуку - 5,6,7,8-тетрагідро-5,5,8,8-тетраметил-2-нафталінсульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку жовтого кольору (вихід=65%).

Т.пл.=113-115°C.

Підготовчий приклад 87

Метилловий естер 6-[2-[[1-ацетил-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл)сульфоніл]аміно]-5-хлорфеніл]-5-гексинаової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 55, та як вихідну сполуку - 1-ацетил-2,3-дигідро-1Н-індол-5-сульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді пастоподібної твердої речовини (вихід=88%).

^1H ЯМР (DMCOd_6 , 250 МГц) δ : = 1,68-1,80 (м, 2Н), 2,17 (с, 3Н), 2,39 (т, 2Н), 2,43 (т, 2Н), 3,14 (т, 2Н), 3,61 (с, 3Н), 4,14 (т, 2Н), 7,25 (дд, 1Н), 7,32-7,37 (м, 2Н), 7,48 (д, 1Н), 7,52 (д, 1Н), 8,07 (д, 1Н), 9,59 (с, 1Н).

Підготовчий приклад 88

Метилловий естер 6-[5-хлор-2-[[2-метил-6-бензотіазоліл)сульфоніл]аміно]феніл]-5-гексинаової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 55, та як вихідну сполуку - 2-метил-6-бензотіазолсульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід=68%).

Т.пл.=103-106°C.

Підготовчий приклад 89

Метилловий естер 6-[2-[[2-(ацетиламіно)-6-бензотіазоліл)сульфоніл]аміно]-5-хлорфеніл]-5-гексинаової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 55, та як вихідну сполуку - 2-(ацетиламіно)-6-бензотіазолсульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку білого кольору (вихід=80%).

Т.пл.=138-140°C.

Підготовчий приклад 90

Метилловий естер 6-[2-[[2-аміно-6-бензотіазоліл)сульфоніл]аміно]-5-хлорфеніл]-5-гексинаової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 55, та як вихідну сполуку - 2-аміно-6-бензотіазолсульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини оранжевого кольору (вихід=96%).

Т.пл.=61-65°C.

Підготовчий приклад 91

Метилловий естер 6-[5-хлор-2-[[2-метил-6-бензоксазоліл)сульфоніл]аміно]феніл]-5-гексинаової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 55, та як вихідну сполуку - 2-метил-6-бензоксазолсульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді масла оранжевого кольору (вихід=93%).

^1H ЯМР (DMCOd_6 , 250 МГц) δ : = 1,65 (м, 2Н), 2,15 (т, 2Н), 2,39 (т, 2Н), 2,65 (с, 3Н), 3,61 (с, 3Н), 7,26-7,39 (м, 3Н), 7,65 (дд, 1Н), 7,81 (д, 1Н), 7,95 (с, 1Н), 9,93 (с, 1Н).

Підготовчий приклад 92

Метилловий естер 6-[5-хлор-2-[[2,3-дигідро-5-бензофураніл)сульфоніл]аміно]феніл]-5-гексинаової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 55, та як вихідну сполуку - 2,3-дигідро-5-бензофурансульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді масла оранжевого кольору (вихід=99%).

^1H ЯМР (DMCOd_6 , 300 МГц) δ : = 1,76 (м, 2Н), 2,40-2,49 (м, 4Н), 3,23 (т, 2Н), 3,85 (с, 3Н), 4,62 (т, 2Н), 6,85 (д, 1Н), 7,25-7,45 (м, 4Н), 7,77 (с, 1Н), 9,51 (с, 1Н).

Підготовчий приклад 93

Метилловий естер 6-[5-хлор-2-[[2-метил-5-бензотіазоліл)сульфоніл]аміно]феніл]-5-гексинаової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 55, та як вихідну сполуку - 2-метил-5-бензотіазолсульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід=42%).

Т.пл.=68-72°C.

Підготовчий приклад 94

Метилловий естер 6-[2-[[2-аміно-6-бензоксазоліл)сульфоніл]аміно]-5-хлорфеніл]-5-гексинаової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 55, та як вихідну сполуку - 2-аміно-6-бензоксазолсульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=9%).

Т.пл.=135°C.

Підготовчий приклад 95

Метилловий естер 6-[2-[[2-(ацетиламіно)-4-метил-5-тіазоліл)сульфоніл]аміно]-5-хлорфеніл]-5-гексинаової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 55, та як вихідну сполуку - 2-(ацетиламіно)-4-метил-5-тіазолсульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку білого кольору (вихід=62%).

Т.пл.=147-149°C.

Підготовчий приклад 96

Метиловий естер 6-[5-хлор-2-[[1,2,3,4-тетрагідро-2-оксо-6-хінолініл]сульфоніл]-аміно]феніл]-5-гексинової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 55, та як вихідну сполуку - 1,2,3,4-тетрагідро-2-оксо-6-хінолінсульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку жовтого кольору (вихід=27%).

Т.пл.=53-57°C.

Підготовчий приклад 97

Метиловий естер 5-[2-[[6-бензотіазоліл]сульфоніл]аміно]-5-хлорфеніл]-4-пентинової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 3, та як вихідну сполуку - 6-бензотіазолсульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді масла жовтого кольору (вихід=92%).

¹H ЯМР (DMCOd₆, 300 МГц) δ: = 2,44 (с, 4H), 3,63 (с, 3H), 7,26-7,39 (м, 3H), 7,25-7,65 (м, 5H), 7,80 (дд, 1H), 8,21 (дд, 1H), 8,62 (д, 1H), 9,62 (с, 1H), 9,88 (с, 1H).

Підготовчий приклад 98

Метиловий естер 5-[2-[[2-(ацетиламіно)-6-бензотіазоліл]сульфоніл]аміно]-5-хлорфеніл]-4-пентинової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 3, та як вихідну сполуку - 2-(ацетиламіно)-6-бензотіазолсульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=99%).

Т.пл.=85°C.

Підготовчий приклад 99

Метиловий естер 5-[2-[[1-ацетил-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]сульфоніл]аміно]-5-хлорфеніл]-4-пентинової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 3, та як вихідну сполуку - 1-ацетил-2,3-дигідро-1H-індол-5-сульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=84%).

Т.пл.=154°C.

Підготовчий приклад 100

Метиловий естер 5-[2-[[1,3-бензодіоксол-5-іл]сульфоніл]аміно]-5-хлорфеніл]-4-пентинової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 3, та як вихідну сполуку - 1,3-бензодіоксол-5-сульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді масла коричневого кольору (вихід=98%).

¹H ЯМР (DMCOd₆, 300 МГц) δ: = 2,60 (с, 4H), 3,65 (с, 3H), 6,15 (с, 2H), 7,01 (д, J=8,73 Гц, 1H), 7,20 (дд, 2H), 7,27 (с, 1H), 7,30-7,38 (м, 2H).

Підготовчий приклад 101

Метиловий естер 6-[2-[[1,3-бензодіоксол-5-іл]сульфоніл]аміно]-5-хлорфеніл]-5-гексинової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 55, та як вихідну сполуку - 1,3-бензодіоксол-5-сульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді масла коричневого кольору (вихід=89%).

¹H ЯМР (DMCOd₆, 300 МГц) δ: = 1,76 (м, 2H), 2,37-2,45 (м, 4H), 3,61 (с, 3H), 6,14 (с, 2H), 7,0 (д, 1H), 7,38-7,71 (м, 5H), 9,68 (с, 1H).

Підготовчий приклад 102

Метиловий естер 6-[5-Хлор-2-[[4-(4-морфолінілсульфоніл)феніл]сульфоніл]аміно]-феніл]-5-гексинової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 55, та як вихідну сполуку - 4-(4-морфолінілсульфоніл)бензолсульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=66%).

Т.пл.=135-139°C.

Підготовчий приклад 103

Метиловий естер 6-[2-аміно-5-(трифторметил)феніл]-5-гексинової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 5, та як вихідну сполуку - метиловий естер 5-гексинової кислоти, очікуваний продукт отримують у вигляді масла коричневого кольору (вихід=84%).

¹H ЯМР (DMCOd₆, 250 МГц) δ: = 1,86 (к, 2H), 2,45-2,54 (м, 4H), 3,6 (с, 3H), 5,96 (с, NH₂), 6,78 (д, 1H), 7,30 (дд, 1H), 7,36 (д, 1H).

Підготовчий приклад 104

Метиловий естер 5-[2-[[6-бензотіазоліл]сульфоніл]аміно]-5-(трифторметил)феніл]-4-пентинової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 97, та як вихідну сполуку - метиловий естер 5-[2-аміно-5-(трифторметил)феніл]-4-пентинової кислоти (Підготовчий приклад 5), очікуваний продукт отримують у вигляді масла оранжевого кольору (вихід=83%).

¹H ЯМР (DMCOd₆, 500 МГц) δ: = 2,53 (д, 2H), 2,55 (д, 2H), 3,65 (с, 3H), 6,80 (д, 1H), 7,54-7,66 (м, 3H), 7,90 (дд, 1H), 8,22 (д, 1H), 8,73 (д, 1H), 9,63 (с, 1H), 10,13 (с, 1H).

Підготовчий приклад 105

Метиловий естер 6-[2-[[2-метил-6-бензоксазоліл]сульфоніл]аміно]-5-(трифторметил)феніл]-5-гексинової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 91, та як вихідні сполуки - метиловий естер 6-[2-аміно-5-(трифторметил)феніл]-5-гексинової кислоти (Підготовчий приклад 103) і 2-метил-6-бензоксазолсульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді масла оранжевого кольору (вихід=54%).

¹H ЯМР (DMCOd₆, 300 МГц) δ: = 1,65-1,75 (м, 2H), 2,33-2,43 (м, 4H), 2,65 (с, 3H), 3,60 (с, 3H), 7,49 (д, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,63 (д, 1H), 7,74 (дд, 1H), 7,82 (д, 1H), 8,07 (с, 1H), 10,16 (с, 1H).

Підготовчий приклад 106

Метилловий естер 6-[2-[[1-ацетил-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл)сульфоніл]аміно]-5-(трифторметил)феніл]-5-гексинової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 105, та як вихідну сполучку - 1-ацетил-2,3-дигідро-1Н-індол-5-сульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді пастоподібної твердої речовини (вихід=56%).

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц) δ: = 1,74-1,83 (м, 2Н), 2,16 (с, 3Н), 2,43-2,48 (м, 4Н), 3,15 (т, 2Н), 3,61 (с, 3Н), 4,13 (т, 2Н), 7,44-7,47 (м, 1Н), 7,58-7,61 (м, 4Н), 8,07-8,10 (м, 1Н), 9,86 (с, 1Н).

Підготовчий приклад 107

Метилловий естер 6-[2-[[2,3-дигідро-5-бензофураніл)сульфоніл]аміно]-5-(трифторметил)феніл]-5-гексинової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 105, та як вихідну сполучку - 2,3-дигідро-5-бензофурансульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді пасти жовтого кольору (вихід=19%).

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 250 МГц) δ: = 1,80 (т, 2Н), 2,43-2,51 (м, 4Н), 3,21 (т, 2Н), 3,61 (с, 3Н), 4,62 (т, 2Н), 6,87 (д, 1Н), 7,48 (д, 1Н), 7,55 (дд, 1Н), 7,60-7,67 (м, 3Н), 9,77 (с, 1Н).

Підготовчий приклад 108

Метилловий естер 6-[2-[[2-метил-5-бензотіазоліл)сульфоніл]аміно]-5-(трифторметил)феніл]-5-гексинової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 105, та як вихідну сполучку - 2-метил-5-бензотіазолсульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді пасти жовтого кольору (вихід=17%).

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 250 МГц) δ: = 1,61-1,73 (м, 2Н), 2,32 (т, 2Н), 2,38 (т, 2Н), 2,83 (с, 3Н), 3,60 (с, 3Н), 7,52 (д, 1Н), 7,60-7,66 (м, 3Н), 7,72 (дд, 1Н), 8,23 (д, 1Н), 8,25 (с, 1Н), 10,19 (с, 1Н).

Підготовчий приклад 109

Метилловий естер 5-[2-[[2-аміно-6-бензотіазоліл)сульфоніл]аміно]-5-(трифторметил)феніл]-4-пентинової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 104, та як вихідну сполучку - 2-аміно-6-бензотіазолсульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді масла жовтого кольору (вихід=69%).

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 250 МГц) δ: = 2,65 (м, 4Н), 3,68 (с, 3Н), 7,40 (д, 1Н), 7,54-7,66 (м, 4Н), 7,99 (с, 2Н), 8,19 (д, 1Н), 9,71 (с, 1Н).

Підготовчий приклад 110

Метилловий естер 5-[2-[[2-метил-6-бензотіазоліл)сульфоніл]аміно]-5-(трифторметил)феніл]-4-пентинової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 104, та як вихідну сполучку - 2-метил-6-бензотіазолсульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді масла жовтого кольору (вихід=24%).

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц) δ: = 2,54 (м, 4Н), 2,84 (с, 3Н), 3,65 (с, 3Н), 7,53 (м, 2Н), 7,56 (м, 1Н), 7,65 (дд, 1Н), 7,83 (дд, 1Н), 8,05 (дд, 1Н), 8,57 (д, 1Н), 10,05 (с, 1Н).

Підготовчий приклад 111

Метилловий естер 5-[2-[[2-метил-5-бензотіазоліл)сульфоніл]аміно]-5-(трифторметил)феніл]-4-пентинової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 104, та як вихідну сполучку - 2-метил-5-бензотіазолсульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді масла жовтого кольору (вихід=46%).

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 250 МГц) δ: = 2,55 (м, 4Н), 2,83 (с, 3Н), 3,65 (с, 3Н), 7,55 (м, 2Н), 7,66 (дд, 1Н), 7,72 (дд, 1Н), 8,24 (д, 1Н), 8,30 (д, 1Н), 10,09 (с, 1Н).

Підготовчий приклад 112

Метилловий естер 5-[2-[[2-метил-6-бензоксазоліл)сульфоніл]аміно]-5-(трифторметил)феніл]-4-пентинової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 104, та як вихідну сполучку - 2-метил-6-бензоксазолсульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку білого кольору (вихід=41%).

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 250 МГц) δ: = 2,56 (м, 4Н), 2,66 (с, 3Н), 3,65 (с, 3Н), 7,55 (м, 2Н), 7,62 (д, 1Н), 7,75 (дд, 1Н), 7,83 (дд, 1Н), 8,12 (дд, 1Н), 10,04 (с, 1Н).

Підготовчий приклад 113

Метилловий естер 5-[2-[[2-метил-7-бензотіазоліл)сульфоніл]аміно]-5-(трифторметил)феніл]-4-пентинової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 104, та як вихідну сполучку - 2-метил-7-бензотіазолсульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді масла оранжевого кольору (вихід=32%).

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 250 МГц) δ: = 2,40 (м, 4Н), 2,78 (с, 3Н), 3,64 (с, 3Н), 7,68 (м, 3Н), 8,17 (дд, 1Н), 10,40 (с, 1Н).

Підготовчий приклад 114

Метилловий естер 5-[2-[[1-ацетил-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл)сульфоніл]аміно]-5-(трифторметил)феніл]-4-пентинової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 104, та як вихідну сполучку - 1-ацетил-2,3-дигідро-1Н-індол-5-сульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід=32%).

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц) δ: = 2,63 (м, 4Н), 3,16 (т, 2Н), 3,66 (с, 3Н), 4,13 (т, 2Н), 7,50 (д, 1Н), 7,62 (м, 4Н), 8,10 (д, 1Н), 9,74 (с, 1Н).

Підготовчий приклад 115

Метилловий естер 5-[2-[[2,3-дигідро-5-бензофураніл)сульфоніл]аміно]-5-(трифторметил)феніл]-4-пентинової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 104, та як вихідну сполучку - 2,3-дигідро-5-бензофурансульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді масла жовтого кольору (вихід=53%).

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 250 МГц) δ: = 2,66 (м, 4Н), 3,20 (т, 2Н), 3,66 (с, 3Н), 4,63 (т, 2Н), 6,88 (д, 1Н), 7,59 (м, 5Н), 9,65 (с, 1Н).

Підготовчий приклад 116

Метилловий естер 5-[2-[[4-(4-морфолініл)сульфоніл]феніл)сульфоніл]аміно]-5-(трифторметил)феніл]-4-пентинової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 104, та як вихідну сполуку - 4-(4-

морфолінілсульфоніл)бензолсульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді масла жовтого кольору (вихід=56%).

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 250 МГц) δ: = 2,60 (с, 4H), 2,88 (т, 4H), 3,60 (т, 4H), 3,65 (с, 3H), 7,53 (с, 1H), 7,58 (д, 1H), 7,92 (дд, 1H), 7,99 (дд, 2H), 10,37 (с, 1H).

Підготовчий приклад 117

N-(4-хлор-2-йодофеніл)-2-піридинсульфонамід
Готують розчин 1 г (3,95 мМ) 4-хлор-2-йодоаніліну і 0,65 мл піридину в 10 мл дихлорметану і додають 1,68 г (9,5 мМ) 2-піридинсульфонілхлориду при 0°C, при перемішуванні. Потім реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 16 годин, після чого концентрують при зниженому тиску. Маслоподібний залишок очищають хроматографією на силікагелі, використовуючи як елюент суміш циклогексан/етилацетат (8/2; об./об.), з одержанням 0,74 г очікуваного продукту у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=48%).

Т.пл.=112-124°C.

Підготовчий приклад 118

Метилловий естер 6-[2-[(6-бензотіазоліл)сульфоніл]аміно]-5-(трифторметил)феніл]-5-гексенової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 105, та як вихідну сполуку - 6-бензотіазолсульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді пасти оранжевого кольору (вихід=59%).

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 250 МГц) δ: = 1,62-1,73 (м, 2H), 2,32 (т, 2H), 2,39 (т, 2H), 3,60 (с, 3H), 7,51 (д, 1H), 7,61-7,65 (м, 2H), 7,89 (дд, 1H), 8,23 (д, 1H), 8,69 (с, 1H), 9,62 (с, 1H), 10,22 (с, 1H).

Підготовчий приклад 119

Метилловий естер 5-(трифторметил)-1H-індол-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 6, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Підготовчим прикладом 103, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=36%).

Т.пл.=115°C.

Підготовчий приклад 120

N-(4-хлор-2-йодофеніл)бензолсульфонамід
Готують розчин 2 г (7,89 мМ) 4-хлор-2-йоданіліну в 30 мл піридину і при перемішуванні додають 1,21 мл (9,5 мМ) бензолсульфонілхлориду при 0°C. Потім реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 16 годин, після чого концентрують при зниженому тиску. Маслоподібний залишок переносять в 50 мл етилацетату, і отриманий розчин промивають водою і потім сушать над сульфатом магнію та концентрують при зниженому тиску. Аналіз сирого продукту показує наявність близько 12% N-(4-хлор-2-йодофеніл)-N-(фенілсульфоніл)бензолсульфонамід. Сирий продукт потім переносять в розчин в 60 мл діоксану і обробляють 19 мл розчину 3 М гідроксиду калію при слабкому кипінні із зворотним холодильником протягом 8 годин. Розчинник виділяють

при зниженому тиску і залишок обробляють водою і підкислюють до pH 2 розбавленим розчином соляної кислоти. Утворений осад відфільтровують, промивають водою на фільтрі і сушать з одержанням 2,79 г очікуваного продукту у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=90%).

Т.пл.=126-128°C.

Підготовчий приклад 121

N-[2-йод-4-

(трифторметил)феніл]бензолсульфонамід

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 120, та як вихідну сполуку - 2-йод-4-(трифторметил)анілін, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=74%).

Т.пл.=84-86°C.

Підготовчий приклад 122

Метилловий естер 2-[[3-(2-аміно-5-хлорфеніл)-2-пропініл]окси]-2-метилпропанової кислоти

Одержують суміш 2 г (7,89 мМ) 4-хлор-2-йодоаніліну, 75 мг (0,395 мМ) йодиду міді, 277 мг (0,39 мМ) біс(трифенілфосфін)дихлорпаладію, 221 мг (0,79 мМ) три(циклогексил)фосфіну, 3,08 г (19,7 мМ) метилового естеру 2-метил-2-(2-пропінілокси)пропанової кислоти і 15 мл трет-бутиламіну. Реакційну суміш кип'ятять із зворотним холодильником при слабкому кипінні протягом 16 годин і потім охолоджують, гідролізують в 60 мл води і екстрагують 3x40 мл дихлорметану. Об'єднані органічні фази промивають водою і потім сушать над сульфатом магнію та концентрують при зниженому тиску. Маслоподібний залишок очищають хроматографією на силікагелі, використовуючи суміш дихлорметан/етилацетат (98/2; об./об.), з одержанням 1,84 г очікуваного продукту у вигляді масла оранжевого кольору (вихід=83%).

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 250 МГц) δ: = 1,41 (с, 6H), 3,66 (с, 3H), 4,40 (с, 2H), 5,22 (ш с, 2H), 6,69 (д, 1H), 7,07 (дд, 1H), 7,13 (д, 1H).

Підготовчий приклад 123

Метилловий естер 2-[[3-[2-[(6-бензотіазоліл)сульфоніл]аміно]-5-хлорфеніл]-2-пропініл]окси]-2-метилпропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 117, та як вихідні сполуки - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 122, і 6-бензотіазолсульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді масла жовтого кольору (вихід=53%).

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц) δ: = 1,63 (с, 6H), 3,67 (с, 3H), 4,14 (с, 2H), 7,30 (д, 1H), 7,38 (д, 1H), 7,41 (дд, 1H), 7,85 (дд, 1H), 8,23 (д, 1H), 8,62 (д, 1H), 9,61 (с, 1H), 10,05 (с, 1H).

Підготовчий приклад 124

Метилловий естер 2-[[3-[2-аміно-5-(трифторметил)феніл]-2-пропініл]окси]-2-метилпропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 122, та як вихідну сполуку - 2-йод-5-(трифторметил)анілін, очікуваний продукт отримують у вигляді масла оранжевого кольору (вихід=80%).

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц) δ: = 1,42 (с, 6H), 3,65 (с, 3H), 4,41 (с, 2H), 6,08 (с, 2H), 6,79 (д, 1H), 7,34 (д, 1H), 7,39 (с, 1H).

Підготовчий приклад 125

Метилловий естер 2-[[3-[2-[[6-бензотіазоліл]сульфоніл]аміно]-5-(трифторметил)феніл]-2-пропініл]окси]-2-метилпропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 123, та як вихідні сполуки - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 124, і 6-бензотіазолсульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді пасти жовтого кольору (вихід=23%).

¹H ЯМР (DMCOd₆, 300 МГц) δ: = 1,38 (с, 6H), 3,67 (с, 3H), 4,25 (с, 2H), 7,52 (д, 1H), 7,66 (д, 2H), 7,94 (дд, 1H), 8,24 (дд, 1H), 8,72 (д, 1H), 9,63 (с, 1H), 10,33 (с, 1H).

Підготовчий приклад 126

Метилловий естер 2-[[3-[2-[[2-метил-6-бензотіазоліл]сульфоніл]аміно]-5-хлорфеніл]-2-пропініл]окси]-2-метилпропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 117, та як вихідні сполуки - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 122, і 2-метил-6-бензотіазолсульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді пасти жовтого кольору (вихід=58%).

¹H ЯМР (DMCOd₆, 250 МГц) δ: = 1,36 (с, 6H), 2,84 (с, 3H), 3,68 (с, 3H), 4,14 (с, 2H), 7,28 (д, 1H), 7,36 (д, 1H), 7,40 (дд, 1H), 7,78 (дд, 1H), 8,03 (д, 1H), 8,46 (д, 1H), 9,96 (с, 1H).

Підготовчий приклад 127

Метилловий естер 2-[[3-[2-[[2-метил-5-бензотіазоліл]сульфоніл]аміно]-5-хлорфеніл]-2-пропініл]окси]-2-метилпропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 117, та як вихідні сполуки - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 122, і 2-метил-5-бензотіазолсульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді масла жовтого кольору (вихід=45%).

¹H ЯМР (DMCOd₆, 300 МГц) δ: = 1,36 (с, 6H), 2,83 (с, 3H), 3,67 (с, 3H), 4,11 (с, 2H), 7,30 (д, 1H), 7,36 (д, 1H), 7,41 (дд, 1H), 7,66 (дд, 1H), 8,18 (д, 1H), 8,21 (д, 1H), 10,01 (с, 1H).

Підготовчий приклад 128

Етиловий естер 2-[[3-[2-аміно-5-хлорфеніл]-2-пропініл]окси]пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 122, та як вихідні сполуки - етиловий естер 2-(2-пропінілокси)пропанової кислоти, очікуваний продукт отримують у вигляді масла оранжевого кольору (вихід=69%).

¹H ЯМР (DMCOd₆, 300 МГц) δ: = 1,19 (т, 3H), 1,31 (д, 3H), 4,13 (к, 2H), 4,25 (к, 1H), 4,42 (д, 1H), 4,53 (д, 1H), 5,56 (с, 2H), 6,69 (д, 1H), 7,08 (дд, 1H), 7,14 (д, 1H).

Підготовчий приклад 129

Етиловий естер 2-[[3-[2-[[6-бензотіазоліл]сульфоніл]аміно]-5-хлорфеніл]-2-пропініл]окси]пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 123, та як вихідні сполуки - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 128, і 6-бензотіазолсульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=82%).

Т.пл.=166-168°C.

Підготовчий приклад 130

Метилловий естер 6-[2-[[1,3-бензодіоксол-5-іл]сульфоніл]аміно]-5-(трифторметил)-феніл]-5-гексенової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 118, та як вихідну сполуку - 1,3-бензодіоксол-5-сульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді масла коричневого кольору, яке використовують на наступній стадії без подальшого очищення (вихід=73%).

Підготовчий приклад 131

Метилловий естер 5-[2-[[2-(ацетиламіно)-6-бензотіазоліл]сульфоніл]аміно]-5-(трифторметил)феніл]-4-пентинової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 104, та як вихідну сполуку - 2-(ацетиламіно)-6-бензотіазолсульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді масла коричневого кольору, який використовують на наступній стадії без подальшого очищення (вихід=66%).

Підготовчий приклад 132

Метилловий естер 2-[[3-[2-[[2-метил-5-бензотіазоліл]сульфоніл]аміно]-5-(трифторметил)феніл]-2-пропініл]окси]-2-метилпропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 3, та як вихідні сполуки - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 124, та 2-метил-5-бензотіазолсульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді масла оранжевого кольору (вихід=16%).

¹H ЯМР (DMCOd₆, 300 МГц) δ: = 10,30 (с, 1H), 8,27 (м, 2H), 7,76 (дд, 1H), 7,69 (м, 2H), 7,53 (д, 1H), 4,22 (с, 2H), 3,67 (с, 3H), 2,83 (с, 3H), 1,39 (с, 6H).

Підготовчий приклад 133

Метилловий естер 2-[[3-[2-[[1,3-бензодіоксол-5-іл]сульфоніл]аміно]-5-(трифторметил)феніл]-2-пропініл]окси]-2-метилпропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 3, та як вихідні сполуки - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 124, і 1,3-бензодіоксол-5-сульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді масла жовтого кольору (вихід=21%).

¹H ЯМР (DMCOd₆, 250 МГц) δ: = 9,99 (с, 1H), 7,69 (м, 2H), 7,47 (д, 1H), 7,34 (м, 2H), 7,04 (д, 1H), 6,15 (с, 2H), 4,37 (с, 2H), 3,68 (с, 3H), 1,43 (с, 6H).

Підготовчий приклад 134

Метилловий естер 2-[[3-[2-[[2-(ацетиламіно)-6-бензотіазоліл]сульфоніл]аміно]-5-(трифторметил)феніл]-2-пропініл]окси]-2-метилпропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 3, та як вихідні сполуки - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 124, та 2-(ацетиламіно)-6-бензотіазолсульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=63%).

Т.пл.=104-106°C.

Підготовчий приклад 135

Метилловий естер 2-[[3-[2-[[2,3-дигідробензофуран-5-іл]сульфоніл]аміно]-5-

(трифторметил)феніл]-2-пропініл]окси]-2-метилпропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 3, та як вихідні сполуки - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 124, та 2,3-дигідро-5-бензофурансульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді масла жовтого кольору (вихід=87%).

¹H ЯМР (DMCOd₆, 250 МГц) δ: = 9,88 (с, 1H), 7,68 (м, 3H), 7,61 (м, 1H), 7,49 (дд, 1H), 6,88 (д, 1H), 4,63 (т, 2H), 4,38 (с, 2H), 3,68 (с, 3H), 3,22 (т, 2H), 1,43 (с, 6H).

Підготовчий приклад 136

Метилловий естер 2-[[3-[2-[(2-метил-7-бензотіазоліл)сульфоніл]аміно]-5-(трифторметил)феніл]-2-пропініл]окси]-2-метилпропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 3, та як вихідні сполуки - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 124, та 2-метил-7-бензотіазолсульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді масла жовтого кольору (вихід=44%).

¹H ЯМР (DMCOd₆, 250 МГц) δ: = 10,57 (с, 1H), 8,15 (д, 1H), 7,75 (м, 1H), 7,64 (м, 3H), 7,46 (д, 1H), 4,06 (с, 2H), 3,68 (с, 3H), 2,79 (с, 3H), 1,37 (с, 6H).

Підготовчий приклад 137

Метилловий естер 2-[[3-[2-[(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)сульфоніл]аміно]-5-(трифторметил)феніл]-2-пропініл]окси]-2-метилпропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 3, та як вихідні сполуки - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 124, і 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-сульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді пасту бежевого кольору (вихід=79%).

¹H ЯМР (DMCOd₆, 250 МГц) δ: = 9,98 (с, 1H), 7,68 (м, 2H), 7,48 (д, 1H), 7,31 (м, 2H), 7,02 (д, 1H), 4,37 (с, 2H), 4,29 (м, 4H), 3,68 (с, 3H), 1,43 (с, 6H).

Підготовчий приклад 138

Метилловий естер 2-[[3-[2-[(3,4-дигідро-4-метил-2H-1,4-бензоксазин-7-іл)сульфоніл]аміно]-5-(трифторметил)феніл]-2-пропініл]окси]-2-метилпропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 3, та як вихідні сполуки - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 124, і 3,4-дигідро-4-метил-2H-1,4-бензоксазин-7-сульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=69%).

Т.пл.=98-100°C.

Підготовчий приклад 139

Метилловий естер 2-[[3-[2-[(1-ацетил-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл)сульфоніл]аміно]-5-(трифторметил)феніл]-2-пропініл]окси]-2-метилпропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 3, та як вихідні сполуки - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 124, і 1-ацетил-2,3-дигідро-1H-індол-5-сульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=44%).

Т.пл.=134-136°C.

Підготовчий приклад 140

Метилловий естер 2-[[3-[2-[(3,5-диметилфеніл)сульфоніл]аміно]-5-(трифторметил)феніл]-2-пропініл]окси]-2-метилпропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 3, та як вихідні сполуки - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 124, та 3,5-диметилбензолсульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=70%).

Т.пл.=128-130°C.

Підготовчий приклад 141

Метилловий естер 2-[[3-[2-[(2,5-диметоксифеніл)сульфоніл]аміно]-5-(трифторметил)феніл]-2-пропініл]окси]-2-метилпропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 3, та як вихідні сполуки - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 124, та 2,5-диметоксифенілсульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді масла жовтого кольору (вихід=76%).

¹H ЯМР (DMCOd₆, 300 МГц) δ: = 9,13 (с, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,66 (д, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,32 (д, 1H), 7,20 (дд, 1H), 7,15 (д, 1H), 4,42 (с, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,74 (с, 3H), 3,68 (с, 3H), 1,42 (с, 6H).

Підготовчий приклад 142

Метилловий естер 2-[[3-[2-[[4-(1-метилетил)феніл]сульфоніл]аміно]-5-(трифторметил)феніл]-2-пропініл]окси]-2-метилпропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 3, та як вихідні сполуки - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 124, та 4-(1-метилетил)бензолсульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді масла жовтого кольору (вихід=77%).

¹H ЯМР (DMCOd₆, 250 МГц) δ: = 10,08 (с, 1H), 8,23 (д, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,92 (дд, 1H), 7,76 (д, 2H), 7,67 (м, 2H), 7,46 (м, 4H), 4,33 (с, 2H), 3,67 (с, 3H), 2,96 (геп., 1H), 1,42 (с, 6H), 1,19 (д, 6H).

Підготовчий приклад 143

Метилловий естер 2-[[3-[2-[(1,3-бензодіоксол-5-іл)сульфоніл]аміно]-5-хлорфеніл]-2-пропініл]окси]-2-метилпропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 3, та як вихідні сполуки - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 122, та 1,3-бензодіоксол-5-сульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді масла жовтого кольору (вихід=55%).

¹H ЯМР (DMCOd₆, 250 МГц) δ: = 9,71 (с, 1H), 7,39 (м, 2H), 7,23 (м, 3H), 7,02 (д, 1H), 6,15 (с, 2H), 4,30 (с, 2H), 3,67 (с, 3H), 1,42 (с, 6H).

Підготовчий приклад 144

Метилловий естер 2-[[3-[2-[[2-(ацетиламіно)-6-бензотіазоліл]сульфоніл]аміно]-5-хлорфеніл]-2-пропініл]окси]-2-метилпропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 3, та як вихідні сполуки - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 122, і 2-(ацетиламіно)-6-бензотіазолсульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід=50%).

Т.пл.=80°C.

Підготовчий приклад 145

Метилловий естер 2-[[3-[2-[[1-ацетил-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл)сульфоніл]аміно]-5-хлорфеніл]-2-пропініл]окси]-2-метилпропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 3, та як вихідні сполуки - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 122, і 1-ацетил-2,3-дигідро-1Н-індол-5-сульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді пасту жовтого кольору (вихід=44%).

¹Н ЯМР (ДМСО-*d*₆, 300 МГц) δ: = 9,68 (с, 1Н), 8,08 (д, 1Н), 7,54 (м, 2Н), 7,38 (м, 2Н), 7,27 (дд, 1Н), 4,30 (с, 2Н), 4,13 (т, 2Н), 3,67 (с, 3Н), 2,17 (с, 3Н), 1,41 (с, 6Н).

Підготовчий приклад 146

Метилловий естер 2-[[3-[5-хлор-2-[(2,3-дигідробензофуран-5-іл)сульфоніл]аміно]феніл]-2-пропініл]окси]-2-метилпропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 3, та як вихідні сполуки - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 122, і 2,3-дигідро-5-бензофурансульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді масла жовтого кольору (вихід=49%).

¹Н ЯМР (ДМСО-*d*₆, 300 МГц) δ: = 9,59 (с, 1Н), 7,61 (д, 1Н), 7,48 (дд, 1Н), 7,39 (м, 2Н), 7,27 (д, 1Н), 6,85 (д, 1Н), 4,62 (т, 2Н), 4,28 (с, 2Н), 3,64 (с, 3Н), 3,21 (т, 2Н), 1,42 (с, 6Н).

Підготовчий приклад 147

Метилловий естер 2-[[3-[5-хлор-2-[(2-метил-7-бензотіазоліл)сульфоніл]аміно]феніл]-2-пропініл]окси]-2-метилпропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 3, та як вихідні сполуки - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 122, і 2-метил-7-бензотіазолсульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді масла жовтого кольору (вихід=33%).

¹Н ЯМР (ДМСО-*d*₆, 300 МГц) δ: = 10,30 (с, 1Н), 8,14 (дд, 1Н), 7,64 (м, 2Н), 7,41 (дд, 1Н), 7,32 (д, 1Н), 7,26 (д, 1Н), 3,91 (с, 2Н), 3,67 (с, 3Н), 2,79 (с, 3Н), 1,34 (с, 6Н).

Підготовчий приклад 148

Метилловий естер 2-[[3-[5-хлор-2-[(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)сульфоніл]аміно]феніл]-2-пропініл]окси]-2-метилпропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 3, та як вихідні сполуки - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 122, і 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-сульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді масла жовтого кольору (вихід=94%).

¹Н ЯМР (ДМСО-*d*₆, 250 МГц) δ: = 9,70 (с, 1Н), 7,40 (м, 2Н), 7,24 (м, 3Н), 6,97 (д, 1Н), 4,28 (м, 6Н), 3,67 (с, 3Н), 1,41 (с, 6Н).

Підготовчий приклад 149

Метилловий естер 2-[[3-[5-хлор-2-[(3,4-дигідро-4-метил-2Н-1,4-бензоксазин-7-іл)сульфоніл]аміно]феніл]-2-пропініл]окси]-2-метилпропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 3, та як вихідні сполуки - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 122, і 3,4-дигідро-4-метил-2Н-1,4-бензоксазин-7-сульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у

вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=69%).

Т.пл.=98-100°C.

Підготовчий приклад 150

Метилловий естер 2-[[3-[5-хлор-2-[[4-(1-метилетил)феніл]сульфоніл]аміно]феніл]-2-пропініл]окси]-2-метилпропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 3, та як вихідні сполуки - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 122, та 4-(1-метилетил)бензолсульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=86%).

Т.пл.=65-67°C.

Підготовчий приклад 151

Метилловий естер 2-[[3-[5-хлор-2-[(3,5-диметилфеніл)сульфоніл]аміно]феніл]-2-пропініл]окси]-2-метилпропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 3, та як вихідні сполуки - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 122, та 3,5-диметилбензолсульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=62%).

Т.пл.=78-80°C.

Підготовчий приклад 152

Метилловий естер 2-[[3-[5-хлор-2-[(2,5-диметоксифеніл)сульфоніл]аміно]феніл]-2-пропініл]окси]-2-метилпропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 3, та як вихідні сполуки - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 122, та 2,5-диметоксибензолсульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді масла жовтого кольору (вихід=90%).

¹Н ЯМР (ДМСО-*d*₆, 250 МГц) δ: = 8,93 (с, 1Н), 7,43 (д, 1Н), 7,35 (м, 2Н), 7,25 (д, 1Н), 7,17 (м, 2Н), 4,36 (с, 2Н), 3,77 (с, 3Н), 3,73 (с, 3Н), 3,68 (с, 3Н), 1,41 (с, 6Н).

Підготовчий приклад 153

Метилловий естер 2-[[3-[5-хлор-2-[(4-метоксифеніл)сульфоніл]аміно]феніл]-2-пропініл]окси]-2-метилпропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 3, та як вихідні сполуки - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 122, та 4-метоксибензолсульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=83%).

Т.пл.=98-100°C.

Підготовчий приклад 154

Етиловий естер 2-[[3-[5-хлор-2-[(2-метил-6-бензотіазоліл)сульфоніл]аміно]феніл]-2-пропініл]окси]пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 3, та як вихідні сполуки - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 128, та 2-метил-6-бензотіазолсульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді пасту жовтого кольору (вихід=49%).

¹Н ЯМР (ДМСО-*d*₆, 300 МГц) δ: = 10,04 (с, 1Н), 8,45 (д, 1Н), 8,03 (д, 1Н), 7,78 (дд, 1Н), 7,41 (м, 2Н), 7,27 (дд, 1Н), 4,34 (д, 1Н), 4,16 (м, 4Н), 2,83 (с, 3Н), 1,29 (д, 3Н), 1,19 (т, 3Н).

Підготовчий приклад 155

Етиловий естер 2-[[3-[5-хлор-2-[(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)сульфоніл]аміно]феніл]-2-пропініл]окси]пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 3, та як вихідні сполуки - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 128, і 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-сульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді масла жовтого кольору (вихід=65%).

¹H ЯМР (DMCOd₆, 300 МГц) δ: = 9,78 (с, 1H), 7,43 (дд, 2H), 7,25 (д, 1H), 7,19 (м, 2H), 6,97 (д, 1H), 4,45 (д, 1H), 4,29 (м, 6H), 4,14 (м, 2H), 1,33 (д, 3H), 1,21 (т, 3H).

Підготовчий приклад 156

Етиловий естер 2-[[3-[5-хлор-2-[(3,4-дигідро-4-метил-2H-1,4-бензоксазин-7-іл)сульфоніл]аміно]феніл]-2-пропініл]окси]пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 3, та як вихідні сполуки - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 128, та 3,4-дигідро-4-метил-2H-1,4-бензоксазин-7-сульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді масла жовтого кольору (вихід=63%).

¹H ЯМР (DMCOd₆, 300 МГц) δ: = 9,57 (с, 1H), 7,41 (м, 2H), 7,26 (д, 1H), 6,93 (м, 2H), 6,74 (д, 1H), 4,45 (д, 1H), 4,26 (м, 4H), 4,15 (м, 2H), 3,26 (м, 2H), 2,79 (с, 3H), 1,32 (д, 3H), 1,21 (т, 3H).

Підготовчий приклад 157

Етиловий естер 2-[[3-[5-хлор-2-[(3,5-диметил-4-ізоксазоліл)сульфоніл]аміно]феніл]-2-пропініл]окси]пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 3, та як вихідні сполуки - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 128, і 3,5-диметил-4-ізоксазолсульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді масла жовтого кольору (вихід=30%).

¹H ЯМР (DMCOd₆, 300 МГц) δ: = 10,29 (с, 1H), 7,52 (м, 2H), 7,37 (д, 1H), 4,43 (д, 1H), 4,26 (м, 2H), 4,15 (м, 2H), 2,27 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 1,32 (д, 3H), 1,22 (т, 3H).

Підготовчий приклад 158

Етиловий естер 2-[[3-[5-хлор-2-[(2,5-диметоксифеніл)сульфоніл]аміно]феніл]-2-пропініл]окси]пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 3, та як вихідні сполуки - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 128, і 2,5-диметоксибензолсульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді масла жовтого кольору (вихід=62%).

¹H ЯМР (DMCOd₆, 300 МГц) δ: = 9,11 (с, 1H), 7,46 (д, 1H), 7,37 (д, 1H), 7,29 (м, 1H), 7,24 (м, 1H), 7,16 (м, 2H), 4,49 (д, 1H), 4,36 (д, 1H), 4,24 (к, 1H), 4,16 (м, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,72 (с, 3H), 1,31 (д, 3H), 1,21 (т, 3H).

Підготовчий приклад 159

Етиловий естер 2-[[3-[2-аміно-5-(трифторметил)феніл]-2-пропініл]окси]пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 122, та як вихідні сполуки - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 4, та етиловий естер 2-(2-пропінілокси)пропанової кислоти, очікуваний про-

дукт отримують у вигляді масла оранжевого кольору (вихід=82%).

¹H ЯМР (DMCOd₆, 300 МГц) δ: = 7,42 (д, 1H), 7,35 (дд, 1H), 6,80 (д, 1H), 6,11 (с, 2H), 4,54 (д, 1H), 4,43 (д, 1H), 4,27 (к, 1H), 4,11 (м, 2H), 1,32 (д, 3H), 1,20 (т, 3H).

Підготовчий приклад 160

Етиловий естер 2-[[3-[2-[(2-метил-6-бензотіазоліл)сульфоніл]аміно]-5-(трифторметил)феніл]-2-пропініл]окси]пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 3, та як вихідні сполуки - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 159, та 2-метил-6-бензотіазолсульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді масла жовтого кольору (вихід=44%).

¹H ЯМР (DMCOd₆, 300 МГц) δ: = 10,33 (с, 1H), 8,55 (д, 1H), 8,06 (д, 1H), 7,87 (дд, 1H), 6,68 (м, 2H), 7,50 (д, 1H), 4,43 (д, 1H), 4,26 (м, 2H), 4,15 (м, 2H), 2,84 (с, 3H), 1,31 (д, 3H), 1,20 (т, 3H).

Підготовчий приклад 161

Етиловий естер 2-[[3-[2-[(6-бензотіазоліл)сульфоніл]аміно]-5-(трифторметил)феніл]-2-пропініл]окси]пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 3, та як вихідні сполуки - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 159, і 6-бензотіазолсульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору (вихід=28%).

Т.пл.=112-114°C.

Підготовчий приклад 162

Етиловий естер 2-[[3-[2-[(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)сульфоніл]аміно]-5-(трифторметил)феніл]-2-пропініл]окси]пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 3, та як вихідні сполуки - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 159, і 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-сульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді масла жовтого кольору (вихід=68%).

¹H ЯМР (DMCOd₆, 300 МГц) δ: = 10,07 (с, 1H), 7,70 (м, 2H), 7,48 (д, 1H), 7,29 (м, 2H), 7,00 (д, 1H), 4,51 (д, 1H), 4,38 (д, 1H), 4,31 (м, 5H), 4,16 (м, 2H), 1,34 (д, 3H), 1,20 (т, 3H).

Підготовчий приклад 163

Етиловий естер 2-[[3-[2-[(3,4-дигідро-4-метил-2H-1,4-бензоксазин-7-іл)сульфоніл]аміно]-5-(трифторметил)феніл]-2-пропініл]окси]пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 3, та як вихідні сполуки - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 159, і 3,4-дигідро-4-метил-2H-1,4-бензоксазин-7-сульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді масла жовтого кольору (вихід=57%).

¹H ЯМР (DMCOd₆, 300 МГц) δ: = 9,88 (с, 1H), 7,69 (м, 2H), 7,49 (д, 1H), 7,02 (м, 2H), 7,78 (д, 1H), 4,51 (д, 1H), 4,37 (д, 1H), 4,28 (м, 3H), 4,15 (м, 2H), 3,27 (м, 2H), 2,80 (с, 3H), 1,33 (д, 3H), 1,20 (т, 3H).

Підготовчий приклад 164

Етиловий естер 2-[[3-[2-[(2,5-диметоксифеніл)сульфоніл]аміно]-5-

(трифторметил)феніл]-2-пропініл]окси]пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 3, та як вихідні сполуки - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 159, та 2,5-диметоксibenзолсульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді масла жовтого кольору (вихід=65%).

^1H ЯМР (DMCOd_6 , 250 МГц) δ : = 9,29 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,67 (д, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,31 (д, 1H), 7,18 (м, 2H), 4,55 (д, 1H), 4,41 (д, 1H), 4,25 (к, 1H), 4,13 (м, 2H), 3,74 (с, 6H), 1,32 (д, 3H), 1,20 (т, 3H).

Підготовчий приклад 165

Етиловий естер (2R)-2-[[3-[2-аміно-5-хлорфеніл]-2-пропініл]окси]пропанової кислоти

а)- Етиловий естер (2S)-2-(2-пропінілокси)пропанової кислоти: Цю сполуку отримують з виходом 24% взаємодією пропаргільброміду з етиловим естером (S)-(-)-молочної кислоти, який заздалегідь обробляють гідридом натрію в тетрагідрофурани (т.кип.=70-73°C при тиску 13 ГПа).

б)- Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 122, та як вихідну сполуку - етиловий естер (2S)-2-(2-пропінілокси)пропанової кислоти, очікуваний продукт отримують у вигляді масла жовтого кольору (вихід=99%).

^1H ЯМР (DMCOd_6 , 300 МГц) δ : = 7,14 (д, 1H), 7,08 (дд, 1H), 6,69 (д, 1H), 5,56 (с, 2H), 4,53 (д, 1H), 4,42 (д, 1H), 4,25 (к, 1H), 4,13 (м, 2H), 1,30 (д, 3H), 1,21 (т, 3H).

Підготовчий приклад 166

Етиловий естер (2S)-2-[[3-[5-хлор-2-[[6-бензотіазоліл)сульфоніл]аміно]феніл]-2-пропініл]окси]пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 3, та як вихідні сполуки - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 165, і 6-бензотіазолсульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=43%).

^1H ЯМР (DMCOd_6 , 300 МГц) δ : = 10,11 (с, 1H), 9,61 (с, 1H), 8,60 (д, 1H), 8,22 (д, 1H), 7,84 (дд, 1H), 7,40 (м, 2H), 7,30 (д, 1H), 4,32 (д, 1H), 4,15 (м, 4H), 1,28 (д, 3H), 1,21 (т, 3H).

Підготовчий приклад 167

Метилловий естер (2R)-2-[[3-[2-аміно-5-хлорфеніл]-2-пропініл]окси]пропанової кислоти

а)- Метилловий естер (2R)-2-(2-пропінілокси)пропанової кислоти: Цю сполуку отримують з виходом 9,5% взаємодією пропаргільброміду з метиловим естером (R)-(+)-молочної кислоти, який заздалегідь обробляють гідридом натрію в тетрагідрофурани (т.кип.=81-88°C при атмосферному тиску).

б)- Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 122, та як вихідну сполуку - метиловий естер (2R)-2-(2-пропінілокси)пропанової кислоти, очікуваний продукт отримують у вигляді масла жовтого кольору (вихід=89%).

^1H ЯМР (DMCOd_6 , 300 МГц) δ : = 7,14 (д, 1H), 7,08 (дд, 1H), 6,69 (д, 1H), 5,57 (с, 2H), 4,53 (д, 1H), 4,41 (д, 1H), 4,25 (к, 1H), 3,66 (с, 3H), 1,31 (д, 3H).

Підготовчий приклад 168

Метилловий естер (2R)-2-[[3-[5-хлор-2-[[6-бензотіазоліл)сульфоніл]аміно]феніл]-2-пропініл]окси]пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 3, та як вихідні сполуки - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 167, і 6-бензотіазолсульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=65%).

Т.пл.=136°C.

Підготовчий приклад 169

Метилловий естер 6-[5-хлор-2-[[2-метил-7-бензотіазоліл)сульфоніл]аміно]феніл]-5-гексинової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 55, та як вихідну сполуку - 2-метил-7-бензотіазолсульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді масла коричневого кольору (вихід=97%).

^1H ЯМР (DMCOd_6 , 300 МГц) δ : = 10,21 (с, 1H), 8,13 (м, 1H), 7,60 (м, 2H), 7,38 (дд, 1H), 7,28 (м, 2H), 3,61 (с, 3H), 2,78 (с, 3H), 2,33 (т, 2H), 2,04 (т, 2H), 1,55 (квін., 2H).

Підготовчий приклад 170

Метилловий естер 6-[2-[[1-ацетил-1H-індол-5-іл)сульфоніл]аміно]-5-хлорфеніл]-5-гексинової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 55, та як вихідну сполуку - 1-ацетил-1H-індол-5-сульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді масла коричневого кольору (вихід=79%).

^1H ЯМР (DMCOd_6 , 300 МГц) δ : = 9,72 (с, 1H), 8,42 (д, 1H), 8,00 (д, 1H), 7,99 (д, 1H), 7,62 (дд, 1H), 7,33 (м, 3H), 6,87 (д, 1H), 3,59 (с, 3H), 2,67 (с, 3H), 2,35 (т, 2H), 2,27 (т, 2H), 1,64 (квін., 2H).

Підготовчий приклад 171

Метилловий естер 5-[5-хлор-2-[[2-метил-7-бензотіазоліл)сульфоніл]аміно]феніл]-4-пентинової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 3, та як вихідні сполуки - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 2, та 2-метил-7-бензотіазолсульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді аморфної твердої речовини (вихід=45%).

^1H ЯМР (DMCOd_6 , 300 МГц) δ : = 10,15 (с, 1H), 8,15 (м, 1H), 7,60 (м, 2H), 7,40 (дд, 1H), 7,31 (д, 1H), 7,23 (д, 1H), 3,63 (с, 3H), 2,79 (с, 3H), 2,37 (м, 2H), 2,25 (м, 2H).

Підготовчий приклад 172

Метилловий естер 5-[2-[[2-аміно-6-бензоксазоліл)сульфоніл]аміно]-5-хлорфеніл]-4-пентинової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 3, та як вихідні сполуки - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 2 і 2-аміно-6-бензоксазолсульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=9%).

Т.пл.=170-171°C.

Підготовчий приклад 173

Метилловий естер 5-[5-хлор-2-[[2,3-дигідро-5-бензофураніл)сульфоніл]аміно]феніл]-4-пентинової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 3 та як вихідні сполуки - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 2, та 2,3-дигідро-5-бензофурансульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді аморфної твердої речовини (вихід=98%).

^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 300 МГц) δ : = 9,39 (с, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,44 (дд, 1H), 7,31 (м, 3H), 6,85 (д, 1H), 4,62 (т, 2H), 3,65 (с, 3H), 3,21 (т, 2H), 2,60 (м, 4H).

Підготовчий приклад 174

Метилловий естер 5-[2-[(2-аміно-6-бензотіазоліл)сульфоніл]аміно]-5-хлорфеніл]-4-пентинової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 3, та як вихідні сполуки - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 2, та 2-аміно-6-бензотіазолсульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=93%).

Т.пл.=175°C.

Підготовчий приклад 175

N-(2-Бром-4-метилфеніл)-6-бензотіазолсульфонамід

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 3, та як вихідні сполуки - 2-бром-4-метиланілін і 6-бензотіазолсульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини оранжевого кольору (вихід=76%).

Т.пл.=171-174°C.

Підготовчий приклад 176

N-(2-Бром-4-метилфеніл)бензолсульфонамід

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 120, та як вихідну сполуку - 2-бром-4-метиланілін, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=95%).

^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 250 МГц) δ : = 9,75 (с, 1H), 7,69 (м, 3H), 7,63 (м, 2H), 7,40 (с, 1H), 7,09 (д, 1H), 7,02 (д, 1H), 2,23 (с, 3H).

Підготовчий приклад 177

N-(4-Хлор-2-йодофеніл)-6-бензотіазолсульфонамід

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 120, та як вихідну сполуку - 6-бензотіазолсульфонілхлорид, та використовуючи в реакції фторид тетрабутиламонію в ТГФ для видалення диконденсованої сполуки, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід=91%).

Т.пл.=162°C.

Підготовчий приклад 178

Метилловий естер 6-[5-хлор-2-[(4-фтор-3-нітрофеніл)сульфоніл]аміно]феніл]-5-гексинової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 55, та як вихідну сполуку - 4-фтор-3-нітробензолсульфонілхлорид, та використовуючи триетиламін як основний агент, очікуваний продукт отримують у вигляді масла оранжевого кольору (вихід=98%).

^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 300 МГц) δ : = 10,31 (с, 1H), 8,38 (дд, 1H), 8,00 (м, 1H), 7,81 (дд, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,38 (м, 1H), 7,23 (м, 1H), 3,60 (с, 3H), 2,41 (т, 2H), 2,34 (т, 2H), 1,68 (квін., 2H).

Приклад 9

Метилловий естер 1-(фенілсульфоніл)-1H-індол-2-пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 1, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 24, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=75%).

Т.пл.=95-99°C.

Приклад 10

1-(Фенілсульфоніл)-1H-індол-2-пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 9, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=99%).

Т.пл.=180-185°C.

Приклад 11

Метилловий естер 5-хлор-1-[(4-метилфеніл)сульфоніл]-1H-індол-2-пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 1, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 25, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=89%).

Т.пл.=100-103°C.

Приклад 12

5-Хлор-1-[(4-метилфеніл)сульфоніл]-1H-індол-2-пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 11, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=93%).

Т.пл.=165-168°C.

Приклад 13

Метилловий естер 5-хлор-1-[(2,3-дихлорфеніл)сульфоніл]-1H-індол-2-пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 1, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 26, очікуваний продукт отримують у вигляді масла жовтого кольору (вихід=96%).

^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 300 МГц) δ : = 2,77 (т, 2H), 3,15 (т, 2H), 3,59 (с, 3H), 6,65 (с, 1H), 7,26 (дд, 1H), 7,67 (м, 3H), 7,84 (дд, 1H), 8,04 (дд, 1H).

Приклад 14

5-Хлор-1-[(2,3-дихлорфеніл)сульфоніл]-1H-індол-2-пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 13, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=76%).

Т.пл.=163-166°C.

Приклад 15

Метилловий естер 5-хлор-1-[(3-метилфеніл)сульфоніл]-1H-індол-2-пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 1, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 27, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=68%).

Т.пл.=105-108°C.

Приклад 16

5-Хлор-1-[(3-метилфеніл)сульфоніл]-1Н-індол-2-пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 15, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=92%).

Т.пл.=161-165°C.

Приклад 17

Метилловий естер 5-хлор-1-[(2,4-дихлорфеніл)сульфоніл]-1Н-індол-2-пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 1, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 28, очікуваний продукт отримують у вигляді масла жовтого кольору (вихід=83%).

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц) δ: = 2,76 (т, 2H), 3,15 (т, 2H), 3,59 (с, 3H), 6,63 (с, 1H), 7,26 (дд, 1H), 7,71 (м, 3H), 7,94 (м, 2H).

Приклад 18

5-Хлор-1-[(2,4-дихлорфеніл)сульфоніл]-1Н-індол-2-пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 17, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=76%).

Т.пл.=179-181°C.

Приклад 19

Метилловий естер 5-хлор-1-[(4-трифторметил)феніл]сульфоніл]-1Н-індол-2-пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 1, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 29, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід=97%).

Т.пл.=82-86°C.

Приклад 20

5-Хлор-1-[(4-трифторметил)феніл]сульфоніл]-1Н-індол-2-пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 19, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=78%).

Т.пл.=179-182°C.

Приклад 21

Метилловий естер 5-хлор-1-[(4-метоксифеніл)сульфоніл]-1Н-індол-2-пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 1, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 30, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід=68%).

Т.пл.=98-99°C.

Приклад 22

5-Хлор-1-[(4-метоксифеніл)сульфоніл]-1Н-індол-2-пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 21, очікуваний про-

дукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=86%).

Т.пл.=95-98°C.

Приклад 23

Метилловий естер 1-[(4-ацетилфеніл)сульфоніл]-5-хлор-1Н-індол-2-пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 1, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 31, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід=93%).

Т.пл.=83-87°C.

Приклад 24

1-[(4-Ацетилфеніл)сульфоніл]-5-хлор-1Н-індол-2-пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 23, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід=70%).

Т.пл.=159-161°C.

Приклад 25

Метилловий естер 5-хлор-1-[(4-фенілфеніл)сульфоніл]-1Н-індол-2-пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 1, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 32, очікуваний продукт отримують у вигляді масла жовтого кольору (вихід=58%).

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 250 МГц) δ: = 2,84 (т, 2H), 3,37 (т, 2H), 3,62 (с, 3H), 6,62 (с, 1H), 7,34 (дд, 1H), 7,47 (м, 3H), 7,61 (с, 1H), 7,68 (дд, 2H), 7,88 (д, 4H), 8,07 (д, 1H).

Приклад 26

5-Хлор-1-[(4-фенілфеніл)сульфоніл]-1Н-індол-2-пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 25, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=78%).

Т.пл.=160-162°C.

Приклад 27

Метилловий естер 5-хлор-1-[(3-метоксифеніл)сульфоніл]-1Н-індол-2-пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 1, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 34, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід=63%).

Т.пл.=106-109°C.

Приклад 28

5-Хлор-1-[(3-метоксифеніл)сульфоніл]-1Н-індол-2-пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 27, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=62%).

Т.пл.=182-184°C.

Приклад 29

Метилловий естер 5-хлор-1-[(2,5-диметоксифеніл)сульфоніл]-1Н-індол-2-пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 1, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 35, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід=85%).

Т.пл.=120-124°C.

Приклад 30

5-Хлор-1-[(2,5-диметоксифеніл)сульфоніл]-1Н-індол-2-пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 29, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=88%).

Т.пл.=185-189°C.

Приклад 31

Метилловий естер 5-хлор-1-[[4-(1,1-диметилетил)феніл]сульфоніл]-1Н-індол-2-пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 1, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 36, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=87%).

Т.пл.=130-133°C.

Приклад 32

5-Хлор-1-[[4-(1,1-диметилетил)феніл]сульфоніл]-1Н-індол-2-пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 31, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=98%).

Т.пл.=169-171°C.

Приклад 33

Метилловий естер 5-хлор-1-[(4-етилфеніл)сульфоніл]-1Н-індол-2-пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 1, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 37, очікуваний продукт отримують у вигляді масла жовтого кольору (вихід=86%).

¹Н ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц) δ: = 1,12 (т, J=7,56 Гц, 3Н), 2,63 (к, 2Н), 2,81 (т, J=7,62 Гц, 2Н), 3,28 (т, J=4,08 Гц, 2Н), 3,61 (с, 3Н), 6,57 (с, 1Н), 7,31 (дд, J=8,9 Гц, 2,22 Гц, 1Н), 7,45 (д, J=12,8 Гц, 2Н), 7,59 (с, 1Н), 7,74 (д, J=12,78 Гц, 2Н), 8,02 (д, J=8,91, 1Н).

Приклад 34

5-Хлор-1-[(4-етилфеніл)сульфоніл]-1Н-індол-2-пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 33, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=70%).

Т.пл.=130-133°C.

Приклад 35

Метилловий естер 5-хлор-1-[[4-(1-метилетил)феніл]сульфоніл]-1Н-індол-2-пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 1, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 38, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=58%).

Т.пл.=90-94°C.

Приклад 36

5-Хлор-1-[[4-(1-метилетил)феніл]сульфоніл]-1Н-індол-2-пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 35, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=70%).

Т.пл.=150-154°C.

Приклад 37

Метилловий естер 5-хлор-1-[(4-пропілфеніл)сульфоніл]-1Н-індол-2-пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 1, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 39, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=87%).

Т.пл.=85-88°C.

Приклад 38

5-Хлор-1-[(4-пропілфеніл)сульфоніл]-1Н-індол-2-пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 37, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід=92%).

Т.пл.=144-148°C.

Приклад 39

Метилловий естер 5-хлор-1-[(4-пентилфеніл)сульфоніл]-1Н-індол-2-пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 1, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 40, очікуваний продукт отримують у вигляді масла жовтого кольору (вихід=76%).

¹Н ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц) δ: = 0,81 (т, 3Н), 1,22 (м, 4Н), 1,50 (м, 2Н), 2,58 (т, 2Н), 2,81 (т, 2Н), 3,28 (т, 2Н), 3,61 (с, 3Н), 6,58 (с, 1Н), 7,31 (дд, 1Н), 7,39 (д, 2Н), 7,59 (д, 1Н), 7,72 (д, 2Н), 8,02 (д, 1Н).

Приклад 40

5-Хлор-1-[(4-пентилфеніл)сульфоніл]-1Н-індол-2-пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 39, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=79%).

Т.пл.=131-134°C.

Приклад 41

Метилловий естер 5-хлор-1-[(3,5-диметилфеніл)сульфоніл]-1Н-індол-2-пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 1, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 41, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=90%).

Т.пл.=146-150°C.

Приклад 42

5-Хлор-1-[(3,5-диметилфеніл)сульфоніл]-1Н-індол-2-пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 41, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=88%).

Т.пл.=189-193°C.

Приклад 43

Метилловий естер 5-хлор-1-[(2,4,6-триметилфеніл)сульфоніл]-1Н-індол-2-пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 1, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 42, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=75%).

Т.пл.=145-148°C.

Приклад 44

5-Хлор-1-[(2,4,6-триметилфеніл)сульфоніл]-1Н-індол-2-пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 43, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=50%).

Т.пл.=132-134°C.

Приклад 45

Метилловий естер 5-хлор-1-[(4-хлорфеніл)сульфоніл]-1Н-індол-2-пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 1, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 43, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=98%).

Т.пл.=89-92°C.

Приклад 46

5-Хлор-1-[(4-хлорфеніл)сульфоніл]-1Н-індол-2-пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 45, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=81%).

Т.пл.=158-160°C.

Приклад 47

Метилловий естер 5-хлор-1-[(4-фторфеніл)сульфоніл]-1Н-індол-2-пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 1, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 44, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=79%).

Т.пл.=129-131°C.

Приклад 48

5-Хлор-1-[(4-фторфеніл)сульфоніл]-1Н-індол-2-пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 47, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=78%).

Т.пл.=145-148°C.

Приклад 49

Метилловий естер 5-хлор-1-[(4-хлор-3-метилфеніл)сульфоніл]-1Н-індол-2-пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 1, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 45, очікуваний продукт отримують у вигляді масла жовтого кольору (вихід=59%).

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц) δ: = 2,35 (с, 3H), 2,82 (т, 2H), 3,27 (т, 2H), 3,60 (с, 3H), 6,61 (с, 1H), 7,31 (дд, 1H), 7,62 (м, 3H), 7,90 (с, 1H), 8,00 (д, J=9,48, 1H).

Приклад 50

5-Хлор-1-[(4-хлор-3-метилфеніл)сульфоніл]-1Н-індол-2-пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 49, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=81%).

Т.пл.=160-164°C.

Приклад 51

Метилловий естер 5-хлор-1-[[3-(трифторметил)феніл]сульфоніл]-1Н-індол-2-пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 1, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 46, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=39%).

Т.пл.=98-100°C.

Приклад 52

5-Хлор-1-[[3-(трифторметил)феніл]сульфоніл]-1Н-індол-2-пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 51, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=81%).

Т.пл.=203-206°C.

Приклад 53

Метилловий естер 1-[[4-(ацетиламіно)феніл]сульфоніл]-5-хлор-1Н-індол-2-пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 1, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 47, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=71%).

Т.пл.=154-157°C.

Приклад 54

Метилловий естер 5-хлор-1-[(4-ціанофеніл)сульфоніл]-1Н-індол-2-пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 1, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 48, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=72%).

Т.пл.=155-159°C.

Приклад 55

Метилловий естер 5-хлор-1-[(4-феноксифеніл)сульфоніл]-1Н-індол-2-пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 1, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 49, очікуваний продукт отримують у вигляді масла жовтого кольору (вихід=80%).

^1H ЯМР (DMSCd_6 , 300 МГц) δ : = 2,81 (т, 2Н), 3,27 (т, 2Н), 3,61 (с, 3Н), 6,59 (с, 1Н), 7,02-7,13 (м, 4Н), 7,30 (м, 2Н), 7,45 (м, 2Н), 7,60 (с, 1Н), 7,83 (д, 2Н), 8,01 (д, 1Н).

Приклад 56

5-Хлор-1-[(4-феноксифеніл)сульфоніл]-1Н-індол-2-пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 55, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=93%).

Т.пл.=70-75°C.

Приклад 57

Метилловий естер 5-хлор-1-[(1-нафталеніл)сульфоніл]-1Н-індол-2-пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 1, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 50, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід=80%).

Т.пл.=88-93°C.

Приклад 58

5-Хлор-1-[(1-нафталеніл)сульфоніл]-1Н-індол-2-пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 57, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=98%).

Т.пл.=165-175°C.

Приклад 59

Метилловий естер 5-хлор-1-[(2-нафталеніл)сульфоніл]-1Н-індол-2-пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 1, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 51, очікуваний продукт отримують у вигляді масла жовтого кольору (вихід=90%).

^1H ЯМР (DMSCd_6 , 300 МГц) δ : = 2,84 (т, 2Н), 3,35 (т, 2Н), 3,60 (с, 3Н), 6,59 (с, 1Н), 7,31 (дд, 1Н), 7,57 (с, 1Н), 7,69 (м, 3Н), 7,99-8,2 (м, 4Н), 8,72 (с, 1Н).

Приклад 60

5-Хлор-1-[(2-нафталеніл)сульфоніл]-1Н-індол-2-пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 59, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=48%).

Т.пл.=160°C.

Приклад 61

Метилловий естер 5-хлор-1-[(4-метил-1-нафталеніл)сульфоніл]-1Н-індол-2-пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 1, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 52, очі-

куваний продукт отримують у вигляді масла жовтого кольору (вихід=94%).

^1H ЯМР (DMSCd_6 , 300 МГц) δ : = 2,72 (т, 5Н), 3,14 (т, 2Н), 3,57 (с, 3Н), 6,64 (с, 1Н), 7,30 (дд, 1Н), 7,53 (м, 2Н), 7,69 (м, 3Н), 7,92 (д, 1Н), 8,21 (м, 1Н), 8,37 (м, 1Н).

Приклад 62

5-Хлор-1-[(4-метил-1-нафталеніл)сульфоніл]-1Н-індол-2-пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 61, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=95%).

Т.пл.=190-196°C.

Приклад 63

Метилловий естер 5-хлор-1-[[5-(аміноацетил)-1-нафталеніл]сульфоніл]-1Н-індол-2-пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 1, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 53, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід=66%).

Т.пл.=206-210°C.

Приклад 64

5-Хлор-1-[[5-(аміноацетил)-1-нафталеніл]сульфоніл]-1Н-індол-2-пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 63, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=96%).

Т.пл.=130-135°C.

Приклад 65

Метилловий естер 5-хлор-1-[(8-хінолініл)сульфоніл]-1Н-індол-2-пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 1, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 54, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини коричневого кольору (вихід=78%).

Т.пл.=157-161°C.

Приклад 66

5-Хлор-1-[(8-хінолініл)сульфоніл]-1Н-індол-2-пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 65, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини коричневого кольору (вихід=80%).

Т.пл.=215-222°C.

Приклад 67

Метилловий естер 5-хлор-1-(фенілсульфоніл)-1Н-індол-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 1, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 55, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=81%).

Т.пл.=109-112°C.

Приклад 68

5-Хлор-1-(фенілсульфоніл)-1Н-індол-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 67, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини блідо-рожевого кольору (вихід=92%).

Т.пл.=198-202°C.

Приклад 69

Метилловий естер 5-хлор-1-[(2,3-дихлорфеніл)сульфоніл]-1Н-індол-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 1, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 56, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку рожевого кольору (вихід=72%).

Т.пл.=115-117°C.

Приклад 70

5-Хлор-1-[(2,3-дихлорфеніл)сульфоніл]-1Н-індол-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 69, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку білого кольору (вихід=93%).

Т.пл.=195-197°C.

Приклад 71

Метилловий естер 5-хлор-1-[(4-метоксифеніл)сульфоніл]-1Н-індол-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 1, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 57, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку жовтого кольору (вихід=98%).

Т.пл.=97-98°C.

Приклад 72

5-Хлор-1-[(4-метоксифеніл)сульфоніл]-1Н-індол-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 71, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку рожевого кольору (вихід=96%).

Т.пл.=138-142°C.

Приклад 73

Метилловий естер 5-хлор-1-[(8-хінолініл)сульфоніл]-1Н-індол-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 1, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 58, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку рожевого кольору (вихід=93%).

Т.пл.=120-124°C.

Приклад 74

5-Хлор-1-[(8-хінолініл)сульфоніл]-1Н-індол-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 73, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку білого кольору (вихід=64%).

Т.пл. = 217-219°C.

Приклад 75

Метилловий естер 5-хлор-1-[[4-(1-метилетил)феніл]сульфоніл]-1Н-індол-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 1, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 59, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку рожевого кольору (вихід=81%).

Т.пл. = 95-97°C.

Приклад 76

5-Хлор-1-[[4-(1-метилетил)феніл]сульфоніл]-1Н-індол-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 75, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку білого кольору (вихід=95%).

Т.пл.=148°C.

Приклад 77

Метилловий естер 5-хлор-1-[(2-нафталеніл)сульфоніл]-1Н-індол-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 1, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 60, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку білого кольору (вихід=71%).

Т.пл.=116-118°C.

Приклад 78

5-Хлор-1-[(2-нафталеніл)сульфоніл]-1Н-індол-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 77, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку білого кольору (вихід=90%).

Т.пл. = 166°C.

Приклад 79

Метилловий естер 5-хлор-1-[(3,5-диметилфеніл)сульфоніл]-1Н-індол-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 1, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 61, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку білого кольору (вихід=81%).

Т.пл.=140-143°C.

Приклад 80

5-Хлор-1-[(3,5-диметилфеніл)сульфоніл]-1Н-індол-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 79, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку білого кольору (вихід=91%).

Т.пл.=204-206°C.

Приклад 81

Метилловий естер 5-хлор-1-[(3-метоксифеніл)сульфоніл]-1Н-індол-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 1, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 62, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку білого кольору (вихід=87%).

Т.пл.=107-109°C.

Приклад 82

5-Хлор-1-[(3-метоксифеніл)сульфоніл]-1Н-індол-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 81, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку білого кольору (вихід=79%).

Т.пл.=170-172°C.

Приклад 83

Метилловий естер 5-хлор-1-[(2,5-диметоксифеніл)сульфоніл]-1Н-індол-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 1, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 63, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку білого кольору (вихід=92%).

Т.пл.=152-154°C.

Приклад 84

5-Хлор-1-[(2,5-диметоксифеніл)сульфоніл]-1Н-індол-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 83, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку білого кольору (вихід=92%).

Т.пл.=201-209°C.

Приклад 85

Метилловий естер 5-хлор-1-[(1-нафталеніл)сульфоніл]-1Н-індол-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 1, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 64, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку кремового кольору (вихід=44%).

Т.пл.=94-97°C.

Приклад 86

5-Хлор-1-[(1-нафталеніл)сульфоніл]-1Н-індол-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 85, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку білого кольору (вихід=89%).

Т.пл.=206-210°C.

Приклад 87

Метилловий естер 5-фтор-1-(фенілсульфоніл)-1Н-індол-2-пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 3, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 65, очікуваний продукт отримують у вигляді кристалів бежевого кольору (вихід=58%).

Т.пл.=79-80°C.

Приклад 88

Метилловий естер 5,6-дихлор-1-(фенілсульфоніл)-1Н-індол-2-пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 3, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 66, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=23%).

Т.пл.=280°C.

Приклад 89

5,6-Дихлор-1-(фенілсульфоніл)-1Н-індол-2-пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 88, очікуваний продукт отримують у вигляді тонкодисперсного порошку рожевого кольору (вихід=61%).

Т.пл.=192-198°C.

Приклад 90

Метилловий естер 4,5-дихлор-1-(фенілсульфоніл)-1Н-індол-2-пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 3, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 67, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід=68%).

Т.пл.=142°C.

Приклад 91

4,5-Дихлор-1-(фенілсульфоніл)-1Н-індол-2-пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 90, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку білого кольору (вихід=52%).

Т.пл.=220°C.

Приклад 92

Метилловий естер 1-(фенілсульфоніл)-6-(трифторметил)-1Н-індол-2-пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 3, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 68, очікуваний продукт отримують у вигляді білих кристалів (вихід=38%).

Т.пл.=112-114°C.

Приклад 93

1-(Фенілсульфоніл)-6-(трифторметил)-1Н-індол-2-пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 92, очікуваний продукт отримують у вигляді білих кристалів (вихід=72%).

Т.пл.=168-169°C.

Приклад 94

Метилловий естер 5-ацетил-1-(фенілсульфоніл)-1Н-індол-2-пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 3, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 69, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=41%).

Т.пл.=122-127°C.

Приклад 95

5-Ацетил-1-(фенілсульфоніл)-1Н-індол-2-пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 94, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку білого кольору (вихід=83%).

Т.пл.=175-181°C.

Приклад 96

Метилловий естер 6-хлор-5-фтор-1-(фенілсульфоніл)-1Н-індол-2-пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 3, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 70, очі-

куваний продукт отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=51%).

Т.пл.=127-130°C.

Приклад 97

6-Хлор-5-фтор-1-(фенілсульфоніл)-1Н-індол-2-пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 96, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини коричневого кольору (вихід=94%).

Т.пл.=199-204°C.

Приклад 98

Метилловий естер 5,7-дихлор-1-(фенілсульфоніл)-1Н-індол-2-пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 3, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 71, очікуваний продукт отримують у вигляді масла жовтого кольору (вихід=74%).

¹Н ЯМР (ДМСО_{d6}, 250 МГц) δ: = 2,77 (т, 2Н), 3,24 (т, 2Н), 3,61 (с, 3Н), 6,73 (с, 1Н), 7,40 (д, 1Н), 7,55-7,65 (м, 3Н), 7,65-7,8 (м, 3Н).

Приклад 99

5,7-Дихлор-1-(фенілсульфоніл)-1Н-індол-2-пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 98, очікуваний продукт отримують у вигляді масла жовтого кольору (вихід=73%).

¹Н ЯМР (ДМСО_{d6}, 250 МГц) δ: = 2,63 (т, 2Н), 3,19 (т, 2Н), 6,71 (с, 1Н), 7,40 (д, 1Н), 7,55-7,85 (м, 6Н).

Приклад 100

Метилловий естер 5-ціано-1-(фенілсульфоніл)-1Н-індол-2-пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 3, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 72, очікуваний продукт отримують у вигляді масла жовтого кольору (вихід=12%).

¹Н ЯМР (ДМСО_{d6}, 250 МГц) δ: = 2,84 (т, 2Н), 3,31 (т, 2Н), 3,61 (с, 3Н), 6,72 (с, 1Н), 7,55-7,9 (м, 6Н), 8,07 (д, 1Н), 8,20 (д, 1Н).

Приклад 101

5-Ціано-1-(фенілсульфоніл)-1Н-індол-2-пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 100, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=67%).

Т.пл.=187-190°C.

Приклад 102

Метилловий естер 5-бензоїл-1-(фенілсульфоніл)-1Н-індол-2-пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 3, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 73, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід=43%).

Т.пл.=37-51°C.

Приклад 103

5-Бензоїл-1-(фенілсульфоніл)-1Н-індол-2-пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 102, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід=83%).

Т.пл.=138°C.

Приклад 104

Метилловий естер 5-хлор-1-(фенілсульфоніл)-1Н-індол-2-пентанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 1, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 74, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=75%).

Т.пл.=95-98°C.

Приклад 105

5-Хлор-1-(фенілсульфоніл)-1Н-індол-2-пентанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 104, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=79%).

Т.пл.=144-148°C.

Приклад 106

Метилловий естер 1-(фенілсульфоніл)-5-(трифторметокси)-1Н-індол-2-пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчих прикладів 1, 2 і 3 та Прикладу 1, та як вихідну сполуку - 2-йод-4-(трифторметокси)-1-нітробензол, очікуваний продукт отримують у вигляді масла жовтого кольору (вихід на кінцевій стадії=64%).

¹Н ЯМР (ДМСО_{d6}, 300 МГц) δ: = 2,82 (т, 2Н), 3,30 (т, 2Н), 3,62 (с, 3Н), 6,66 (с, 1Н), 7,28 (дд, 1Н), 7,53-7,57 (м, 1Н), 7,57-7,64 (м, 1Н), 7,68-7,75 (м, 1Н), 7,83-7,88 (м, 1Н), 8,11 (д, J=9,1 Гц, 1Н).

Приклад 107

1-(Фенілсульфоніл)-5-(трифторметокси)-1Н-індол-2-пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 106, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=98%).

Т.пл.=138-146°C.

Приклад 108

1-Метилетилловий естер 5-хлор-1-(фенілсульфоніл)-1Н-індол-2-пропанової кислоти

Суміш 130 мг (0,34 мМ) метилового естеру, отриманого згідно з Прикладом 1, 3 мл ізопропанолу (1-метилетанолу) та 8,6 мг (0,34 мМ) оксиду дибутилолова кип'ятять із зворотним холодильником протягом 40 годин. Реакційне середовище потім концентрують при зниженому тиску, і маслоподібний залишок переносять в 10 мл етилацетату. Отриману органічну фазу промивають розчином бікарбонату натрію і потім водою та нарешті сушать над сульфатом магнію і концентрують при зниженому тиску. Отриманий продукт очищають хроматографією на силікагелі, використовуючи суміш толуол/етилацетат (9/1; об./об.), з одержанням 96 мг очікуваного естеру у вигляді масла жовтого кольору (вихід=69%).

¹Н ЯМР (ДМСО_{d6}, 300 МГц) δ: = 1,14 (д, 6Н), 2,75 (т, 2Н), 3,26 (т, 2Н), 4,89 (м, 1Н), 6,57 (с, 1Н),

7,31 (дд, 1H), 7,58 (м, 3H), 7,69 (д, 1H), 7,82 (д, 2H), 8,02 (д, 1H).

Приклад 109

Метилловий естер 5-хлор-1-[(3,4-дигідро-4-метил-2H-1,4-бензоксазин-7-іл)сульфоніл]-1H-індол-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 6, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 75, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку білого кольору (вихід=90%).

Т.пл.=139-140°C.

Приклад 110

5-Хлор-1-[(3,4-дигідро-4-метил-2H-1,4-бензоксазин-7-іл)сульфоніл]-1H-індол-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 109, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку білого кольору (вихід=94%).

Т.пл.=164-166°C.

Приклад 111

Метилловий естер 5-хлор-1-[[1,2,3,4-тетрагідро-2-(трифторацетил)-7-ізохінолініл]сульфоніл]-1H-індол-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 6, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 76, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку рожевого кольору (вихід=89%).

Т.пл.=111-114°C.

Приклад 112

Метилловий естер 5-хлор-1-[[1,2,3,4-тетрагідро-7-ізохінолініл]сульфоніл]-1H-індол-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 111, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку білого кольору (вихід=74%).

Т.пл.=176-182°C.

Приклад 113

5-Хлор-1-[[1,2,3,4-тетрагідро-7-ізохінолініл]сульфоніл]-1H-індол-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, застосовуючи 1,6 еквівалентів гідроксиду літію, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 112, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку білого кольору (вихід=63%).

Т.пл. >250°C.

Приклад 114

Метилловий естер 5-хлор-1-[(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)сульфоніл]-1H-індол-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 6, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 77, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини рожевого кольору (вихід=87%).

Т.пл.=101-104°C.

Приклад 115

5-Хлор-1-[(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)сульфоніл]-1H-індол-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 114, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку білого кольору (вихід=95%).

Т.пл.=131-134°C.

Приклад 116

Метилловий естер 5-хлор-1-[(6-бензотіазоліл)сульфоніл]-1H-індол-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 6, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 78, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку жовтого кольору (вихід=61%).

Т.пл.=121-123°C.

Приклад 117 5-Хлор-1-[(6-бензотіазоліл)сульфоніл]-1H-індол-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 116, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку блідо-жовтого кольору (вихід=83%).

Т.пл.=74-80°C.

Приклад 118

Метилловий естер 5-хлор-1-[[6-(4-морфолініл)-3-піридиніл]сульфоніл]-1H-індол-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 6, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 79, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку білого кольору (вихід=89%).

Т.пл.=130-132°C.

Приклад 119

5-Хлор-1-[[6-(4-морфолініл)-3-піридиніл]сульфоніл]-1H-індол-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 118, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку білого кольору (вихід=99%).

Т.пл. = 78-82°C.

Приклад 120

Метилловий естер 5-хлор-1-[(3,5-диметил-4-ізоксазоліл)сульфоніл]-1H-індол-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 6, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 80, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку жовтого кольору (вихід=91%).

Т.пл.=96-98°C.

Приклад 121

5-Хлор-1-[(3,5-диметил-4-ізоксазоліл)сульфоніл]-1H-індол-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 120, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку білого кольору (вихід=98%).

Т.пл.=150-154°C.

Приклад 122

Метилловий естер 5-хлор-1-[(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-іл)сульфоніл]-1Н-індол-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 6, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 81, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку білого кольору (вихід=73%).

Т.пл.=125-127°C.

Приклад 123

5-Хлор-1-[(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-іл)сульфоніл]-1Н-індол-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 122, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку рожеватого кольору (вихід=98%).

Т.пл.=142-145°C.

Приклад 124

Метилловий естер 5-хлор-1-[(1-метил-1Н-імідазол-4-іл)сульфоніл]-1Н-індол-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 6, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 82, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку бежевого кольору (вихід=42%).

Т.пл.=163-165°C.

Приклад 125

5-Хлор-1-[(1-метил-1Н-імідазол-4-іл)сульфоніл]-1Н-індол-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 124, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку бежевого кольору (вихід=87%).

Т.пл.=222-225°C.

Приклад 126

Метилловий естер 5-хлор-1-[(2,1,3-бензотіадіазол-4-іл)сульфоніл]-1Н-індол-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 6, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 83, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку жовтого кольору (вихід=89%).

Т.пл.=123-126°C.

Приклад 127

5-Хлор-1-[(2,1,3-бензотіадіазол-4-іл)сульфоніл]-1Н-індол-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 126, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку жовтого кольору (вихід=89%).

Приклад 128

Метилловий естер 5-хлор-1-[(2,1,3-бензотіадіазол-5-іл)сульфоніл]-1Н-індол-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 6, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 84, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку жовтого кольору (вихід=83%).

Т.пл.=103-106°C.

Приклад 129

5-Хлор-1-[(2,1,3-бензотіадіазол-5-іл)сульфоніл]-1Н-індол-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 128, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку коричневого кольору (вихід=92%).

Т.пл.=172-175°C.

Приклад 130

Метилловий естер 5-хлор-1-[(3,4-дигідро-2,2-диметил-2Н-1-бензопіран-6-іл)сульфоніл]-1Н-індол-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 6, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 85, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку рожевого кольору (вихід=94%).

Т.пл.=126-129°C.

Приклад 131

5-Хлор-1-[(3,4-дигідро-2,2-диметил-2Н-1-бензопіран-6-іл)сульфоніл]-1Н-індол-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 130, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку білого кольору (вихід=88%).

Т.пл.=166-169°C.

Приклад 132

Метилловий естер 5-хлор-1-[(5,6,7,8-тетрагідро-5,5,8,8-тетраметил-2-нафталеніл)сульфоніл]-1Н-індол-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 6, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 86, очікуваний продукт отримують у вигляді масла (вихід=89%).

¹H ЯМР (DMCOd₆, 300 МГц) δ: = 1,12 (с, 6Н), 1,17 (с, 6Н), 1,58 (с, 4Н), 1,90-2,00 (м, 2Н), 2,41 (т, 2Н), 3,00 (т, 2Н), 3,58 (с, 3Н), 6,61 (с, 1Н), 7,33 (дд, 1Н), 7,46-7,62 (м, 4Н), 8,09 (д, 1Н).

Приклад 133

5-Хлор-1-[(5,6,7,8-тетрагідро-5,5,8,8-тетраметил-2-нафталеніл)сульфоніл]-1Н-індол-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 132, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку білого кольору (вихід=95%).

Т.пл.=64-66°C.

Приклад 134

Метилловий естер 1-[(1-ацетил-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл)сульфоніл]-5-хлор-1Н-індол-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 6, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 87, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку білого кольору (вихід=82%).

Т.пл.=162-165°C.

Приклад 135

1-[(1-Ацетил-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл)сульфоніл]-5-хлор-1Н-індол-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку,

отриману згідно з Прикладом 134, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку білого кольору (вихід=94%).

Т.пл.=115-117°C.

Приклад 136

Метилловий естер 5-хлор-1-[(2-метил-6-бензотіазоліл)сульфоніл]-1Н-індол-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 6, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 88, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку білого кольору (вихід=74%).

Т.пл.=151-153°C.

Приклад 137

5-Хлор-1-[(2-метил-6-бензотіазоліл)сульфоніл]-1Н-індол-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 136, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку білого кольору (вихід=85%).

Т.пл.=163-165°C.

Приклад 138

Метилловий естер 1-[(2-(ацетиламіно)-6-бензотіазоліл)сульфоніл]-5-хлор-1Н-індол-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 6, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 89, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку бежевого кольору (вихід=63%).

Т.пл.=120°C.

Приклад 139

1-[(2-(Ацетиламіно)-6-бензотіазоліл)сульфоніл]-5-хлор-1Н-індол-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 138, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=70%).

Т.пл. >250°C.

Приклад 140

Метилловий естер 5-хлор-1-[(2-метил-6-бензоксазоліл)сульфоніл]-1Н-індол-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 6, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 91, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=83%).

Т.пл.=100-110°C.

Приклад 141

Метилловий естер 5-хлор-1-[(2,3-дигідро-5-бензофураніл)сульфоніл]-1Н-індол-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 6, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 92, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=85%).

Т.пл.=132-137°C.

Приклад 142

5-Хлор-1-[(2,3-дигідро-5-бензофураніл)сульфоніл]-1Н-індол-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 141, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=98%).

Т.пл.=174-179°C.

Приклад 143

Метилловий естер 5-хлор-1-[(2-метил-5-бензотіазоліл)сульфоніл]-1Н-індол-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 6, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 93, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку жовтого кольору (вихід=77%).

Т.пл.=136-138°C.

Приклад 144

5-Хлор-1-[(2-метил-5-бензотіазоліл)сульфоніл]-1Н-індол-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 143, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку білого кольору (вихід=98%).

Т.пл.=164°C.

Приклад 145

Метилловий естер 1-[(2-аміно-6-бензоксазоліл)сульфоніл]-5-хлор-1Н-індол-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 6, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 94, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку жовтого кольору (вихід=46%).

Т.пл.=238°C.

Приклад 146

1-[(2-Аміно-6-бензоксазоліл)сульфоніл]-5-хлор-1Н-індол-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 145, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку жовтого кольору (вихід=76%).

Т.пл.=220°C.

Приклад 147

Метилловий естер 1-[(2-(ацетиламіно)-4-метил-5-тіазоліл)сульфоніл]-5-хлор-1Н-індол-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 6, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 95, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку жовтого кольору (вихід=36%).

Т.пл.=156-160°C.

Приклад 148

1-[(2-(Ацетиламіно)-4-метил-5-тіазоліл)сульфоніл]-5-хлор-1Н-індол-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 147, очікуваний про-

дукт отримують у вигляді порошку білого кольору (вихід=74%).

Т.пл.=231-233°C.

Приклад 149

Метилловий естер 5-хлор-1-[(1,2,3,4-тетрагідро-2-оксо-6-хінолініл)сульфоніл]-1Н-індол-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 6, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 96, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку білого кольору (вихід=19%).

Т.пл.=198-205°C.

Приклад 150

Метилловий естер 1-[(2-ацетил-1,2,3,4-тетрагідро-7-ізохінолініл)сульфоніл]-5-хлор-1Н-індол-2-бутанової кислоти

Готують розчин 1,25 г (2,8 мМ) сполуки, отриманої згідно з Прикладом 112, в 12 мл дихлорметану і додають 0,860 мл (6,17 мМ) триетиламіну, після чого додають краплями 0,2 мл ацетилхлориду. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин і потім виливають в 15 мл льодяної води. Суміш декантують, водну фазу екстрагують за допомогою 20 мл дихлорметану, і об'єднані органічні фази промивають водою, потім сушать над сульфатом магнію і концентрують при зниженому тиску. Маслоподібний залишок очищають хроматографією на силікагелію використовуючи як елюент суміш дихлорметан/метанол (99/1; об./об.).

Отримують 0,93 г очікуваної сполуки у вигляді порошку білого кольору (вихід=67%).

Т.пл.=50-52°C.

Приклад 151

1-[(2-Ацетил-1,2,3,4-тетрагідро-7-ізохінолініл)сульфоніл]-5-хлор-1Н-індол-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 150, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку білого кольору (вихід=98%).

Т.пл.=95-97°C.

Приклад 152

Метилловий естер 5-хлор-1-[(2-піридиніл)сульфоніл]-1Н-індол-2-бутанової кислоти

Готують розчин 350 мг (0,89 мМ) N-(4-хлор-2-йодофеніл)-2-піридинсульфонамід (Підготовчий приклад 117) в 6 мл диметилформаміду і додають 10 мл діетиламіну, 8 мг (0,042 мМ) йодиду міді, 16 мг (0,02 мМ) біс(трифенілфосфін)дихлорпаладію і, наприкінці, 134 мг (1,06 мМ) метилового естеру 5-гексинової кислоти. Суміш перемішують при температурі кипіння розчинника протягом 1 години і потім при кімнатній температурі протягом ночі. Після гідролізу в 20 мл води, суміш екстрагують 40 мл етилацетату. Отриману органічну фазу промивають N розчином соляної кислоти і потім розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом магнію і концентрують при зниженому тиску. Масляний залишок очищають хроматографією на силікагелі, використовуючи як елюент суміш циклогексан/етилацетат (80/20; об./об.), з одержанням 0,23 г очікуваної сполуки у вигляді твердої речовини коричневого кольору (вихід=84%).

Т.пл.=94°C.

Приклад 153

5-Хлор-1-[(2-піридиніл)сульфоніл]-1Н-індол-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 152, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку білого кольору (вихід=97%).

Т.пл.=192°C.

Приклад 154

Метилловий естер 1-[(6-бензотіазоліл)сульфоніл]-5-хлор-1Н-індол-2-пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 6, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 97, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку жовтого кольору (вихід=73%).

Т.пл.=134-138°C.

Приклад 155

1-[(6-Бензотіазоліл)сульфоніл]-5-хлор-1Н-індол-2-пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 154, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку білого кольору (вихід=96%).

Т.пл.=96-100°C.

Приклад 156

Метилловий естер 1-[(2-(ацетиламіно)-6-бензотіазоліл)сульфоніл]-5-хлор-1Н-індол-2-пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 6, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 98, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку бежевого кольору (вихід=60%).

Т.пл.=217-221°C.

Приклад 157

1-[(2-(Ацетиламіно)-6-бензотіазоліл)сульфоніл]-5-хлор-1Н-індол-2-пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 156, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку білого кольору (вихід=88%).

Т.пл. >250°C.

Приклад 158

Метилловий естер 1-[(1-ацетил-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл)сульфоніл]-5-хлор-1Н-індол-2-пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 6, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 99, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку бежевого кольору (вихід=89%).

Т.пл.=129°C.

Приклад 159

1-[(1-Ацетил-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл)сульфоніл]-5-хлор-1Н-індол-2-пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 158, очікуваний про-

дукт отримують у вигляді порошку білого кольору (вихід=94%).

Т.пл.=220-223°C.

Приклад 160

Метилловий естер 1-[(1,3-бензодіоксол-5-іл)сульфоніл]-5-хлор-1Н-індол-2-пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 6, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 100, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку бежевого кольору (вихід=90%).

Т.пл.=122-129°C.

Приклад 161

1-[(1,3-Бензодіоксол-5-іл)сульфоніл]-5-хлор-1Н-індол-2-пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 160, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку білого кольору (вихід=98%).

Т.пл.=207°C.

Приклад 162

Метилловий естер 1-[(1,3-бензодіоксол-5-іл)сульфоніл]-5-хлор-1Н-індол-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 6, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 101, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку бежевого кольору (вихід=97%).

Т.пл.=98-103°C.

Приклад 163

1-[(1,3-Бензодіоксол-5-іл)сульфоніл]-5-хлор-1Н-індол-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 162, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку білого кольору (вихід=96%).

Т.пл.=154-156°C.

Приклад 164

Метилловий естер 5-хлор-1-[[4-(4-морфолінілсульфоніл)феніл]сульфоніл]-1Н-індол-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 6, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 102, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку жовтого кольору (вихід=94%).

Т.пл.=54°C.

Приклад 165

5-Хлор-1-[[4-(4-морфолінілсульфоніл)феніл]сульфоніл]-1Н-індол-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 164, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку білого кольору (вихід=93%).

Т.пл.=181°C.

Приклад 166

Метилловий естер 5-хлор-1-[(2-піридиніл)сульфоніл]-1Н-індол-2-пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 152, та як вихідну сполуку - метило-

вий естер 4-пентинової кислоти, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини оранжевого кольору (вихід=72%).

Т.пл.=121°C.

Приклад 167

5-Хлор-1-[(2-піридиніл)сульфоніл]-1Н-індол-2-пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 166, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку білого кольору (вихід=90%).

Т.пл.=189°C.

Приклад 168

Метилловий естер 1-[(6-бензотіазоліл)сульфоніл]-5-(трифторметил)-1Н-індол-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 6, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 118, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку жовтого кольору (вихід=49%).

Т.пл.=117-121°C.

Приклад 169

1-[(6-Бензотіазоліл)сульфоніл]-5-(трифторметил)-1Н-індол-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 168, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку бежевого кольору (вихід=97%).

Т.пл.=175-181°C.

Приклад 170

Метилловий естер 1-[(6-бензотіазоліл)сульфоніл]-5-(трифторметил)-1Н-індол-2-пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 6, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 104, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку жовтого кольору (вихід=64%).

Т.пл.=130-132°C.

Приклад 171

1-[(6-Бензотіазоліл)сульфоніл]-5-(трифторметил)-1Н-індол-2-пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 170, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку жовтого кольору (вихід=97%).

Приклад 172

Метилловий естер 1-[(2-метил-6-бензоксазоліл)сульфоніл]-5-(трифторметил)-1Н-індол-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 6, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 105, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку бежевого кольору (вихід=90%).

Т.пл.=78-82°C.

Приклад 173

1-[(2-Метил-6-бензоксазоліл)сульфоніл]-5-(трифторметил)-1Н-індол-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 172, очікуваний про-

дукт отримують у вигляді порошку бежевого кольору (вихід=31%).

Т.пл.=214-220°C.

Приклад 174

Метилловий естер 1-[(1-ацетил-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл)сульфоніл]-5-(трифторметил)-1Н-індол-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 6, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 106, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку бежевого кольору (вихід=70%).

Т.пл.=135-139°C.

Приклад 175

1-[(1-Ацетил-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл)сульфоніл]-5-(трифторметил)-1Н-індол-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 174, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=45%).

Т.пл.=183°C.

Приклад 176

Метилловий естер 1-[(2,3-дигідро-5-бензофураніл)сульфоніл]-5-(трифторметил)-1Н-індол-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 6, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 107, очікуваний продукт отримують у вигляді безбарвної пасти (вихід=47%).

¹Н ЯМР (ДМСО_{d6}, 300 МГц) δ: = 1,95-2,03 (м, 2Н), 2,45 (т, 2Н), 3,06 (т, 2Н), 3,16 (т, 2Н), 3,59 (с, 3Н), 4,60 (т, 2Н), 6,74 (с, 1Н), 6,90 (д, 1Н), 7,60 (дд, 1Н), 7,66 (дд, 1Н), 7,75 (с, 1Н), 7,92 (с, 1Н), 8,23 (д, 1Н).

Приклад 177

1-[(2,3-Дигідро-5-бензофураніл)сульфоніл]-5-(трифторметил)-1Н-індол-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 176, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=98%).

Т.пл.=144-149°C.

Приклад 178

Метилловий естер 1-[(2-метил-5-бензотіазоліл)сульфоніл]-5-(трифторметил)-1Н-індол-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 6, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 108, очікуваний продукт отримують у вигляді пасти коричневого кольору (вихід=70%).

¹Н ЯМР (ДМСО_{d6}, 300 МГц) δ: = 1,99 (т, 2Н), 2,46 (т, 2Н), 2,81 (с, 3Н), 3,11 (т, 2Н), 3,58 (с, 3Н), 6,77 (с, 1Н), 7,63 (дд, 1Н), 7,80 (дд, 1Н), 7,92 (с, 1Н), 8,27 (д, 1Н), 8,31 (д, 1Н), 8,34 (с, 1Н).

Приклад 179

1-[(2-Метил-5-бензотіазоліл)сульфоніл]-5-(трифторметил)-1Н-індол-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 178, очікуваний про-

дукт отримують у вигляді порошку бежевого кольору (вихід=98%).

Т.пл.=171-178°C.

Приклад 180

Метилловий естер 1-[(2-аміно-6-бензотіазоліл)сульфоніл]-5-(трифторметил)-1Н-індол-2-пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 6, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 109, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку жовтого кольору (вихід=62%).

Т.пл.=135-136°C.

Приклад 181

1-[(2-Аміно-6-бензотіазоліл)сульфоніл]-5-(трифторметил)-1Н-індол-2-пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 180, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку білого кольору (вихід=19%).

Т.пл. >250°C.

Приклад 182

Метилловий естер 1-[(2-метил-6-бензотіазоліл)сульфоніл]-5-(трифторметил)-1Н-індол-2-пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 6, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 110, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку білого кольору (вихід=44%).

Т.пл.=214-215°C.

Приклад 183

1-[(2-Метил-6-бензотіазоліл)сульфоніл]-5-(трифторметил)-1Н-індол-2-пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 182, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку блідо-жовтого кольору (вихід=62%).

Т.пл.=186-187°C.

Приклад 184

Метилловий естер 1-[(2-метил-5-бензотіазоліл)сульфоніл]-5-(трифторметил)-1Н-індол-2-пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 6, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 111, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку бежевого кольору (вихід=53%).

¹Н ЯМР (ДМСО_{d6}, 300 МГц) δ: = 2,81 (с, 3Н), 2,85 (д, 2Н), 3,32 (д, 2Н), 3,61 (с, 3Н), 6,74 (с, 1Н), 7,63 (дд, 1Н), 7,81 (дд, 1Н), 7,93 (с, 1Н), 8,27-8,31 (м, 2Н), 8,35 (д, 1Н).

Приклад 185

1-[(2-Метил-5-бензотіазоліл)сульфоніл]-5-(трифторметил)-1Н-індол-2-пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 184, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку білого кольору (вихід=80%).

Т.пл.=235-236°C.

Приклад 186

Метилловий естер 1-[(2-метил-6-бензоксазоліл)сульфоніл]-5-(трифторметил)-1Н-індол-2-пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 6, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 112, очікуваний продукт отримують у вигляді масла жовтого кольору (вихід=56%).

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 300 МГц) δ : = 2,63 (с, 3H), 2,84 (д, 2H), 3,33 (д, 2H), 3,53 (с, 3H), 6,73 (с, 1H), 7,61 (дд, 1H), 7,78-7,93 (м, 3H), 8,29 (д, 1H), 8,35 (с, 1H).

Приклад 187

Метилловий естер 1-[(2-метил-7-бензотіазоліл)сульфоніл]-5-(трифторметил)-1Н-індол-2-пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 6, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 113, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку жовтого кольору (вихід=83%).

Т.пл.=106-108°C.

Приклад 188

Метилловий естер 1-[(1-ацетил-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл)сульфоніл]-5-(трифторметил)-1Н-індол-2-пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 6, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 114, очікуваний продукт отримують у вигляді масла (вихід=66%).

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 300 МГц) δ : = 2,1 (с, 3H), 2,8 (т, 2H), 3,1 (т, 2H), 3,3 (т, 2H), 3,61 (с, 3H), 4,1 (т, 2H), 6,7 (с, 1H), 7,6 (дд, 1H), 7,7 (с, 1H), 7,7 (дд, 1H), 7,9 (д, 1H), 8,2 (д, 1H).

Приклад 189

1-[(1-Ацетил-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл)сульфоніл]-5-(трифторметил)-1Н-індол-2-пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 188, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку білого кольору (вихід=40%).

Т.пл.=205-207°C.

Приклад 190

Метилловий естер 1-[(2,3-дигідро-5-бензофураніл)сульфоніл]-5-(трифторметил)-1Н-індол-2-пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 6, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 115, очікуваний продукт отримують у вигляді безбарвної пасти (вихід=79%).

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 300 МГц) δ : = 2,83 (т, 2H), 3,19 (т, 2H), 3,32 (т, 2H), 3,62 (с, 3H), 4,61 (т, 2H), 6,71 (д, 1H), 6,90 (д, 1H), 7,60 (дд, 1H), 7,68 (дд, 1H), 7,76 (д, 1H), 7,93 (д, 1H), 8,23 (дд, 1H).

Приклад 191

1-[(2,3-Дигідро-5-бензофураніл)сульфоніл]-5-(трифторметил)-1Н-індол-2-пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 190, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку бежевого кольору (вихід=34%).

Т.пл.=161-164°C.

Приклад 192

Метилловий естер 1-[[4-(4-морфолінілсульфоніл)феніл]сульфоніл]-5-(трифторметил)-1Н-індол-2-пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 6, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 116, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=78%).

Т.пл.=186-187°C.

Приклад 193

1-[[4-(4-Морфолінілсульфоніл)феніл]сульфоніл]-5-(трифторметил)-1Н-індол-2-пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 192, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку білого кольору (вихід=36%).

Т.пл.=238-239°C.

Приклад 194

Метилловий естер 1-[(2-аміно-6-бензотіазоліл)сульфоніл]-5-хлор-1Н-індол-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 6, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 90, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід=44%).

Т.пл.=235-239°C.

Приклад 195

1-[(2-Аміно-6-бензотіазоліл)сульфоніл]-5-хлор-1Н-індол-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 194, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку бежевого кольору (вихід=49%).

Т.пл.=155-162°C.

Приклад 196

1-[(2,3-Дигідро-1Н-індол-5-іл)сульфоніл]-5-(трифторметил)-1Н-індол-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2 (за винятком того, що використовують 4 еквіваленти гідроксиду літію), та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 174, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=36%).

Т.пл.=175°C.

Приклад 197

Метилловий естер 1-[[2-(ацетиламіно)-6-бензотіазоліл]сульфоніл]-5-(трифторметил)-1Н-індол-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 3, та як вихідні сполуки - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 119, і 2-(ацетиламіно)-6-бензотіазолсульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід=14%).

Т.пл.=215°C.

Приклад 198

1-[[2-(Ацетиламіно)-6-бензотіазоліл]сульфоніл]-5-(трифторметил)-1Н-індол-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку,

отриману згідно з Прикладом 197, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку білого кольору (вихід=57%).

Т.пл. >250°C.

Приклад 199

Метилловий естер 1-[(2-метил-6-бензотіазоліл)сульфоніл]-5-(трифторметил)-1Н-індол-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 197, та як вихідну сполуку - 2-метил-6-бензотіазолсульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=12%).

Т.пл.=163-168°C.

Приклад 200

1-[(2-Метил-6-бензотіазоліл)сульфоніл]-5-(трифторметил)-1Н-індол-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 199, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=87%).

Т.пл.=184-187°C.

Приклад 201

Етиловий естер 2-[[5-хлор-1-(фенілсульфоніл)-1Н-індол-2-іл]метокси]пропанова кислота

Готують суміш 600 мг (1,52 мМ) ІІІ-(4-хлор-2-йодофеніл)бензолсульфонамід (Підготовчий приклад 120) і 0,5 мл диметилформаміду в мікрохвильовій реакційній пробірці і додають 14 мг (0,076 мМ) йодиду міді, 27 мг (0,038 мМ) біс(трифенілфосфін)дихлорпаладію, 357 мг (2,3 мМ) етилового естеру 2-(2-пропінілокси)пропанової кислоти і, нарешті, 0,5 мл діетиламіну. Суміш нагрівають мікрохвилями при 130°C протягом 15 хвилин і потім охолоджують та гідролізують за допомогою 10 мл води. Суміш тричі екстрагують з використанням 15 мл етилацетату, і об'єднані органічні фази промивають водою і потім сушать над сульфатом магнію та концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають хроматографією на силікагелі, використовуючи як елюент суміш циклогексан/етилацетат (95/5; об./об.), з одержанням 0,44 г очікуваної сполуки у вигляді масла жовтого кольору (вихід=69%).

¹Н ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц) δ: = 1,17 (т, 3Н), 1,32 (д, 3Н), 4,13 (к, 2Н), 4,22 (к, 1Н), 4,87 (д, 1Н), 4,99 (д, 1Н), 6,85 (с, 1Н), 7,36 (дд, 1Н), 7,58 (т, 2Н), 7,68 (д, 1Н), 7,70 (т, 1Н), 7,96 (д, 2Н), 7,99 (д, 1Н).

Приклад 202

2-[[5-Хлор-1-(фенілсульфоніл)-1Н-індол-2-іл]метокси]пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 201, очікуваний продукт отримують у вигляді пастоподібної твердої речовини білого кольору (вихід=85%).

¹Н ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц) δ: = 1,31 (д, 3Н), 4,14 (к, 1Н), 4,84 (д, 1Н), 5,02 (д, 1Н), 6,85 (д, 1Н), 7,35 (дд, 1Н), 7,57 (т, 2Н), 7,67 (д, 1Н), 7,70 (тт, 1Н), 7,96 (дт, 2Н), 7,99 (д, 1Н), 12,80 (ш м, 1Н).

Приклад 203

Метилловий естер [[5-хлор-1-(фенілсульфоніл)-1Н-індол-2-іл]метокси]оцтової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 201, та як вихідну сполуку - метилловий

естер (2-пропінілокси)оцтової кислоти, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору (вихід=71%).

Т.пл.=98-100°C.

Приклад 204

[[5-Хлор-1-(фенілсульфоніл)-1Н-індол-2-іл]метокси]оцтова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 203, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=98%).

Т.пл.=140-142°C.

Приклад 205

Етиловий естер 2-[[5-хлор-1-(фенілсульфоніл)-1Н-індол-2-іл]метокси]-2-метилпропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 201, та як вихідну сполуку - метилловий естер 2-метил-2-(2-пропінілокси)пропанової кислоти, очікувану сполуку отримують у вигляді масла жовтого кольору (вихід=59%).

¹Н ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц) δ: = 1,45 (с, 6Н), 3,66 (с, 3Н), 4,83 (с, 2Н), 6,82 (с, 1Н), 7,35 (дд, 1Н), 7,61 (т, 2Н), 7,68 (м, 2Н), 7,96 (дт, 2Н), 8,01 (д, 1Н).

Приклад 206

2-[[5-Хлор-1-(фенілсульфоніл)-1Н-індол-2-іл]метокси]-2-метилпропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 205, очікуваний продукт отримують у вигляді пастоподібної твердої речовини білого кольору (вихід=83%).

¹Н ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц) δ: = 1,43 (с, 6Н), 4,86 (с, 2Н), 6,81 (с, 1Н), 7,33 (дд, 1Н), 7,58 (т, 2Н), 7,67 (м, 2Н), 7,94 (дт, 2Н), 7,99 (д, 1Н), 12,80 (ш м, 1Н).

Приклад 207

Метилловий естер [[1-(фенілсульфоніл)-5-(трифторметил)-1Н-індол-2-іл]метокси]оцтової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 203, та як вихідну сполуку - сульфонамід, отриманий згідно з Підготовчим прикладом 121, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід=50%).

Т.пл.=90-92°C.

Приклад 208

[[1-(Фенілсульфоніл)-5-(трифторметил)-1Н-індол-2-іл]метокси]оцтова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 207, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід=85%).

Т.пл.=158-160°C.

Приклад 209

Етиловий естер 2-[[1-(фенілсульфоніл)-5-(трифторметил)-1Н-індол-2-іл]метокси]пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 201, та як вихідну сполуку - сульфонамід, отриманий згідно з Підготовчим прикладом 121, очікувану сполуку отримують у вигляді масла жовтого кольору (вихід=74%).

¹Н ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц) δ: = 1,19 (т, 3Н), 1,32 (д, 3Н), 4,13 (к, 2Н), 4,24 (д, 1Н), 4,91 (д, 1Н),

5,03 (д, 1H), 7,01 (с, 1H), 7,60 (т, 2H), 7,69 (дд, 1H), 7,72 (т, 1H), 8,01 (дт, 2H), 8,21 (д, 1H).

Приклад 210

2-[[1-(Фенілсульфоніл)-5-(трифторметил)-1H-індол-2-іл]метокси]пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 209, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=50%).

Т.пл.=72-74°C.

Приклад 211

Етиловий естер 2-метил-2-[[1-(фенілсульфоніл)-5-(трифторметил)-1H-індол-2-іл]метокси]пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 205, та як вихідну сполуку - сульфонамід, отриманий згідно з Підготовчим прикладом 121, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=46%).

Т.пл.=62-64°C.

Приклад 212

2-Метил-2-[[1-(фенілсульфоніл)-5-(трифторметил)-1H-індол-2-іл]метокси]пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 211, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=50%).

Т.пл.=134-136°C.

Приклад 213

Етиловий естер [2-[5-хлор-1-(фенілсульфоніл)-1H-індол-2-іл]етокси]оцтової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 201, та як вихідну сполуку - етиловий естер (3-бутінілокси)оцтової кислоти, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини оранжевого кольору (вихід=79%).

Т.пл.=60-62°C.

Приклад 214

[2-[5-Хлор-1-(фенілсульфоніл)-1H-індол-2-іл]етокси]оцтова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 213, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=97%).

Т.пл.=135-137°C.

Приклад 215

Метилловий естер 2-метил-2-[[1-[(6-бензотіазоліл)сульфоніл]-5-хлор-1H-індол-2-іл]метокси]пропанової кислоти

Готують суміш 126 мг (0,26 мМ) естеру, отриманого згідно з Підготовчим прикладом 123, і 1 мл 1,2-дихлоретану в мікрохвильовій реакційній пробірці і додають 48 мг (0,26 мМ) ацетату міді. Суміш нагрівають мікрохвилями при 150°C протягом 15 хвилин і потім охолоджують, розбавляють 6 мл дихлорметану і фільтрують через Ватманський папір. Фільтрат концентрують при зниженому тиску, і сирий продукт очищають хроматографією на силікагелі, використовуючи суміш дихлорметан/етилацетат (97/3; об. /об.), з одержанням 79 мг очікуваної сполуки у вигляді пастоподібної твердої речовини жовтого кольору (вихід=63%).

¹H ЯМР (DMCOd₆, 300 МГц) δ: = 1,46 (с, 6H), 3,65 (с, 3H), 4,88 (с, 2H), 6,83 (с, 1H), 7,35 (дд, 1H), 7,66 (д, 1H), 8,02 (дд, 1H), 8,07 (д, 1H), 8,23 (д, 1H), 9,07 (д, 1H), 9,66 (с, 1H).

Приклад 216

2-Метил-2-[[1-[(6-бензотіазоліл)сульфоніл]-5-хлор-1H-індол-2-іл]метокси]пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 215, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=94%).

Т.пл.=74°C.

Приклад 217

Метилловий естер 2-метил-2-[[1-[(6-бензотіазоліл)сульфоніл]-5-(трифторметил)-1H-індол-2-іл]метокси]пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 215, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 125, очікуваний продукт отримують у вигляді масла жовтого кольору (вихід=72%).

¹H ЯМР (DMCOd₆, 250 МГц) δ: = 1,46 (с, 6H), 3,65 (с, 3H), 4,92 (с, 2H), 6,98 (с, 1H), 7,65 (дд, 1H), 8,02 (с, 1H), 8,07 (дд, 1H), 8,26 (т, 2H), 9,12 (д, 1H), 9,66 (с, 1H).

Приклад 218

2-Метил-2-[[1-[(6-бензотіазоліл)сульфоніл]-5-(трифторметил)-1H-індол-2-іл]-метокси]пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 217, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=98%).

Т.пл.=98-100°C.

Приклад 219

Метилловий естер 2-метил-2-[[1-[(2-метил-6-бензотіазоліл)сульфоніл]-5-хлор-1H-індол-2-іл]метокси]пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 215, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 126, очікуваний продукт отримують у вигляді пасти білого кольору (вихід=73%).

¹H ЯМР (DMCOd₆, 250 МГц) δ: = 1,46 (с, 6H), 2,83 (с, 3H), 3,66 (с, 3H), 4,87 (с, 2H), 6,82 (с, 1H), 7,35 (дд, 1H), 7,66 (д, 1H), 7,96 (дд, 1H), 8,03 (д, 1H), 8,06 (д, 1H), 8,92 (д, 1H).

Приклад 220

2-Метил-2-[[1-[(2-метил-6-бензотіазоліл)сульфоніл]-5-хлор-1H-індол-2-іл]-метокси]пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 219, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=86%).

Т.пл.=172-174°C.

Приклад 221

Метилловий естер 2-метил-2-[[1-[(2-метил-5-бензотіазоліл)сульфоніл]-5-хлор-1H-індол-2-іл]метокси]пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 215, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 127,

очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=71%).

Т.пл.=132-134°C.

Приклад 222

2-Метил-2-[[1-[(2-метил-5-бензотіазоліл)сульфоніл]-5-хлор-1Н-індол-2-іл]-метокси]пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 221, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=86%).

Т.пл.=134-136°C.

Приклад 223

Етиловий естер 2-[[1-[(6-бензотіазоліл)сульфоніл]-5-хлор-1Н-індол-2-іл]метокси]пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 215, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 129, очікуваний продукт отримують у вигляді масла жовтого кольору (вихід=89%).

¹H ЯМР (DMCOd₆, 250 МГц) δ: = 1,17 (т, 3H), 1,32 (д, 3H), 4,11 (к, 2H), 4,22 (к, 1H), 4,92 (д, 1H), 5,03 (д, 1H), 6,86 (с, 1H), 7,36 (дд, 1H), 7,67 (д, 1H), 8,04 (дд, 1H), 8,08 (д, 1H), 8,21 (д, 1H), 9,08 (д, 1H), 9,66 (с, 1H).

Приклад 224

2-[[1-[(6-Бензотіазоліл)сульфоніл]-5-хлор-1Н-індол-2-іл]метокси]пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 223, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=98%).

Т.пл.=102-104°C.

Приклад 225

Метилловий естер 1-[(1,3-бензодіоксол-5-іл)сульфоніл]-5-(трифторметил)-1Н-індол-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 6, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 130, очікуваний продукт отримують у вигляді пасти бежевого кольору (вихід=43%).

¹H ЯМР (DMCOd₆, 250 МГц) δ: = 1,95-2,03 (м, 2H), 2,4 (т, 2H), 3,06 (т, 2H), 3,59 (с, 3H), 6,14 (с, 2H), 6,75 (с, 1H), 7,05 (д, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,48 (дд, 1H), 7,59 (дд, 1H), 7,93 (с, 1H), 8,23 (д, 1H).

Приклад 226

1-[(1,3-Бензодіоксол-5-іл)сульфоніл]-5-(трифторметил)-1Н-індол-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 225, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку рожевого кольору (вихід=59%).

Т.пл.=171-175°C.

Приклад 227

Метилловий естер 1-[[2-(ацетиламіно)-6-бензотіазоліл]сульфоніл]-5-(трифторметил)-1Н-індол-2-пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу 6, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом

131, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку жовтого кольору (вихід=20%).

¹H ЯМР (DMCOd₆, 500 МГц) δ: = 2,24 (с, 3H), 2,87 (т, 2H), 3,40 (т, 2H), 3,64 (с, 3H), 6,75 (с, 1H), 7,64 (д, 1H), 7,85 (с, 2H), 7,95 (с, 1H), 8,29 (д, 1H), 8,80 (с, 1H), 12,68 (с, 1H).

Приклад 228

1-[[2-(Ацетиламіно)-6-бензотіазоліл]сульфоніл]-5-(трифторметил)-1Н-індол-2-пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 227, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку жовтого кольору (вихід=73%).

Т.пл. >290-292°C.

Приклад 229

Метилловий естер 2-метил-2-[[1-[(2-метил-5-бензотіазоліл)сульфоніл]-5-(трифторметил)-1Н-індол-2-іл]метокси]пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 215, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 132, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=57%).

Т.пл.=164-166°C.

Приклад 230

2-Метил-2-[[1-[(2-метил-5-бензотіазоліл)сульфоніл]-5-(трифторметил)-1Н-індол-2-іл]метокси]пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 229, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=97%).

Т.пл.=188-190°C.

Приклад 231

Метилловий естер 2-[[1-(1,3-бензодіоксол-5-іл)сульфоніл]-5-(трифторметил)-1Н-індол-2-іл]метокси]-2-метилпропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 215, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 133, очікуваний продукт отримують у вигляді безбарвного масла (вихід=71%).

¹H ЯМР (DMCOd₆, 250 МГц) δ: = 8,19 (д, 1H), 8,02 (д, 1H), 7,64 (м, 2H), 7,57 (д, 1H), 7,08 (д, 1H), 6,97 (д, 1H), 6,14 (с, 2H), 4,85 (с, 2H), 3,68 (с, 3H), 1,49 (с, 6H).

Приклад 232

2-[[1-(1,3-Бензодіоксол-5-іл)сульфоніл]-5-(трифторметил)-1Н-індол-2-іл]метокси]-2-метилпропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 231, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=94%).

Т.пл.=130-132°C.

Приклад 233

Метилловий естер 2-[[1-[[2-(ацетиламіно)-6-бензотіазоліл]сульфоніл]-5-(трифторметил)-1Н-індол-2-іл]метокси]-2-метилпропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 215, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 134,

очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=52%).

Т.пл.=212-214°C.

Приклад 234

2-[[1-[(2-(Ацетиламіно)-6-бензотіазоліл)сульфоніл]-5-(трифторметил)-1Н-індол-2-іл]метокси]-2-метилпропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 233, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=86%).

Т.пл.=144-146°C.

Приклад 235

Метилловий естер 2-[[1-[(2,3-дигідро-5-бензофураніл)сульфоніл]-5-(трифторметил)-1Н-індол-2-іл]метокси]-2-метилпропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 215, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 135, очікуваний продукт отримують у вигляді безбарвного масла (вихід=75%).

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 250 МГц) δ: = 8,19 (д, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,92 (д, 1H), 7,83 (дд, 1H), 7,63 (дд, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,91 (д, 1H), 4,87 (с, 2H), 4,61 (т, 2H), 3,68 (с, 3H), 3,19 (т, 2H), 1,48 (с, 6H).

Приклад 236

2-[[1-[(2,3-Дигідро-5-бензофураніл)сульфоніл]-5-(трифторметил)-1Н-індол-2-іл]метокси]-2-метилпропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 235, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=99%).

Т.пл.=92-94°C.

Приклад 237

Метилловий естер 2-метил-2-[[1-[(2-метил-7-бензотіазоліл)сульфоніл]-5-(трифторметил)-1Н-індол-2-іл]метокси]пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 215, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 136, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=75%).

Т.пл.=118-120°C.

Приклад 238

2-Метил-2-[[1-[(2-метил-7-бензотіазоліл)сульфоніл]-5-(трифторметил)-1Н-індол-2-іл]метокси]пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 237, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=91%).

Т.пл.=98-100°C.

Приклад 239

Метилловий естер 2-[[1-[(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)сульфоніл]-5-(трифторметил)-1Н-індол-2-іл]метокси]-2-метилпропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 215, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 137, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=81%).

Т.пл. = 128-130°C.

Приклад 240

2-[[1-[(2,3-Дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)сульфоніл]-5-(трифторметил)-1Н-індол-2-іл]метокси]-2-метилпропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 239, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=95%).

Т.пл.=75°C.

Приклад 241

Метилловий естер 2-[[1-[(3,4-дигідро-4-метил-2Н-1,4-бензоксазин-7-іл)сульфоніл]-5-(трифторметил)-1Н-індол-2-іл]метокси]-2-метилпропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 215, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 138, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=85%).

Т.пл.=96-98°C.

Приклад 242

2-[[1-[(3,4-Дигідро-4-метил-2Н-1,4-бензоксазин-7-іл)сульфоніл]-5-(трифторметил)-1Н-індол-2-іл]метокси]-2-метилпропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 241, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=99%).

Т.пл.=148-150°C.

Приклад 243

Метилловий естер 2-[[1-[(1-ацетил-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл)сульфоніл]-5-(трифторметил)-1Н-індол-2-іл]метокси]-2-метилпропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 215, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 139, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=84%).

Т.пл.=154-156°C.

Приклад 244

2-[[1-[(1-Ацетил-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл)сульфоніл]-5-(трифторметил)-1Н-індол-2-іл]метокси]-2-метилпропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 243, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=61%).

Т.пл.=176-178°C.

Приклад 245

Метилловий естер 2-[[1-[(3,5-диметилфеніл)сульфоніл]-5-(трифторметил)-1Н-індол-2-іл]метокси]-2-метилпропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 215, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 140, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=86%).

Т.пл.=132-134°C.

Приклад 246

2-[[1-[(3,5-Диметилфеніл)сульфоніл]-5-(трифторметил)-1Н-індол-2-іл]метокси]-2-метилпропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 245, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=82%).

Т.пл.=150-152°C.

Приклад 247

Метилловий естер 2-[[1-[(2,5-диметоксифеніл)сульфоніл]-5-(трифторметил)-1Н-індол-2-іл]метокси]-2-метилпропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 215, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 141, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=84%).

Т.пл.=130-132°C.

Приклад 248

2-[[1-[(2,5-Диметоксифеніл)сульфоніл]-5-(трифторметил)-1Н-індол-2-іл]метокси]-2-метилпропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 247, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=50%).

Т.пл.=186-188°C.

Приклад 249

Метилловий естер 2-[[1-[[4-(1-метилетил)феніл]сульфоніл]-5-(трифторметил)-1Н-індол-2-іл]метокси]-2-метилпропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 215, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 142, очікуваний продукт отримують у вигляді безбарвного масла (вихід=86%).

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 250 МГц) δ: = 8,23 (д, 1H), 8,02 (д, 1H), 7,91 (дт, 2H), 7,65 (дд, 1H), 7,49 (дт, 2H), 6,96 (д, 1H), 4,86 (с, 2H), 3,68 (с, 3H), 2,92 (геп., 1H), 1,46 (с, 6H), 1,15 (д, 6H).

Приклад 250

2-[[1-[[4-(1-Метилетил)феніл]сульфоніл]-5-(трифторметил)-1Н-індол-2-іл]метокси]-2-метилпропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 249, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=74%).

Т.пл.=132-134°C.

Приклад 251

Метилловий естер 2-[[1-(1,3-бензодіоксол-5-ілсульфоніл)-5-хлор-1Н-індол-2-іл]метокси]-2-метилпропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 215, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 143, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=83%).

Т.пл.=90-92°C.

Приклад 252

2-[[1-(1,3-Бензодіоксол-5-ілсульфоніл)-5-хлор-1Н-індол-2-іл]метокси]-2-метилпропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 251, очікуваний про-

дукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=99%).

Т.пл.=174-176°C.

Приклад 253

Метилловий естер 2-[[1-[[2-(ацетиламіно)-6-бензотіазоліл]сульфоніл]-5-хлор-1Н-індол-2-іл]метокси]-2-метилпропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 215, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 144, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід=34%).

Т.пл.=112-114°C.

Приклад 254

2-[[1-[[2-(Ацетиламіно)-6-бензотіазоліл]сульфоніл]-5-хлор-1Н-індол-2-іл]метокси]-2-метилпропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 253, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=90%).

Т.пл.=162-164°C.

Приклад 255

Метилловий естер 2-[[1-[(1-ацетил-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл)сульфоніл]-5-хлор-1Н-індол-2-іл]метокси]-2-метилпропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 215, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 145, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=90%).

Т.пл.=128-130°C.

Приклад 256

2-[[1-[(1-Ацетил-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл)сульфоніл]-5-хлор-1Н-індол-2-іл]метокси]-2-метилпропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 255, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=95%).

Т.пл.=142-144°C.

Приклад 257

Метилловий естер 2-[[5-хлор-1-[(2,3-дигідро-5-бензофураніл)сульфоніл]-1Н-індол-2-іл]метокси]-2-метилпропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 215, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 146, очікуваний продукт отримують у вигляді безбарвного масла (вихід=80%).

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц) δ: = 8,10 (д, 1H), 7,86 (д, 1H), 7,77 (дд, 1H), 7,66 (д, 1H), 7,33 (дд, 1H), 7,89 (д, 1H), 6,79 (с, 1H), 4,83 (с, 2H), 4,60 (т, 2H), 3,67 (с, 3H), 3,18 (т, 2H), 1,47 (с, 6H).

Приклад 258

2-[[5-Хлор-1-[(2,3-дигідро-5-бензофураніл)сульфоніл]-1Н-індол-2-іл]метокси]-2-метилпропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 257, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=94%).

Т.пл.=130-132°C.

Приклад 259

Метилловий естер 2-метил-2-[[5-хлор-1-[(2-метил-7-бензотіазоліл)сульфоніл]-1Н-індол-2-іл]метокси]пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 215, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 147, очікуваний продукт отримують у вигляді масла жовтого кольору (вихід=78%).

^1H ЯМР (DMCOd_6 , 250 МГц) δ : = 8,24 (дд, 1Н), 7,95 (д, 1Н), 7,84 (дд, 1Н), 7,69 (м, 2Н), 7,33 (дд, 1Н), 6,87 (д, 1Н), 4,81 (с, 2Н), 3,62 (с, 3Н), 2,85 (с, 3Н), 1,34 (с, 6Н).

Приклад 260

2-Метил-2-[[5-хлор-1-[(2-метил-7-бензотіазоліл)сульфоніл]-1Н-індол-2-іл]метокси]пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 259, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=94%).

Т.пл.=128-130°C.

Приклад 261

Метилловий естер 2-[[5-хлор-1-[(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)сульфоніл]-1Н-індол-2-іл]метокси]-2-метилпропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 215, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 148, очікуваний продукт отримують у вигляді безбарвного масла (вихід=87%).

^1H ЯМР (DMCOd_6 , 300 МГц) δ : = 8,02 (д, 1Н), 7,88 (д, 2Н), 7,67 (д, 1Н), 7,46 (д, 2Н), 7,36 (дд, 1Н), 6,81 (с, 1Н), 4,82 (с, 2Н), 3,66 (с, 3Н), 2,97 (геп., 1Н), 1,45 (с, 6Н), 1,15 (д, 6Н).

Приклад 262

2-[[5-Хлор-1-[(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)сульфоніл]-1Н-індол-2-іл]метокси]-2-метилпропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 261, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=88%).

Т.пл.=156-158°C.

Приклад 263

Метилловий естер 2-[[5-хлор-1-[(3,4-дигідро-4-метил-2Н-1,4-бензоксазин-7-іл)сульфоніл]-1Н-індол-2-іл]метокси]-2-метилпропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 215, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 149, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=85%).

Т.пл.=96-98°C.

Приклад 264

2-[[5-Хлор-1-[(3,4-дигідро-4-метил-2Н-1,4-бензоксазин-7-іл)сульфоніл]-1Н-індол-2-іл]метокси]-2-метилпропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 263, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=98%).

Т.пл.=148-150°C.

Приклад 265

Метилловий естер 2-[[5-хлор-1-[[4-(1-метилетил)феніл]сульфоніл]-1Н-індол-2-іл]метокси]-2-метилпропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 215, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 150, очікуваний продукт отримують у вигляді безбарвного масла (вихід=94%).

^1H ЯМР (DMCOd_6 , 300 МГц) δ : = 8,02 (д, 1Н), 7,88 (д, 2Н), 7,67 (д, 1Н), 7,46 (д, 2Н), 7,36 (дд, 1Н), 6,81 (с, 1Н), 4,82 (с, 2Н), 3,66 (с, 3Н), 2,97 (геп., 1Н), 1,45 (с, 6Н), 1,15 (д, 6Н).

Приклад 266

2-[[5-Хлор-1-[[4-(1-метилетил)феніл]сульфоніл]-1Н-індол-2-іл]метокси]-2-метилпропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 265, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору (вихід=95%).

Т.пл.=60°C.

Приклад 267

Метилловий естер 2-[[5-хлор-1-[(3,5-диметилфеніл)сульфоніл]-1Н-індол-2-іл]метокси]-2-метилпропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 215, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 151, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=94%).

Т.пл.=110-112°C.

Приклад 268

2-[[5-Хлор-1-[(3,5-диметилфеніл)сульфоніл]-1Н-індол-2-іл]метокси]-2-метилпропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 267, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=97%).

Т.пл.=162-164°C.

Приклад 269

Метилловий естер 2-[[5-хлор-1-[(2,5-диметоксифеніл)сульфоніл]-1Н-індол-2-іл]метокси]-2-метилпропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 215, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 152, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=70%).

Т.пл.=132-134°C.

Приклад 270

2-[[5-Хлор-1-[(2,5-диметоксифеніл)сульфоніл]-1Н-індол-2-іл]метокси]-2-метилпропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 269, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=96%).

Т.пл.=156-158°C.

Приклад 271

Метилловий естер 2-[[5-хлор-1-[(4-метоксифеніл)сульфоніл]-1Н-індол-2-іл]метокси]-2-метилпропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 215, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 153, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=92%).

Т.пл.=96-98°C.

Приклад 272

2-[[5-Хлор-1-[(4-метоксибеніл)сульфоніл]-1Н-індол-2-іл]метокси]-2-метилпропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 271, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=99%).

Т.пл.=150-152°C.

Приклад 273

Етиловий естер 2-[[5-хлор-1-[(2-метил-6-бензотіазоліл)сульфоніл]-1Н-індол-2-іл]метокси]пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 215, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 154, очікуваний продукт отримують у вигляді масла жовтого кольору (вихід=78%).

¹Н ЯМР (DMSO-d₆, 250 МГц) δ: = 8,93 (с, 1Н), 8,00 (м, 3Н), 7,66 (д, 1Н), 7,35 (дд, 1Н), 6,85 (с, 1Н), 5,03 (д, 1Н), 4,92 (д, 1Н), 4,24 (д, 1Н), 4,13 (д, 2Н), 2,83 (с, 3Н), 1,32 (д, 3Н), 1,19 (т, 3Н).

Приклад 274

2-[[5-Хлор-1-[(2-метил-6-бензотіазоліл)сульфоніл]-1Н-індол-2-іл]метокси]пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 273, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=95%).

Т.пл.=106-108°C.

Приклад 275

Етиловий естер 2-[[5-хлор-1-[(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)сульфоніл]-1Н-індол-2-іл]метокси]пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 215, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 155, очікуваний продукт отримують у вигляді масла жовтого кольору (вихід=86%).

¹Н ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц) δ: = 7,98 (д, 1Н), 7,68 (д, 1Н), 7,46 (м, 2Н), 7,35 (дд, 1Н), 7,01 (д, 1Н), 6,83 (с, 1Н), 4,97 (д, 1Н), 4,84 (д, 1Н), 4,27 (м, 5Н), 4,20 (к, 2Н), 1,35 (д, 3Н), 1,19 (т, 3Н).

Приклад 276

2-[[5-Хлор-1-[(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)сульфоніл]-1Н-індол-2-іл]метокси]пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 275, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід=97%).

Т.пл.=70°C.

Приклад 277

Етиловий естер 2-[[5-хлор-1-[(3,4-дигідро-4-метил-2Н-1,4-бензоксазин-7-іл)сульфоніл]-1Н-індол-2-іл]метокси]пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 215, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 156, очікуваний продукт отримують у вигляді безбарвного масла (вихід=85%).

¹Н ЯМР (DMSO-d₆, 250 МГц) δ: = 8,01 (д, 1Н), 7,66 (д, 1Н), 7,34 (дд, 1Н), 7,13 (дд, 1Н), 6,99 (д, 1Н), 6,78 (м, 2Н), 4,98 (д, 1Н), 4,85 (д, 1Н), 4,23 (м, 3Н), 4,18 (к, 2Н), 3,24 (м, 2Н), 2,80 (с, 3Н), 1,34 (д, 3Н), 1,19 (т, 3Н).

Приклад 278

2-[[5-Хлор-1-[(3,4-дигідро-4-метил-2Н-1,4-бензоксазин-7-іл)сульфоніл]-1Н-індол-2-іл]метокси]пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 277, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=98%).

Т.пл.=68°C.

Приклад 279

Етиловий естер 2-[[5-хлор-1-[(3,5-диметил-4-ізоксазоліл)сульфоніл]-1Н-індол-2-іл]метокси]пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 215, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 157, очікуваний продукт отримують у вигляді безбарвного масла (вихід=91%).

¹Н ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц) δ: = 7,84 (д, 1Н), 7,78 (д, 1Н), 7,40 (дд, 1Н), 6,92 (с, 1Н), 4,91 (д, 1Н), 4,77 (д, 1Н), 4,12 (к, 1Н), 4,08 (к, 2Н), 2,63 (с, 3Н), 2,03 (с, 3Н), 1,18 (м, 6Н).

Приклад 280

2-[[5-Хлор-1-[(3,5-диметил-4-ізоксазоліл)сульфоніл]-1Н-індол-2-іл]метокси]пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 279, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=92%).

Т.пл.=110-112°C.

Приклад 281

Етиловий естер 2-[[5-хлор-1-[(2,5-диметоксибеніл)сульфоніл]-1Н-індол-2-іл]метокси]пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 215, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 158, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=88%).

Т.пл.=118-120°C.

Приклад 282

2-[[5-Хлор-1-[(2,5-диметоксибеніл)сульфоніл]-1Н-індол-2-іл]метокси]пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 281, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=99%).

Т.пл.=196-198°C.

Приклад 283

Етиловий естер 2-[[1-[(2-метил-6-бензотіазоліл)сульфоніл]-5-(трифторметил)-1Н-індол-2-іл]метокси]пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 215, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 160, очікуваний продукт отримують у вигляді масла жовтого кольору (вихід=83%).

^1H ЯМР (DMSCd_6 , 250 МГц) δ : = 8,98 (м, 1H), 8,26 (д, 1H), 8,04 (м, 3H), 7,65 (дд, 1H), 7,01 (с, 1H), 5,07 (д, 1H), 4,95 (д, 1H), 4,26 (к, 1H), 4,14 (к, 2H), 2,83 (с, 3H), 1,34 (д, 3H), 1,16 (т, 3H).

Приклад 284

2-[[1-[(2-Метил-6-бензотіазоліл)сульфоніл]-5-(трифторметил)-1H-індол-2-іл]-метокси]пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 283, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=84%).

Т.пл.=146-148°C.

Приклад 285

Етиловий естер 2-[[1-[(6-бензотіазоліл)сульфоніл]-5-(трифторметил)-1H-індол-2-іл]метокси]пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 215, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 161, очікуваний продукт отримують у вигляді масла жовтого кольору (вихід=76%).

^1H ЯМР (DMSCd_6 , 250 МГц) δ : = 9,67 (с, 1H), 9,13 (д, 1H), 8,21 (м, 2H), 8,14 (дд, 1H), 8,11 (м, 1H), 7,68 (дд, 1H), 7,01 (с, 1H), 5,08 (д, 1H), 4,96 (д, 1H), 4,26 (к, 1H), 4,11 (к, 2H), 1,31 (д, 3H), 1,16 (т, 3H).

Приклад 286

2-[[1-[(6-Бензотіазоліл)сульфоніл]-5-(трифторметил)-1H-індол-2-іл]метокси]пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 285, очікуваний продукт отримують у вигляді пастоподібної твердої речовини бежевого кольору (вихід=57%).

^1H ЯМР (DMSCd_6 , 300 МГц) δ : = 9,67 (с, 1H), 9,15 (д, 1H), 8,24 (м, 2H), 8,11 (дд, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,66 (дд, 1H), 7,02 (с, 1H), 5,10 (д, 1H), 4,94 (д, 1H), 4,18 (к, 1H), 1,32 (д, 3H).

Приклад 287

Етиловий естер 2-[[1-[(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)сульфоніл]-5-(трифторметил)-1H-індол-2-іл]метокси]пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 215, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 162, очікуваний продукт отримують у вигляді масла жовтого кольору (вихід=84%).

^1H ЯМР (DMSCd_6 , 250 МГц) δ : = 8,19 (д, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,66 (дд, 1H), 7,53 (м, 2H), 7,04 (дд, 1H), 6,98 (с, 1H), 5,01 (д, 1H), 4,88 (д, 1H), 4,27 (м, 5H), 4,21 (к, 2H), 1,36 (д, 3H), 1,19 (т, 3H).

Приклад 288

2-[[1-[(2,3-Дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)сульфоніл]-5-(трифторметил)-1H-індол-2-іл]метокси]пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 287, очікуваний про-

дукт отримують у вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід=99%).

Т.пл.=70°C.

Приклад 289

Етиловий естер 2-[[1-[(3,4-дигідро-4-метил-2H-1,4-бензоксазин-7-іл)сульфоніл]-5-(трифторметил)-1H-індол-2-іл]метокси]пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 215, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 163, очікуваний продукт отримують у вигляді масла жовтого кольору (вихід=88%).

^1H ЯМР (DMSCd_6 , 300 МГц) δ : = 8,22 (д, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,65 (дд, 1H), 7,19 (дд, 1H), 7,04 (д, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,78 (д, 1H), 5,03 (д, 1H), 4,89 (д, 1H), 4,24 (м, 3H), 4,14 (к, 2H), 3,24 (м, 2H), 2,80 (с, 3H), 1,36 (д, 3H), 1,19 (т, 3H).

Приклад 290

2-[[1-[(3,4-Дигідро-4-метил-2H-1,4-бензоксазин-7-іл)сульфоніл]-5-(трифторметил)-1H-індол-2-іл]метокси]пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 289, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=87%).

Т.пл.=118-120°C.

Приклад 291

Етиловий естер 2-[[1-[(2,5-диметоксифеніл)сульфоніл]-5-(трифторметил)-1H-індол-2-іл]метокси]пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 215, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 164, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=89%).

Т.пл.=130-132°C.

Приклад 292

2-[[1-[(2,5-Диметоксифеніл)сульфоніл]-5-(трифторметил)-1H-індол-2-іл]-метокси]пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 291, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=97%).

Т.пл.=212-214°C.

Приклад 293

Етиловий естер (2S)-2-[[5-хлор-1-[(6-бензотіазоліл)сульфоніл]-1H-індол-2-іл]метокси]пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 215, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 166, очікуваний продукт отримують у вигляді масла жовтого кольору (вихід=77%).

^1H ЯМР (DMSCd_6 , 300 МГц) δ : = 9,66 (с, 1H), 9,08 (д, 1H), 8,21 (д, 1H), 8,05 (м, 2H), 7,67 (д, 1H), 7,36 (дд, 1H), 6,86 (с, 1H), 5,03 (д, 1H), 4,93 (д, 1H), 4,23 (к, 1H), 4,10 (к, 2H), 1,31 (д, 3H), 1,17 (т, 3H).

Приклад 294

(2S)-2-[[5-Хлор-1-[(6-бензотіазоліл)сульфоніл]-1H-індол-2-іл]метокси]пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку,

отриману згідно з Прикладом 293, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=66%).

Т.пл.=82°C.

$[\alpha]_D^{28} = -41^\circ$ (с=0,39; MeOH).

Приклад 295

Метилловий естер (2R)-2-[[5-хлор-1-[(6-бензотіазоліл)сульфоніл]-1H-індол-2-іл]метокси]пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 215, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 168, очікуваний продукт отримують у вигляді масла жовтого кольору (вихід=80%).

^1H ЯМР (DMCOd₆, 300 МГц) δ : = 9,66 (с, 1H), 9,08 (д, 1H), 8,22 (д, 1H), 8,03 (м, 2H), 7,67 (д, 1H), 7,36 (дд, 1H), 6,86 (с, 1H), 5,03 (д, 1H), 4,92 (д, 1H), 4,27 (к, 1H), 3,66 (с, 3H), 1,32 (д, 3H).

Приклад 296

Метилловий естер 5-хлор-1-[(2-метил-7-бензотіазоліл)сульфоніл]-1H-індол-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 215, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 169, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід=76%).

Т.пл.=129°C.

Приклад 297 5-Хлор-1-[(2-метил-7-бензотіазоліл)сульфоніл]-1H-індол-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 296, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку білого кольору (вихід=93%).

Т.пл.=177-181°C.

Приклад 298

Метилловий естер 1-[(1-ацетил-1H-індол-5-іл)сульфоніл]-5-хлор-1H-індол-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 215, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 170, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку білого кольору (вихід=89%).

Т.пл.=127-131°C.

Приклад 299

1-[(1H-Індол-5-іл)сульфоніл]-5-хлор-1H-індол-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 298, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=52%).

Т.пл.=213°C.

Приклад 300

Метилловий естер 5-хлор-1-[(2-метил-7-бензотіазоліл)сульфоніл]-1H-індол-2-пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 215, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 171, очікуваний продукт отримують у вигляді аморфної твердої речовини (вихід=70%).

^1H ЯМР (DMCOd₆, 300 МГц) δ : = 8,25 (дд, 1H), 7,93 (д, 1H), 7,76 (д, 1H), 7,68 (д, 1H), 7,63 (м, 1H), 7,30 (дд, 1H), 6,64 (с, 1H), 3,59 (с, 3H), 3,24 (т, 2H), 2,83 (с, 3H), 2,77 (т, 2H).

Приклад 301

5-Хлор-1-[(2-метил-7-бензотіазоліл)сульфоніл]-1H-індол-2-пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 300, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку білого кольору (вихід=86%).

Т.пл.=188-189°C.

Приклад 302

Метилловий естер 1-[(2-аміно-6-бензоксазоліл)сульфоніл]-5-хлор-1H-індол-2-пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 215, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 172, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=50%).

Т.пл.=190-195°C.

Приклад 303

1-[(2-Аміно-6-бензоксазоліл)сульфоніл]-5-хлор-1H-індол-2-пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 302, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=53%).

Т.пл.=242-249°C.

Приклад 304

Метилловий естер 5-хлор-1-[(2,3-дигідро-5-бензофураніл)сульфоніл]-1H-індол-2-пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 215, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 173, очікуваний продукт отримують у вигляді аморфної твердої речовини (вихід=88%).

^1H ЯМР (DMCOd₆, 300 МГц) δ : = 8,02 (д, 1H), 7,70 (м, 1H), 7,63 (дд, 1H), 7,58 (д, 1H), 7,30 (дд, 1H), 6,89 (д, 1H), 6,56 (с, 1H), 4,60 (т, 2H), 3,62 (с, 3H), 3,28 (т, 2H), 3,18 (т, 2H), 2,81 (т, 2H).

Приклад 305

5-Хлор-1-[(2,3-дигідро-5-бензофураніл)сульфоніл]-1H-індол-2-пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 304, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=91%).

Т.пл.=170-171°C.

Приклад 306

Метилловий естер 1-[(2-аміно-6-бензотіазоліл)сульфоніл]-5-хлор-1H-індол-2-пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 215, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 174, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід=47%).

Т.пл.=217-222°C.

Приклад 307

1-[(2-Аміно-6-бензотіазоліл)сульфоніл]-5-хлор-1Н-індол-2-пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 306, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку білого кольору (вихід=45%).

Т.пл.=250-255°C.

Приклад 308

2-[[[5-Хлор-1-(фенілсульфоніл)-1Н-індол-2-іл]метил]тіо]-2-метилпропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 201, та як вихідні сполуки - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 120, і 2-метил-2-(2-пропінілтіо)пропанову кислоту, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=14%).

Т.пл.=150-152°C.

Приклад 309

2-[[[5-Хлор-1-(фенілсульфоніл)-1Н-індол-2-іл]метил]тіо]пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 201, та як вихідні сполуки - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 120, та 2-(2-пропінілтіо)пропанову кислоту, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=17%).

Т.пл.=138°C.

Приклад 310

2-[[[1-(Фенілсульфоніл)-5-(трифторметил)-1Н-індол-2-іл]метил]тіо]-2-метилпропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 201, та як вихідні сполуки - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 121, та 2-метил-2-(2-пропінілтіо)пропанову кислоту, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=8%).

Т.пл.=90°C.

Приклад 311

2-[[[1-(Фенілсульфоніл)-5-(трифторметил)-1Н-індол-2-іл]метил]тіо]пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 201, та як вихідні сполуки - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 121, і 2-(2-пропінілтіо)пропанову кислоту, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=15%).

Т.пл.=120°C.

Приклад 312

Метилловий естер 1-[(6-бензотіазоліл)сульфоніл]-5-метил-1Н-індол-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 201, та як вихідні сполуки - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 175, і метилловий естер 5-гексинової кислоти, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку жовтого кольору (вихід=47%).

Т.пл.=128-130°C.

Приклад 313

1-[(6-Бензотіазоліл)сульфоніл]-5-метил-1Н-індол-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 312, очікуваний про-

дукт отримують у вигляді порошку жовтого кольору (вихід=70%).

Т.пл.=128°C.

Приклад 314

Метилловий естер 1-(фенілсульфоніл)-5-метил-1Н-індол-2-пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 201, та як вихідні сполуки - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 176, і метилловий естер 4-пентинової кислоти, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=13%).

Т.пл.=98-102°C.

Приклад 315

1-(Фенілсульфоніл)-5-метил-1Н-індол-2-пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 314, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку білого кольору (вихід=59%).

Т.пл.=176-182°C.

Приклад 316

1-[(6-Бензотіазоліл)сульфоніл]-5-хлор- α,α -диметил-1Н-індол-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 201, та як вихідні сполуки - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 177, і 2,2-диметил-5-гексинову кислоту, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку жовтого кольору (вихід=46%).

Т.пл.=151°C.

Приклад 317

5-Хлор- α,α -диметил-1-(фенілсульфоніл)-1Н-індол-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 201, та як вихідні сполуки - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 120, і 2,2-диметил-5-гексинову кислоту, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини коричневого кольору (вихід=32%).

Т.пл. = 242°C.

Приклад 318

5-Хлор-1-[(2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл)сульфоніл]-1Н-індол-2-пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 158, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини коричневого кольору (вихід=37%).

Т.пл.=157°C.

Приклад 319

5-Хлор-1-[(1Н-індол-5-іл)сульфоніл]-1Н-індол-2-пропанова кислота

Готують розчин 40 мг (0,1 мМ) сполуки, отриманої згідно з Прикладом 318, в 4 мл толуолу і при температурі кипіння розчинника додають розчин 22 мг (0,1 мМ) DDQ (2,3-дихлор-5,6-діціано-1,4-бензохінону) в 4 мл толуолу. Реакційну суміш перемішують протягом 12 годин при температурі кипіння розчинника і потім охолоджують, підкислюють додаванням М розчину соляної кислоти і розбавляють етилацетатом. Органічну фазу промивають розчином тіосульфату натрію і потім водою, сушать над сульфатом магнію і концентрують при зниженому тиску. Залишок після випарювання

очищують ВЕРХ, використовуючи градієнтну суміш ацетонітрил/вода, з одержанням очікуваного продукту у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=28%).

Т.пл.=79°C.

Приклад 320

5-Хлор-1-[[4-аміно-3-(метилтіо)феніл]сульфоніл]-1Н-індол-2-бутанова кислота

Готують розчин 1 г (2,27 мМ) сполуки, отриманої згідно з Прикладом 117, в 16 мл етанолу і 16 мл 3,5 М водного розчину гідроксиду калію. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 5 годин, потім додають 0,9 мл метилйодиду, і реакційну суміш перемішують знову протягом 1 години при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш розбавляють 100 мл води і повільно підкислюють N розчином соляної кислоти. Утворений осад екстрагують дихлорметаном, і отриману органічну фазу промивають водою, сушать над сульфатом магнію і концентрують при зниженому тиску з одержанням очікуваного продукту у вигляді кристалічної твердої речовини білого кольору (вихід=95%).

Т.пл.=158°C.

Приклад 321

Метилловий естер 5-хлор-1-[(4-фтор-3-нітрофеніл)сульфоніл]-1Н-індол-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 215, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Підготовчим прикладом 178, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку блідо-жовтого кольору (вихід=96%).

Т.пл.=93°C.

Приклад 322

Метилловий естер 1-[(4-аміно-3-нітрофеніл)сульфоніл]-5-хлор-1Н-індол-2-бутанової кислоти

Готують розчин 100 мг (0,22 мМ) сполуки, отриманої згідно з Прикладом 321, в 1 мл діоксану і додають 0,77 мл 32% водного аміаку. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин і потім розбавляють 8 мл етилацетату, промивають водою, сушать над сульфатом магнію і концентрують при зниженому тиску з одержанням очікуваного продукту у вигляді порошку блідо-жовтого кольору (вихід=95%).

Т.пл.=157°C.

Приклад 323

Метилловий естер 5-хлор-1-[(3,4-діамінофеніл)сульфоніл]-1Н-індол-2-бутанової кислоти

Готують суспензію 604 мг (1,33 мМ) сполуки, отриманої згідно з Прикладом 322, в 8 мл оцтової кислоти і додають при перемішуванні 390 мг (7 мМ) порошку заліза. Суміш перемішують при 60°C протягом 1 години і потім розбавляють водою й

етилацетатом. Органічну фазу відокремлюють, фільтрують, промивають водою, сушать над сульфатом магнію і концентрують при зниженому тиску з одержанням очікуваного продукту у вигляді порошку блідо-жовтого кольору (вихід=70%).

Т.пл.=158-160°C.

Приклад 324

Метилловий естер 1-(1Н-бензімідазол-5-ілсульфоніл)-5-хлор-1Н-індол-2-бутанової кислоти

Готують суспензію 498 мг (1,18 мМ) сполуки, отриманої згідно з Прикладом 323, в 1,5 мл мурашиної кислоти. Суміш перемішують при 60°C протягом 2 годин і потім розбавляють водою, нейтралізують 10 мл N розчину гідроксиду натрію й екстрагують етилацетатом. Органічну фазу відокремлюють, промивають водою, сушать над сульфатом магнію і концентрують при зниженому тиску. Сирий продукт очищують хроматографією на силікагелі, використовуючи суміш толуол/ізопропанол/водний аміак (85/15/1; об./об./об.), з одержанням очікуваного продукту у вигляді піни бежевого кольору (вихід=83%).

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц) δ: =12,95 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,10 (м, 2H), 7,72 (д, 1H), 7,56 (м, 2H), 7,32 (дд, 1H), 7,19 (м, 2H), 6,58 (с, 1H), 3,58 (с, 3H), 3,05 (т, 2H), 2,45 (т, 2H), 1,99 (квін., 2H).

Приклад 325

1-(1Н-Бензімідазол-5-ілсульфоніл)-5-хлор-1Н-індол-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 324, очікуваний продукт отримують у вигляді порошку білого кольору (вихід=66%).

Т.пл.=212°C.

Приклад 326

5-Хлор-1-[(2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл)сульфоніл]-1Н-індол-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 134, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=19%).

Т.пл.=203°C.

Сполуки згідно з винаходом, описані вище, представлено в Таблицях нижче: Таблиця I об'єднує сполуки згідно з винаходом, в яких Х є одиничним зв'язком, а R₃ і R₄ кожний є атомом водню.

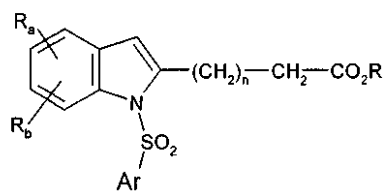
Таблиця II об'єднує приклади сполук формули I згідно з винаходом, в яких Х є атомом кисню.

Таблиця III об'єднує приклади сполук формули I згідно з винаходом, в яких Х є атомом сірки.

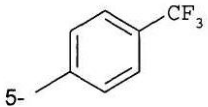
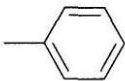
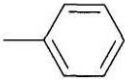
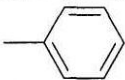
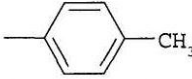
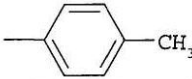
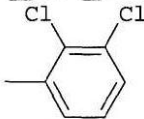
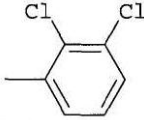
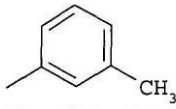
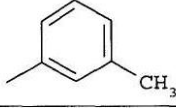
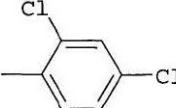
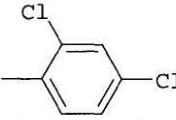

Таблиця IV об'єднує сполуки, в яких Х є одиничним зв'язком, а R₃ і R₄ є відмінними від атома водню.

В цих Таблицях Ас означає ацетильну групу.

ТАБЛИЦЯ І




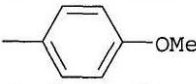
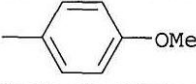
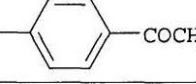
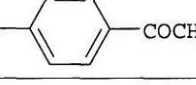
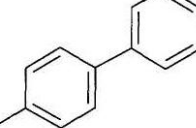
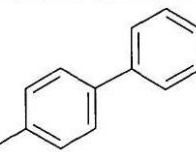
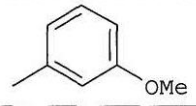
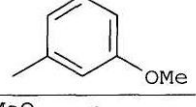
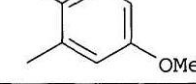
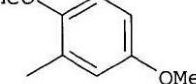
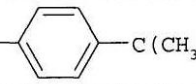
Приклад	R_a	R_b	Ar	n	R
1	5-Cl	H		1	CH_3
2	5-Cl	H		1	H
2a	5-Cl	H		1	Na
3	5- CF_3	H		1	CH_3
4	5- CF_3	H		1	H
5	5-Br	H		1	CH_3
6	5-Br	H		1	H
7		H		1	CH_3

Приклад	R_a	R_b	Ar	n	R
8		H		1	H
9	H	H		1	CH ₃
10	H	H		1	H
11	5-Cl	H		1	CH ₃
12	5-Cl	H		1	H
13	5-Cl	H		1	CH ₃
14	5-Cl	H		1	H
15	5-Cl	H		1	CH ₃
16	5-Cl	H		1	H
17	5-Cl	H		1	CH ₃
18	5-Cl	H		1	H
19	5-Cl	H		1	CH ₃

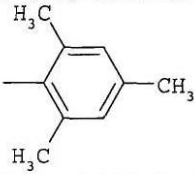
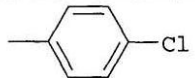
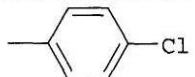


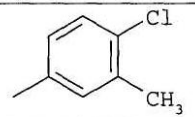
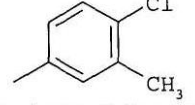
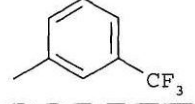
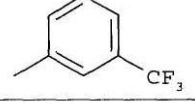
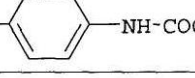

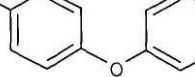
111

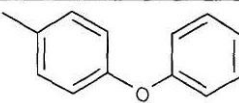
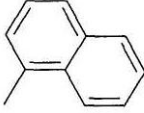
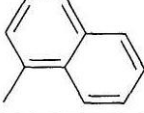
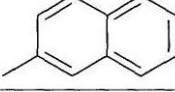
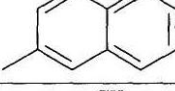
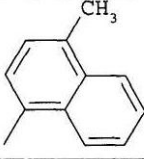
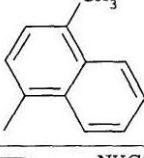
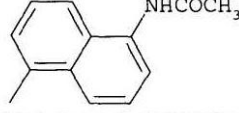
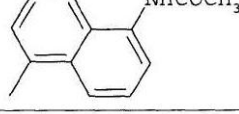
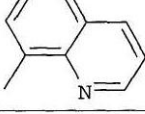
92025

112

Приклад	R _a	R _b	Ar	n	R
20	5-Cl	H		1	H
21	5-Cl	H		1	CH ₃
22	5-Cl	H		1	H
23	5-Cl	H		1	CH ₃
24	5-Cl	H		1	H
25	5-Cl	H		1	CH ₃
26	5-Cl	H		1	H
27	5-Cl	H		1	CH ₃
28	5-Cl	H		1	H
29	5-Cl	H		1	CH ₃
30	5-Cl	H		1	H
31	5-Cl	H		1	CH ₃

Приклад	R _a	R _b	Ar	n	R
32	5-Cl	H		1	H
33	5-Cl	H		1	CH ₃
34	5-Cl	H		1	H
35	5-Cl	H		1	CH ₃
36	5-Cl	H		1	H
37	5-Cl	H		1	CH ₃
38	5-Cl	H		1	H
39	5-Cl	H		1	CH ₃
40	5-Cl	H		1	H
41	5-Cl	H		1	CH ₃
42	5-Cl	H		1	H
43	5-Cl	H		1	CH ₃

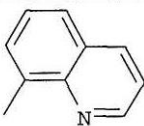
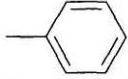
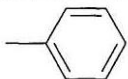
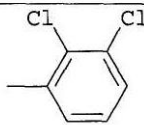
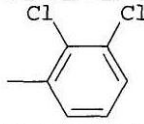


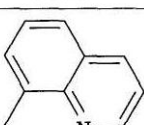
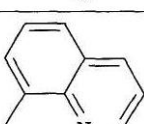
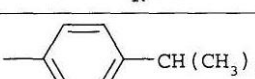
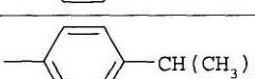
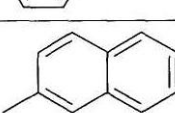
Приклад	R _a	R _b	Ar	n	R
44	5-Cl	H		1	H
45	5-Cl	H		1	CH ₃
46	5-Cl	H		1	H
47	5-Cl	H		1	CH ₃
48	5-Cl	H		1	H
49	5-Cl	H		1	CH ₃
50	5-Cl	H		1	H
51	5-Cl	H		1	CH ₃
52	5-Cl	H		1	H
53	5-Cl	H		1	CH ₃
54	5-Cl	H		1	CH ₃
55	5-Cl	H		1	CH ₃

Приклад	R _a	R _b	Ar	n	R
56	5-Cl	H		1	H
57	5-Cl	H		1	CH ₃
58	5-Cl	H		1	H
59	5-Cl	H		1	CH ₃
60	5-Cl	H		1	H
61	5-Cl	H		1	CH ₃
62	5-Cl	H		1	H
63	5-Cl	H		1	CH ₃
64	5-Cl	H		1	H
65	5-Cl	H		1	CH ₃

119

92025

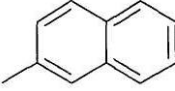
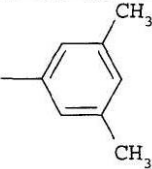
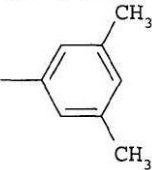
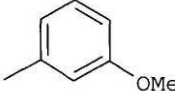
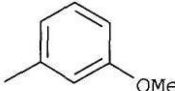
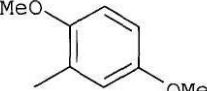
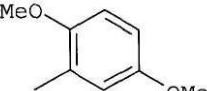
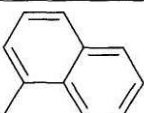
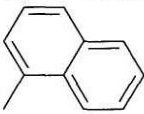
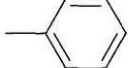
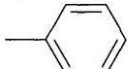
120

Приклад	R _a	R _b	Ar	n	R
66	5-Cl	H		1	H
67	5-Cl	H		2	CH ₃
68	5-Cl	H		2	H
69	5-Cl	H		2	CH ₃
70	5-Cl	H		2	H
71	5-Cl	H		2	CH ₃
72	5-Cl	H		2	H
73	5-Cl	H		2	CH ₃
74	5-Cl	H		2	H
75	5-Cl	H		2	CH ₃
76	5-Cl	H		2	H
77	5-Cl	H		2	CH ₃

121

92025

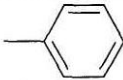
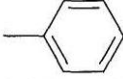
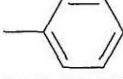
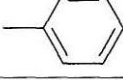

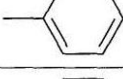
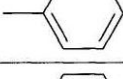
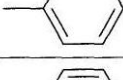
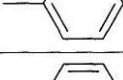

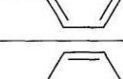


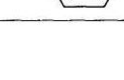
122

Приклад	R _a	R _b	Ar	n	R
78	5-Cl	H		2	H
79	5-Cl	H		2	CH ₃
80	5-Cl	H		2	H
81	5-Cl	H		2	CH ₃
82	5-Cl	H		2	H
83	5-Cl	H		2	CH ₃
84	5-Cl	H		2	H
85	5-Cl	H		2	CH ₃
86	5-Cl	H		2	H
87	5-F	H		1	CH ₃
88	5-Cl	6-Cl		1	CH ₃

123

92025

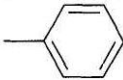
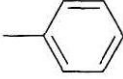
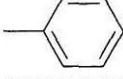
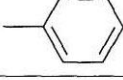

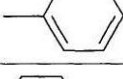
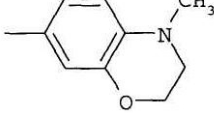
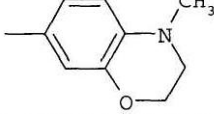
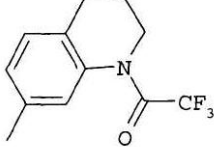
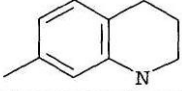
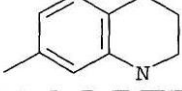
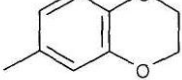
124

Приклад	R _a	R _b	Ar	n	R
89	5-Cl	6-Cl		1	H
90	4-Cl	5-Cl		1	CH ₃
91	4-Cl	5-Cl		1	H
92	6-CF ₃	H		1	CH ₃
93	6-CF ₃	H		1	H
94	5-COCH ₃	H		1	CH ₃
95	5-COCH ₃	H		1	H
96	5-F	6-Cl		1	CH ₃
97	5-F	6-Cl		1	H
98	5-Cl	7-Cl		1	CH ₃
99	5-Cl	7-Cl		1	H
100	5-CN	H		1	CH ₃
101	5-CN	H		1	H
102	5-benzoyl	H		1	CH ₃

125

92025

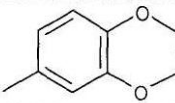
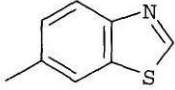
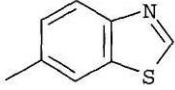
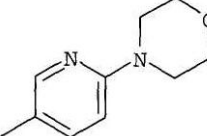
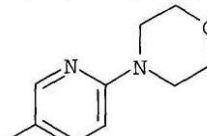
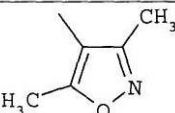
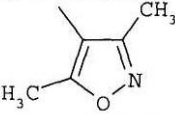
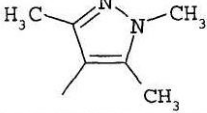
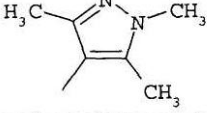
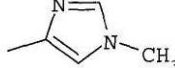
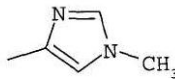
126

Приклад	R _a	R _b	Ar	n	R
103	5-benzoyl	H		1	H
104	5-Cl	H		3	CH ₃
105	5-Cl	H		3	H
106	5-OCF ₃	H		1	CH ₃
107	5-OCF ₃	H		1	H
108	5-Cl	H		1	⁻ CH(CH ₃) ₂
109	5-Cl	H		2	CH ₃
110	5-Cl	H		2	H
111	5-Cl	H		2	CH ₃
112	5-Cl	H		2	CH ₃
113	5-Cl	H		2	H
114	5-Cl	H		2	CH ₃

127

92025

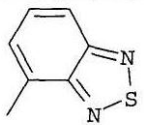
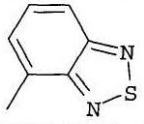
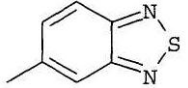
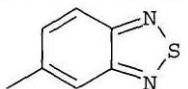
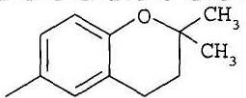
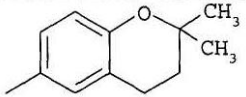
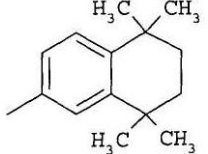
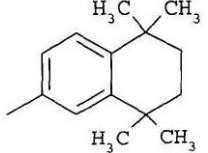
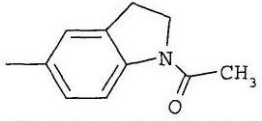
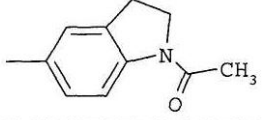
128

Приклад	R _a	R _b	Ar	n	R
115	5-Cl	H		2	H
116	5-Cl	H		2	CH ₃
117	5-Cl	H		2	H
118	5-Cl	H		2	CH ₃
119	5-Cl	H		2	H
120	5-Cl	H		2	CH ₃
121	5-Cl	H		2	H
122	5-Cl	H		2	CH ₃
123	5-Cl	H		2	H
124	5-Cl	H		2	CH ₃
125	5-Cl	H		2	H

129

92025

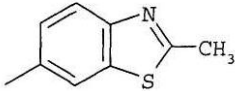
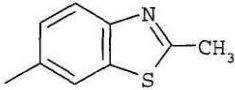
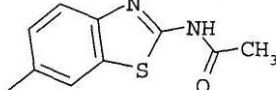
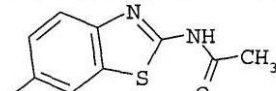
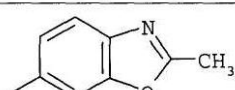
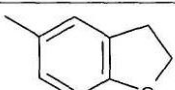
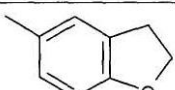
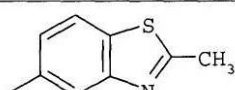
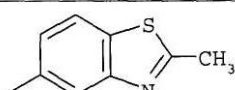
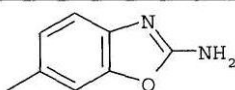
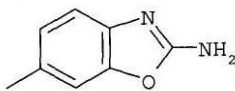
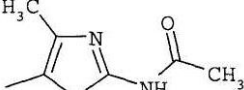
130

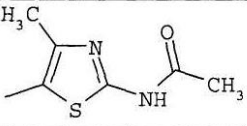
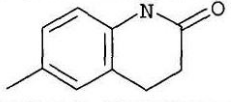
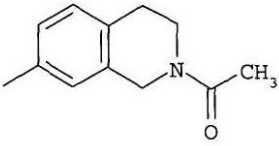
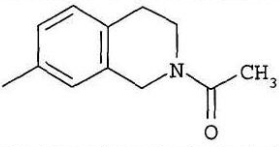
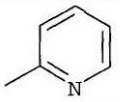
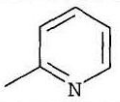
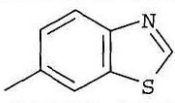
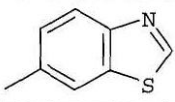
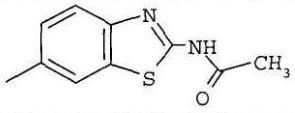
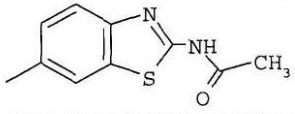
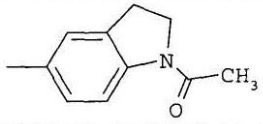
Приклад	R _a	R _b	Ar	n	R
126	5-Cl	H		2	CH ₃
127	5-Cl	H		2	H
128	5-Cl	H		2	CH ₃
129	5-Cl	H		2	H
130	5-Cl	H		2	CH ₃
131	5-Cl	H		2	H
132	5-Cl	H		2	CH ₃
133	5-Cl	H		2	H
134	5-Cl	H		2	CH ₃
135	5-Cl	H		2	H

131

92025

132

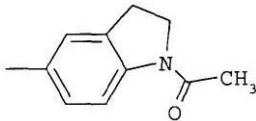
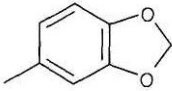
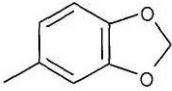
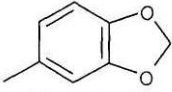
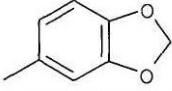
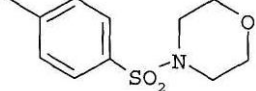
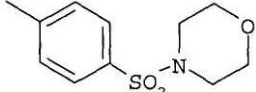
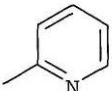
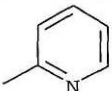
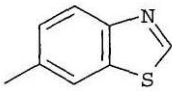
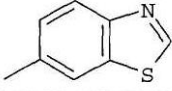
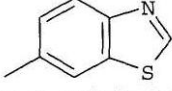
Приклад	R _a	R _b	Ar	n	R
136	5-Cl	H		2	CH ₃
137	5-Cl	H		2	H
138	5-Cl	H		2	CH ₃
139	5-Cl	H		2	H
140	5-Cl	H		2	CH ₃
141	5-Cl	H		2	CH ₃
142	5-Cl	H		2	H
143	5-Cl	H		2	CH ₃
144	5-Cl	H		2	H
145	5-Cl	H		2	CH ₃
146	5-Cl	H		2	H
147	5-Cl	H		2	CH ₃

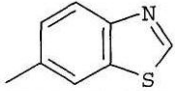
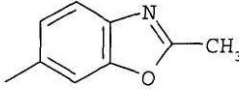
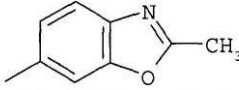
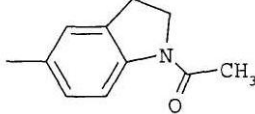
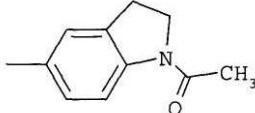
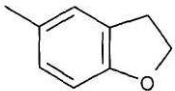
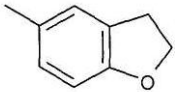
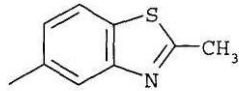
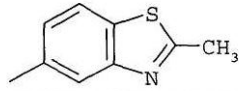
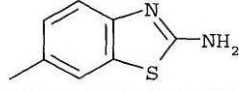
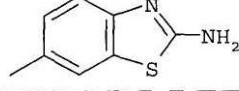
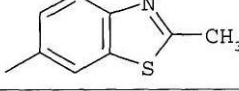
Приклад	R _a	R _b	Ar	n	R
148	5-Cl	H		2	H
149	5-Cl	H		2	CH ₃
150	5-Cl	H		2	CH ₃
151	5-Cl	H		2	H
152	5-Cl	H		2	CH ₃
153	5-Cl	H		2	H
154	5-Cl	H		1	CH ₃
155	5-Cl	H		1	H
156	5-Cl	H		1	CH ₃
157	5-Cl	H		1	H
158	5-Cl	H		1	CH ₃

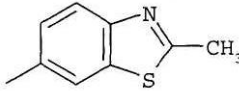
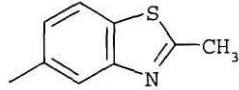
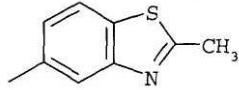
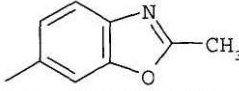
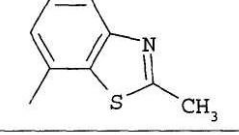
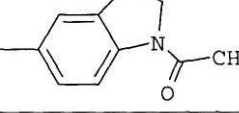
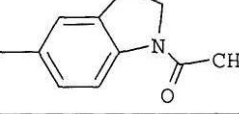
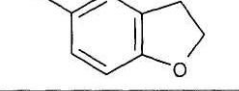
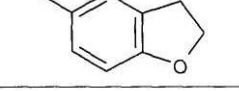
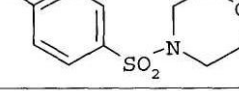
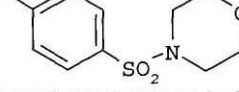
135

92025

136

Приклад	R _a	R _b	Ar	n	R
159	5-Cl	H		1	H
160	5-Cl	H		1	CH ₃
161	5-Cl	H		1	H
162	5-Cl	H		2	CH ₃
163	5-Cl	H		2	H
164	5-Cl	H		2	CH ₃
165	5-Cl	H		2	H
166	5-Cl	H		1	CH ₃
167	5-Cl	H		1	H
168	5-CF ₃	H		2	CH ₃
169	5-CF ₃	H		2	H
170	5-CF ₃	H		1	CH ₃

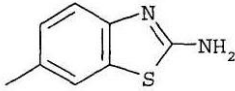
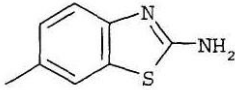
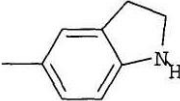
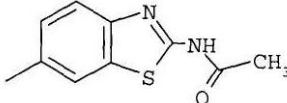
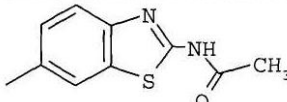
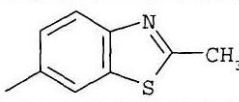
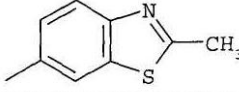
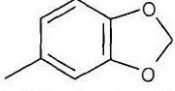
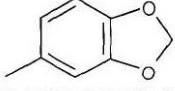
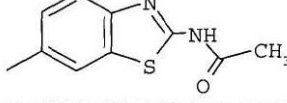
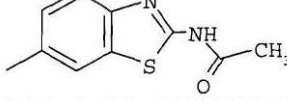
Приклад	R _a	R _b	Ar	n	R
171	5-CF ₃	H		1	H
172	5-CF ₃	H		2	CH ₃
173	5-CF ₃	H		2	H
174	5-CF ₃	H		2	CH ₃
174	5-CF ₃	H		2	H
176	5-CF ₃	H		2	CH ₃
177	5-CF ₃	H		2	H
178	5-CF ₃	H		2	CH ₃
179	5-CF ₃	H		2	H
180	5-CF ₃	H		1	CH ₃
181	5-CF ₃	H		1	H
182	5-CF ₃	H		1	CH ₃

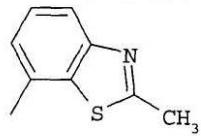
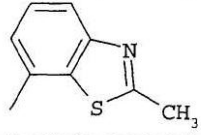
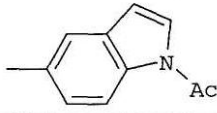
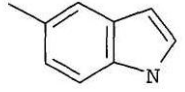
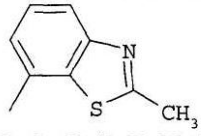
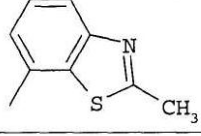
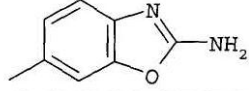
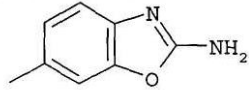
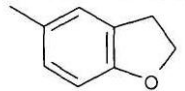
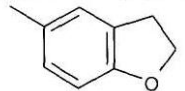
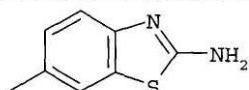
Приклад	R _a	R _b	Ar	n	R
183	5-CF ₃	H		1	H
184	5-CF ₃	H		1	CH ₃
185	5-CF ₃	H		1	H
186	5-CF ₃	H		1	CH ₃
187	5-CF ₃	H		1	CH ₃
188	5-CF ₃	H		1	CH ₃
189	5-CF ₃	H		1	H
190	5-CF ₃	H		1	CH ₃
191	5-CF ₃	H		1	H
192	5-CF ₃	H		1	CH ₃
193	5-CF ₃	H		1	H

141

92025

142

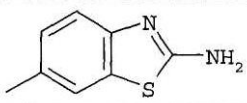
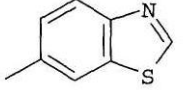
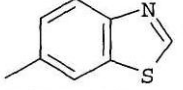
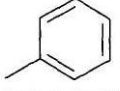
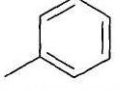
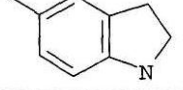
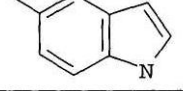
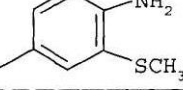
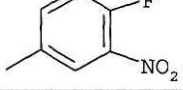
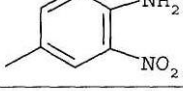
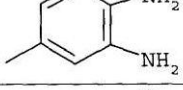
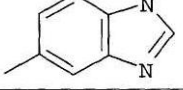
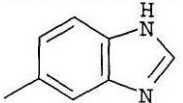
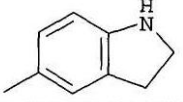
Приклад	R _a	R _b	Ar	n	R
194	5-Cl	H		2	CH ₃
195	5-Cl	H		2	H
196	5-CF ₃	H		2	H
197	5-CF ₃	H		2	CH ₃
198	5-CF ₃	H		2	H
199	5-CF ₃	H		2	CH ₃
200	5-CF ₃	H		2	H
225	5-CF ₃	H		2	CH ₃
226	5-CF ₃	H		2	H
227	5-CF ₃	H		1	CH ₃
228	5-CF ₃	H		1	H

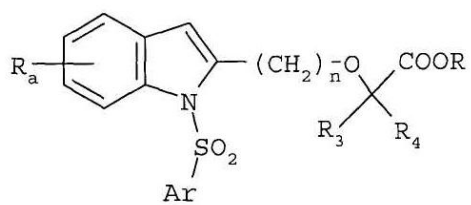
Приклад	R _a	R _b	Ar	n	R
296	5-Cl	H		2	CH ₃
297	5-Cl	H		2	H
298	5-Cl	H		2	CH ₃
299	5-Cl	H		2	H
300	5-Cl	H		1	CH ₃
301	5-Cl	H		1	H
302	5-Cl	H		1	CH ₃
303	5-Cl	H		1	H
304	5-Cl	H		1	CH ₃
305	5-Cl	H		1	H
306	5-Cl	H		1	CH ₃

145

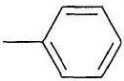
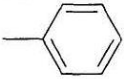
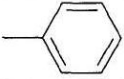
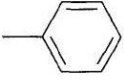
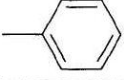
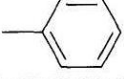
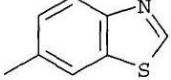
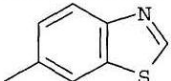
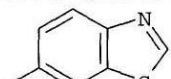
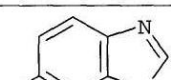
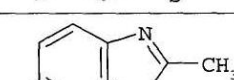
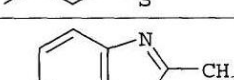
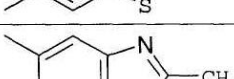
92025

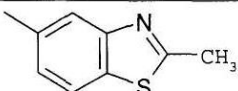
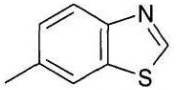
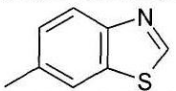
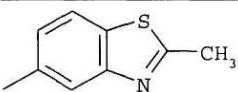
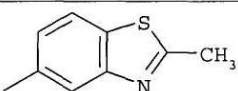
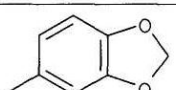
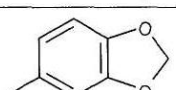
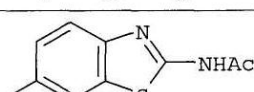
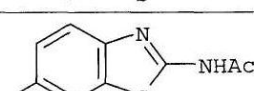
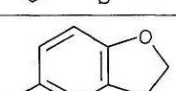
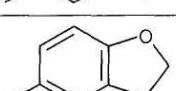
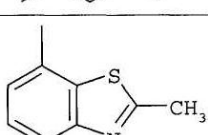
146

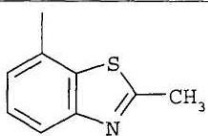
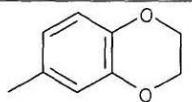
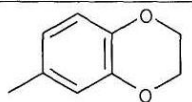
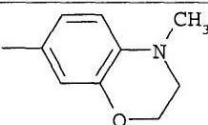
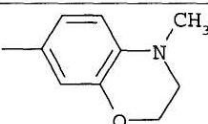
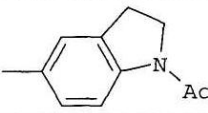
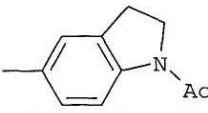
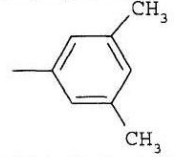
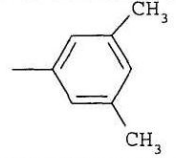
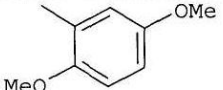
Приклад	R _a	R _b	Ar	n	R
307	5-Cl	H		1	H
312	5-CH ₃	H		1	CH ₃
313	5-CH ₃	H		1	H
314	5-CH ₃	H		1	CH ₃
315	5-CH ₃	H		1	H
318	5-Cl	H		1	H
319	5-Cl	H		1	H
320	5-Cl	H		2	H
321	5-Cl	H		2	CH ₃
322	5-Cl	H		2	CH ₃
323	5-Cl	H		2	CH ₃
324	5-Cl	H		2	CH ₃
Приклад	R _a	R _b	Ar	n	R
325	5-Cl	H		2	H
326	5-Cl	H		2	H



Приклад	R_a	n	R_3	R_4	Ar	R
201	5-Cl	1	CH ₃	H		C ₂ H ₅
202	5-Cl	1	CH ₃	H		H
203	5-Cl	1	H	H		CH ₃
204	5-Cl	1	H	H		H
205	5-Cl	1	CH ₃	CH ₃		CH ₃
206	5-Cl	1	CH ₃	CH ₃		H
207	5-CF ₃	1	H	H		CH ₃
208	5-CF ₃	1	H	H		H

Приклад	R _a	n	R ₃	R ₄	Ar	R
209	5-CF ₃	1	CH ₃	H		C ₂ H ₅
210	5-CF ₃	1	CH ₃	H		H
211	5-CF ₃	1	CH ₃	CH ₃		CH ₃
212	5-CF ₃	1	CH ₃	CH ₃		H
213	5-Cl	2	H	H		C ₂ H ₅
214	5-Cl	2	H	H		H
215	5-Cl	1	CH ₃	CH ₃		CH ₃
216	5-Cl	1	CH ₃	CH ₃		H
217	5-CF ₃	1	CH ₃	CH ₃		CH ₃
218	5-CF ₃	1	CH ₃	CH ₃		H
219	5-Cl	1	CH ₃	CH ₃		CH ₃
220	5-Cl	1	CH ₃	CH ₃		H
221	5-Cl	1	CH ₃	CH ₃		CH ₃

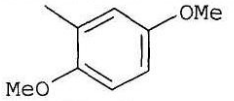
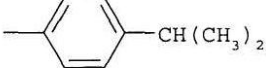
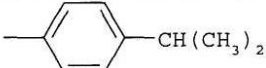
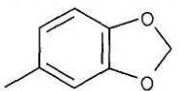
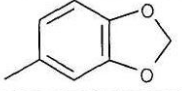
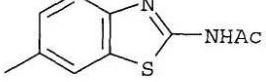
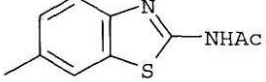
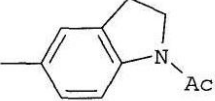
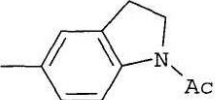
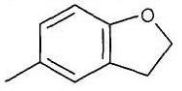
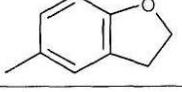
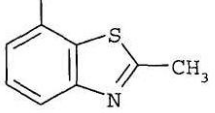
Приклад	R _a	n	R ₃	R ₄	Ar	R
222	5-Cl	1	CH ₃	CH ₃		H
223	5-Cl	1	CH ₃	H		C ₂ H ₅
224	5-Cl	1	CH ₃	H		H
229	5-CF ₃	1	CH ₃	CH ₃		CH ₃
230	5-CF ₃	1	CH ₃	CH ₃		H
231	5-CF ₃	1	CH ₃	CH ₃		CH ₃
232	5-CF ₃	1	CH ₃	CH ₃		H
233	5-CF ₃	1	CH ₃	CH ₃		CH ₃
234	5-CF ₃	1	CH ₃	CH ₃		H
235	5-CF ₃	1	CH ₃	CH ₃		CH ₃
236	5-CF ₃	1	CH ₃	CH ₃		H
237	5-CF ₃	1	CH ₃	CH ₃		CH ₃

Приклад	R _a	n	R ₃	R ₄	Ar	R
238	5-CF ₃	1	CH ₃	CH ₃		H
239	5-CF ₃	1	CH ₃	CH ₃		CH ₃
240	5-CF ₃	1	CH ₃	CH ₃		H
241	5-CF ₃	1	CH ₃	CH ₃		CH ₃
242	5-CF ₃	1	CH ₃	CH ₃		H
243	5-CF ₃	1	CH ₃	CH ₃		CH ₃
244	5-CF ₃	1	CH ₃	CH ₃		H
245	5-CF ₃	1	CH ₃	CH ₃		CH ₃
246	5-CF ₃	1	CH ₃	CH ₃		H
247	5-CF ₃	1	CH ₃	CH ₃		CH ₃

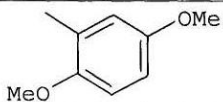
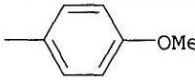

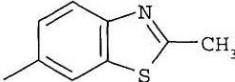
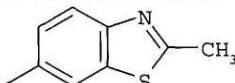
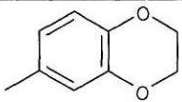
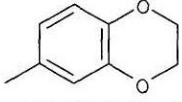
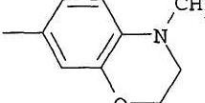
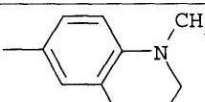
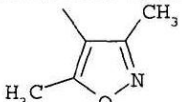
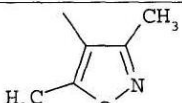
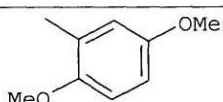
155

92025

156

Приклад	R _a	n	R ₃	R ₄	Ar	R
248	5-CF ₃	1	CH ₃	CH ₃		H
249	5-CF ₃	1	CH ₃	CH ₃		CH ₃
250	5-CF ₃	1	CH ₃	CH ₃		H
251	5-Cl	1	CH ₃	CH ₃		CH ₃
252	5-Cl	1	CH ₃	CH ₃		H
253	5-Cl	1	CH ₃	CH ₃		CH ₃
254	5-Cl	1	CH ₃	CH ₃		H
255	5-Cl	1	CH ₃	CH ₃		CH ₃
256	5-Cl	1	CH ₃	CH ₃		H
257	5-Cl	1	CH ₃	CH ₃		CH ₃
258	5-Cl	1	CH ₃	CH ₃		H
259	5-Cl	1	CH ₃	CH ₃		CH ₃

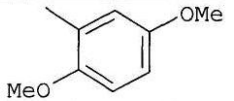
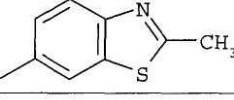
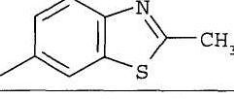
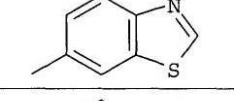
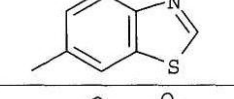
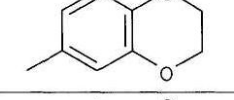
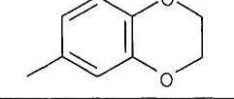
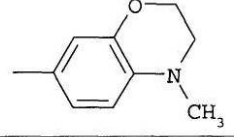
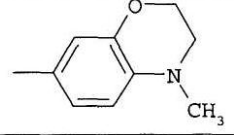
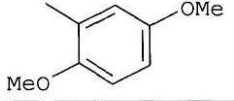
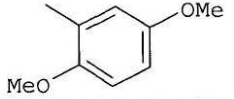
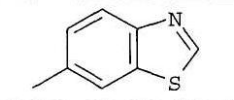
Приклад	R _a	n	R ₃	R ₄	Ar	R
260	5-Cl	1	CH ₃	CH ₃		H
261	5-Cl	1	CH ₃	CH ₃		CH ₃
262	5-Cl	1	CH ₃	CH ₃		H
263	5-Cl	1	CH ₃	CH ₃		CH ₃
264	5-Cl	1	CH ₃	CH ₃		H
265	5-Cl	1	CH ₃	CH ₃		CH ₃
266	5-Cl	1	CH ₃	CH ₃		H
267	5-Cl	1	CH ₃	CH ₃		CH ₃
268	5-Cl	1	CH ₃	CH ₃		H
269	5-Cl	1	CH ₃	CH ₃		CH ₃

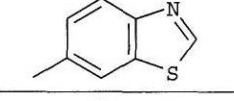
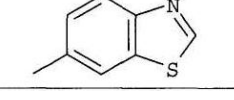
Приклад	R _a	n	R ₃	R ₄	Ar	R
270	5-Cl	1	CH ₃	CH ₃		H
271	5-Cl	1	CH ₃	CH ₃		CH ₃
272	5-Cl	1	CH ₃	CH ₃		H
273	5-Cl	1	CH ₃	H		C ₂ H ₅
274	5-Cl	1	CH ₃	H		H
275	5-Cl	1	CH ₃	H		C ₂ H ₅
276	5-Cl	1	CH ₃	H		H
277	5-Cl	1	CH ₃	H		C ₂ H ₅
278	5-Cl	1	CH ₃	H		H
279	5-Cl	1	CH ₃	H		C ₂ H ₅
280	5-Cl	1	CH ₃	H		H
281	5-Cl	1	CH ₃	H		C ₂ H ₅

161

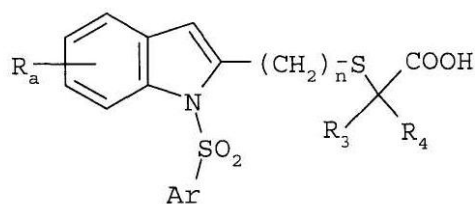
92025

162

Приклад	R _a	n	R ₃	R ₄	Ar	R
282	5-Cl	1	CH ₃	H		H
283	5-CF ₃	1	CH ₃	H		C ₂ H ₅
284	5-CF ₃	1	CH ₃	H		H
285	5-CF ₃	1	CH ₃	H		C ₂ H ₅
286	5-CF ₃	1	CH ₃	H		H
287	5-CF ₃	1	CH ₃	H		C ₂ H ₅
288	5-CF ₃	1	CH ₃	H		H
289	5-CF ₃	1	CH ₃	H		C ₂ H ₅
290	5-CF ₃	1	CH ₃	H		H
291	5-CF ₃	1	CH ₃	H		C ₂ H ₅
292	5-CF ₃	1	CH ₃	H		H
293	5-Cl	1	CH ₃ (S)	H		C ₂ H ₅

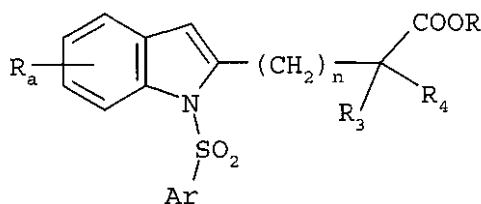
Приклад	R _a	n	R ₃	R ₄	Ar	R
294	5-Cl	1	CH ₃ (S)	H		H
295	5-Cl	1	CH ₃ (R)	H		C ₂ H ₅

ТАБЛИЦЯ III



Приклад	R _a	n	R ₃	R ₄	Ar
308	5-Cl	1	CH ₃	CH ₃	
309	5-Cl	1	CH ₃	H	
310	5-CF ₃	1	CH ₃	CH ₃	
311	5-CF ₃	1	CH ₃	H	

ТАБЛИЦЯ IV



Приклад	R _a	n	R ₃	R ₄	Ar	R
316	5-Cl	2	CH ₃	CH ₃		H
317	5-Cl	2	CH ₃	CH ₃		H

Фармакологічна активність

Сполуки згідно з винаходом піддавали біологічним тестам, щоб оцінити їх потенціал для лікування або попередження певних патологій. На першій стадії оцінювали здатність сполук діяти як активатори ядерних рецепторів PPAR.

Тест на трансактивацію використовують як тест первинного скринінгу. Клітини Cos-7 трансфекують плазмідом, яка експресує конструкт мишачого або людського рецептора PPAR-Gal4 (рецептора PPAR α -Gal4, PPAR δ -Gal4, або PPAR γ -GaW), і плазмиду-репортер 5Gal4pGL3 TK Luc. Трансфекції здійснюють, використовуючи хімічний агент (Jet PEI).

Трансфеговані клітини розподіляють в 384-лункові планшети і залишають стояти протягом 24 годин.

Через 24 години культуральне середовище замінюють. До культурального середовища додають досліджувані продукти (кінцева концентрація між $3 \cdot 10^{-5}$ і $3 \cdot 10^{-10}$ M). Після інкубації протягом ночі вимірюють експресію люциферази після додавання "SteadyGlo" відповідно до інструкцій виробника (Promega).

Як стандарти використовують фенофібринову кислоту з концентрацією 10^{-5} M (агоніст PPAR α), GW501516 з концентрацією (агоніст PPAR δ) і розиглітазон з концентрацією 10^{-6} M (агоніст PPAR γ).

Результати виражають у вигляді рівня індукції (число разів) в порівнянні з базовим рівнем у вигляді відсотка активності адекватного стандарту (стандарт=100%). Криві концентрація-ефект і

значення EC₅₀ обчислюють, використовуючи програмне забезпечення Assay Explorer (MDL).

В мікромолярній концентрації сполуки згідно з винаходом мають рівень індукції в межах аж до 154% (PPAR α), 127% (PPAR δ) і 100% (PPAR γ). Деякі сполуки згідно з винаходом мають EC₅₀ нижчий за 50 нМ, зокрема, рецептор hPPAR δ .

Другу серію тестів здійснювали із сполуками згідно з винаходом з метою підтвердження активності, виведеної на підставі їх спорідненості до рецепторів, згаданих вище. Цей тест полягає у вимірюванні β -окислення на клітинах людини печінкового походження HuH7 і клітинах мишей м'язового походження C2C12 після диференціації у вигляді м'язових трубочок.

Клітини інокулюють в чашках Петрі, що містять центральну стінку. Продукти додають в культуральне середовище і інкубують протягом 48 годин при різних концентраціях. Після інкубації протягом 22 годин в культуральне середовище додають радіоактивно мічений ¹⁴C-олеат (олеат 1-C14). Реакцію β -окислення зупиняють через дві години шляхом додавання 40% перхлорної кислоти.

Виділений в процесі окислення олеату CO₂ уловлюють розчином KOH, а потім підраховують.

Кожний тест проводять тричі.

Результати виражають у вигляді відсотка зміни відносно контрольних чашок (чашок без сполук).

Сполука	Доза (мг/кг)	Глюкоза	Тригліцериди	Холестерин
Фенофібрат	100	-9	-7	+32
Розиглітазон	3	-41	-52	-30
Приклад 2	30	0	-7	+30
Приклад 4	30	-30	-12	+41
Приклад 155	30	-35	-41	+38
Приклад 163	30	-38	-35	-15
Приклад 202	30	-52	-48	+25

Ці результати, які знаходяться у відповідності з модифікаціями, очікуваними від активаторів ядерних рецепторів PPAR, підтверджують цінність сполук згідно з винаходом для їх застосування як активних речовин лікарських засобів для попередження або лікування гіпертригліцеридемії та гіперхолестеринемії і, в більш загальному вигляді, для відновлення нормальних параметрів в процесі порушення ліпідного і вуглеводного метаболізму. Сполуки згідно з винаходом також є придатними для лікування дисфункції ендотелію, запальних захворювань або нейродегенеративних захворювань.

Відповідно до цього тесту сполуки згідно з винаходом підвищують β -окислення аж до +148% при концентрації 10 мкМ на клітинах HuH7. β -Окислення також збільшується на 82% у присутності, наприклад, сполуки згідно з Прикладом 4, використовуваної при концентрації 100 мкМ під час тесту на клітинах C2C12.

Деякі сполуки згідно з винаходом були протестовані на мишачій моделі db/db з метою підтвердження їх потенціалу як активних речовин. Протокол тесту є наступним:

Гомозіготних самців мишей C57BL/Ks-db (мишей db/db) у віці 11-13 тижнів на початку досліджень ділять на групи по 9-10 тварин. Продукти вводять перорально один раз на добу протягом 5 діб. Група мишей отримує тільки носій (0,5 або 1% розчин метилцелюлози). Зразок крові беруть з пазухи, розташованої позаду очного яблука, перед обробкою і через 4 години після останнього годування через зонд.

Після центрифугування сироватку збирають і вимірюють рівні холестерину, тригліцеридів і глюкози, використовуючи багатопараметричний аналізатор з наявними в продажу продуктами.

Результати виражають у вигляді відсотка зміни на останню добу відносно контрольної групи.

Були отримані наведені нижче порівняльні результати із сполуками згідно з винаходом, використаними як приклади:

Винахід також відноситься до фармацевтичних композицій, призначених для попередження або лікування вищезазначених захворювань, які містять як активну речовину щонайменше одну із сполук формули I згідно з винаходом.

Ці фармацевтичні композиції можна готувати загальноприйнятим способом, використовуючи фармацевтично прийнятні ексципієнти, щоб отримати форми, які можна вводити переважно перорально, наприклад, таблетки або капсули.

На практиці у випадку перорального введення сполуки добове дозування для людини переважно складає між 5 і 500 мг.